



VSEBINA

Nove učinkovine v letu 2012

Klicaj in dodaten podpis na receptu

Nove informacije o zdravilih

NOVE UČINKOVINE V LETU 2012

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

FDA je v letu 2012 odobrila 33 novih molekularnih entitet (NME) in 6 novih bioloških učinkovin, kar je več v primerjavi z letom 2011, ko je bilo skupaj odobrenih le 30 novih zdravil. Tolikšnega povečanja novoodobrenih učinkovin ni bilo že od leta 1997 in je za več kot 30 odstotkov večje od povprečja zadnjih dvajsetih let. EMA je v letu 2012 odobrila le 15 novih učinkovin, kar je 7 manj kot prejšnje leto. Leta 2012 je bilo tudi več učinkovin (12), ki sta jih odobrili obe agenciji v istem letu hkrati. Odobritev je doslej navadno pri eni od obeh prehitela drugo agencijo za eno leto.

Tudi leta 2012 je bilo največ odobrenih učinkovin iz skupine učinkovin sirot (12, odobrenih pri FDA), še vedno pa je vodilno indikacijsko področje zdravil za zdravljenje rakavih obolenj, kar je podobno kot leta 2011. Tako je FDA odobrila 13 onkoloških zdravil, kar je 33 odstotkov vseh novoodobrenih zdravil v tem letu in je v primerjavi s prejšnjim letom precej več (v letu 2011 le 22 odstotkov). Biološke učinkovine so zajemale le 15 odstotkov novoregistriranih učinkovin pri FDA, kar je 5 odstotkov manj kot leta 2011. Poudariti pa je treba, da kar 20 učinkovin, ki jih je odobrila FDA, predstavlja prve učinkovine skupin zdravil z novim mehanizmom delovanja in najzanimivejše v nadaljevanju tudi opisujemo.

Kar tri nove onkološke učinkovine so indicirane za zdravljenje kronične mieločne levkemije. *Omacetaksin mepesukcinat* ali homoharingtonin je alkaloid iz rastline *Cephalotaxus harringtonia*, ki se uporablja za zdravljenje prej omenjene levkemije, kadar so pacienti rezistentni ali/in intolerantni za dva ali več inhibitorjev tirozin-kinaz. Zavira proteinsko translacijo, tako da interagira z ribosomalnim mestom A in preprečuje pravilno umeščanje aminokislinskih stranskih verig nastajajočih aminoacil-tRNA.

Preostali dve učinkovini sta kinazna inhibitorja. *Ponatinib* je multikinazni inhibitor, ki interagira z naslednjimi tarčami: BCR-ABL, KIT,

RET in FLT3, *bosutinib* pa izkazuje inhibicijo BCR-ABL ter inhibira kinaze iz družine SRC. Oba sta bila razvita za delovanje na rezistentne oblike kronične mieločne levkemije, na katere doslej odobreni kinazni inhibitorji niso učinkovali. Tudi *regorafenib* je multikinazni inhibitor, ki je bil poleg *ziv-afibercepta* odobren za zdravljenje metastaznega kolorektalnega raka. Medtem ko so tarče prve spojine različne kinaze: RET, VEGFR1, 2, 3 in KIT, pa je *ziv-afibercept* rekombinantni fuzijski protein, ki se veže z VEGA, VEGFB in PIGF in je sestavljen iz vezavnega dela za žilni endotelijski rastni faktor (VEGF) ekstracelularne domene človeškega receptorja VEGF 1 in 2 ter Fc-dela človeškega imunoglobulina IgG1.

Naslednji dve protitumorni učinkovini sta prav tako kinazna inhibitorja, le njuna indikacija se razlikuje. *Aksitinib* je nizkomolekularni tirozin-kinazni inhibitor, ki interagira z več tarčami, vključno z VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR in cKIT (CD117). Signifikantno inhibira med drugim tudi rast raka dojk v različnih modelih, posebno uspešnost pa je pokazal pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic, za kar so mu tudi odobrili indikacijo.

Tudi *kabozantinib* (XL184) je nizkomolekularni tirozin-kinazni inhibitor c-Met in VEGFR2, ki zmanjšuje rast tumorjev, metastaziranje in angiogenezo. FDA ga je odobrila za zdravljenje medularnega tiroidnega raka.

V skupino onkoloških zdravil z novim mehanizmom delovanja spada tudi *vismodegib*. Ta učinkovina zavira pot signaliziranja hedgehog, ki je aktivirana pri različnih oblikah raka, tudi pri metastazirajočem ali lokalno napredovalem karcinomu bazalnih celic, eni najpogostejših oblik raka kože. Vismodegib deluje kot antagonist SMO (smoothened receptor), ki je del poti signaliziranja hedgehog. Inhibicija receptorjev SMO preprečuje aktivnost transkripcijskih faktorjev GLI1 in GLI2, ki so vpleteni v ekspresijo tumorskih genov v poti signaliziranja hedgehog. Nepravilnosti v tej poti pa so patološko relevantne v 90 % vseh karcinomov bazalnih celic. Zato je ta učinkovina trenutno odobrena za zdravljenje te oblike raka, potekajo pa klinične raziskave za uporabo pri zdravljenju kolorektalnega raka, drobnoceličnega raka pljuč, napredovalega raka

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



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska 184A, 1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorna urednica: Marija Sollner Dolenc

Pomočnik odgovorne urednice: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Nataša Faganelli,

Jurij Fürst, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Alenka

Premuš Marušič, Tomaž Kocjan, Barbara

Razinger, Lovro Stanovnik, Mihaela Tršinar

želodca, raka pankreasa in meduloblastoma.

Pertuzumab (2C4) je monoklonsko protitelo, prvo v novi onkološki skupini, ki so jo poimenovali inhibitorji dimerizacije HER (HER dimerisation inhibitors). Z vezavo na HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) prepreči njegovo dimerizacijo z drugimi receptorji HE, ki je potrebna za aktivacijo teh receptorjev, s tem pa prepreči rast oz. proliferacijo celic. Tako upočasni rast raka v celicah. FDA je odobrila njegovo uporabo za zdravljenje HER2 – pozitivnega metastaznega raka dojke.

Karfilzomib je tetrapeptidni epoksiketon in je analog epoksomicina. Ta učinkovina je selektivni proteasomski inhibitor. Ireverzibilno se veže na podenoto S20 proteasoma multikatalitične proteaze, ki odstranjuje (lizira) poškodovane celične proteine. Inhibicija te proteasomske enote povzroči nastajanje poljubikvitiranih proteinov, ki povzročijo zastoj celičnega cikla, apoptozo in s tem zavrejo tudi rast tumorjev. Odobren je za zdravljenje multiplega mieloma, indiciran pa tako pri relapsu obolenja kot pri refraktornem multiplem mielomu.

Enzalutamid (MDV3100) je antagonist androgenskega receptorja in se zato uporablja za zdravljenje metastatskega raka prostate, odpornega proti kastraciji. Poročajo o do 89 % zmanjšani serumski koncentraciji specifičnega prostatičnega antigena po enem mesecu zdravljenja s to učinkovino. Njena prednost pred nekaterimi drugimi androgenimi antagonisti je med drugim tudi ta, da se veže z androgenim receptorjem z večjo afiniteto, poleg tega pa kompleks med receptorjem in enzalutamidom ne prehaja v jedro (ni translokacije) in se ne more vezati na hormonsko odzivne elemente DNK za androgeni receptor.

Piksantron dimaleat se uporablja v obliki raztopine za infundiranje pri zdravljenju odraslih bolnikov z ne-Hodgkinovim B-celičnim limfomom. Zdravilo se uporablja, kadar je limfom agresiven in se je ponovil ali se ni odzval na zdravljenje z drugimi kemoterapevtiki. Piksantron je citotoksično zdravilo, ki spada v skupino antraciklinov. Deluje tako kot vsi antraciklini – je inhibitor topoizomeraze II in interkalator DNK. Prednost pred drugimi antraciklini (npr. doksorubicinom) je, da ima manj neželenih učinkov na srce.

Glukarpidazo je FDA odobrila za preprečevanje toksičnih učinkov metotreksata, ki se pri nekaterih pacientih, ki imajo okvarjeno ledvično funkcijo, lahko pojavi pri terapevtskih odmerkih, saj se pri njih koncentracije lahko povečajo na več kot 1 $\mu\text{mol/L}$. Glu-

karpidaza je rekombinantni bakterijski encim, ki hidrolizira karboksilni terminalni glutamatni preostanek iz folne kisline in klasičnih antifolatov, kot je metotreksat. S pomočjo omenjenega encima se metotreksat pretvori v netoksičen metabolit 4-deoksi-4-amino-N10-metilpterojsko kislino (DAMPA) in glutamat. Tako omogoča eliminacijo metotreksata po drugi poti, ne skozi ledvice, kar je še posebej pomembno ob velikih odmerkih, ki so jim zaradi terapije osnovne bolezni izpostavljeni bolniki z zmanjšano renalno funkcijo.

Težave z delovanjem črevesja, debelost in druge gastroenterološke motnje so čedalje pogostejša obolenja razvitega sveta. Tako ne preseneča, da sta FDA in EMA za zdravljenje tovrstnih obolenj v letu 2012 odobrili kar nekaj učinkovin. Prva učinkovina, *linaklotid*, je agonist gvanilat-ciklaze C oz. intestinalne gvanilat-ciklaze (GC-C). Gvanilat-ciklaza C je predvsem na luminalni strani intestinalnega epitelija. Ta receptorsko-encimski sistem je sestavljen iz ekstracelularne ligand vezavne domene, transmembranske regije, regije, ki ima sekvenco, podobno protein-kinazam, in C-terminalno gvanilat-ciklazno domeno. Transdukcija po aktivaciji poteka prek tirozin-kinazne aktivnosti. GC-C veže na vročino stabilne enterotoksine (produkti npr. *E. coli*), ki prek tega sistema povzročajo akutno sekretorno diarejo. Linaklotid se zato uporablja za terapijo kroničnega idiopatskega zaprtja in sindroma razdraženega črevesja, ki ga spremlja zaprtje.

Teduglutid se uporablja za zdravljenje odraslih s sindromom kratkega črevesa. To je motnja, pri kateri črevo hranilnih snovi in tekočine ne absorbira pravilno, kar se običajno zgodi po kirurški odstranitvi velikega dela tankega črevesa. Teduglutid se uporablja po končani »prilagoditvi črevesa« (spremembe v delovanju črevesa zaradi prilagoditve na zmanjšano velikost po operaciji). Ker je bolnikov s sindromom kratkega črevesa malo, velja ta bolezen za redko, zato je teduglutid uvrščen kot »zdravilo sirota«. Teduglutid je analog človeškega glukagonu podobnega peptida-2 (GLP-2), hormona, ki se tvori v črevesu in povečuje absorpcijo iz njega, tako da poveča pretok krvi, zmanjša hitrost, s katero hrana potuje po njem, ter izločanje želodčne kisline, ki lahko ovira absorpcijo. Teduglutid proizvajajo z rekombinatno tehnologijo in se v primerjavi z GLP-2 v telesu obdrži dlje.

Taligluceraza alfa se uporablja kot nadomestna encimska terapija pri pacientih, ki imajo slabo delovanje tovrstnega encima ali pa sploh ni izražen. To je encim glukocerebrozidaza, pridobljen z rekombinantno tehnolo-

gijo iz rastlinskih celic. Pacienti, oboleni za Gaucherjevo boleznijo tipa I, ga nimajo, zato se pri njih kopiči substrat za ta encim: glukocerebrozid. Maščoba je produkt odmrlih rdečih in belih krvnih celic. Zaradi odsotnosti oziroma nefunkcionalnosti glukocerebrozidaze se glukocerebrozid ne razgrajuje, ampak se kopiči v tkivnih makrofagih. Ko je nerazgrajene maščobe v celicah zelo veliko, te postanejo velike, okrogle in niso več sposobne opravljati svojih nalog. Imenujemo jih Gaucherjeve celice. Največ jih je v kostnem mozgu, vranici in jetrih in onemogočajo njihovo normalno delovanje. Običajno so pogosti zlomi kosti ter povečana jetra in vranica prvi znaki, zaradi katerih zdravnik posumi na to bolezen. Zdravilo tako omogoča razgradnjo glukocerebrozida, ki se drugače kopiči v telesu in povzroča simptome prej omenjenega obolenja.

Lorkaserin je selektivni agonist serotoninskih receptorjev 5-HT_{2C}, ki jih je največ v možganih. Tam jih najdemo v horoidnem pleksusu, korteksu, hipokampusu, cerebellumu, amigdalni, talamusu in hipotalamusu. Aktivacija teh receptorjev v hipotalamusu povzroči nastajanje proopiomelanokortina (POMC) in tako zaradi občutka sitosti omogoči hujšanje. Čeprav je splošno znano, da modulacija receptorjev 5-HT_{2C} pomaga uravnati tako apetit kot tudi razpoloženje in endokrino izločanje, še ni pojasnjeno, kako natančno lorkaserin uravnava apetit. FDA je odobrila to učinkovino za zmanjševanje debelosti pri ljudeh, katerih ITM je enak ali večji od 30, ali pri bolnikih, ki imajo ITM 27 ali večji, ob predpostavki, da so hipertonični, imajo diabetes tipa 2 ali povišan holesterol.

Lomitapid je prav tako nova učinkovina, ki jo lahko uvrstimo v gastroenterološko skupino učinkovin. Odobrena je bila za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije. Je zdravilo sirota, ki znižuje holesterol LDL, celotni holesterol, apolipoprotein B in holesterol ne-HDL pri pacientih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Lomitapid inhibira mikrosomalni protein za prenos trigliceridov (microsomal triglyceride transfer protein (MTP ali MTPP)), ki je potreben za nastanek in izločanje VLDL v jetrih. FDA ga je odobrila kot pomoč pri zdravljenju omenjene bolezni, ki poteka z nizkomaščobno dieto in drugimi učinkovinami, ki znižujejo povišane maščobe v krvi. Velja pa opozoriti, da je lomitapid v fazi II kliničnih študij povečal raven aminotransferaz in povzročil kumulacijo maščob v jetrih. Na te neželene učinke bi morali biti ob uporabi zdravila pozorni.

Alipogentiparovek se kot raztopina za injiciranje uporablja za zdravljenje odraslih bol-

nikov z diagnozo pomanjkanja lipoproteinske lipaze ali multiplimi napadi pankreatitisa (vnetja pankreasa) kljub omejevanju vnosa maščobe s hrano. Spada v skupino zdravil za napredno gensko zdravljenje in je prvo tovrstno zdravilo, odobreno za terapevtsko uporabo. Gre za skupino zdravil, ki delujejo tako, da prenesejo gene v telo. Pomanjkanje encima lipoproteinske lipaze je zelo redka dedna bolezen, ki povzroča ponavljajoča se vnetja trebušne slinavke. Prizadene enega človeka na milijon ljudi, lahko pa vodi tudi v smrt. Trenutno je edini način, da bolniki uravnajo svoje težave, ta, da se vse življenje držijo stroge nizkomaščobne diete. Novi način zdravljenja je tako zelo obetaven, prinaša pa določeno tveganje, zaradi česar je treba bolnike skrbno spremljati.

Alipogentiparvovek vsebuje humano varianta gena LPLS447X v vektorju z adenoasociiranim virusnim serotipom 1(AAV1), ki je usmerjen na mišico. Zdravilo se vbrizga kot enkratni niz injiciranj v mišico na spodnjih okončinah, kjer ga privzamejo miociti. Elementi vektorja so bili izbrani tako, da se promovira izražanje gena LPLS447X s privzemanjem ustroja ekspresije celice in da miociti proizvajajo proteinski produkt transgena LPLS447X, tako da se vektor ne more reproducirati. Lipoproteinska lipaza je ključni encim »prvega koraka« pri presnovi lipoproteinov po vnosu maščobe s hrano. V kliničnih študijah so pri posameznih bolnikih opazili prehodno zmanjšanje trigliceridov do 12 tednov. Poleg tega alipogentiparvovek omogoča ekspresijo proteina LPL v mišici, v katero je bil injiciran, na kar kaže izboljšanje postprandialne presnove hilomikronov, ki so ga opazili pri majhni podskupini bolnikov.

Pasireotid diaspartat se uporablja za zdravljenje odraslih s Cushingovo boleznijo, pri katerih kirurški poseg ni bil uspešen ali zanje ni primeren. Cushingovo bolezen povzroča tumor hipofize, ki sprošča preveč hormona ACTH, ta pa stimulira nastajanje prevelike količine kortizola. Pasireotid je analog somatostatina, za katerega je znano, da zavira sproščanje ACTH. Običajno je na tumorskih celicah veliko receptorjev za somatostatin, vključno s tumorji hipofize, ki povzročajo Cushingovo bolezen. Tako kot somatostatin se tudi pasireotid veže na te receptorje in zavira sproščanje odvečnega ACTH. Ker zadnji stimulira nastajanje kortizola, zaviranje izločanja ACTH pomaga pri zmanjševanju koncentracije kortizola v telesu in tako lajša simptome bolezni. To zdravilo je peptid in se mora injicirati, zato je treba bolnike naučiti, kako ravnati z njim. Kot neželen učinek pa se lahko pojavi hiperglikemija.

Krofelemer so odobrili za zmanjševanje enega izmed neželenih učinkov zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV – diareje. Take učinkovine so nukleozidni analogi inhibitorjev reverzne transkriptaze in proteazni inhibitorji. Prav tako pa bi se ta učinkovina lahko uporabljala za zdravljenje diareje pri otrocih, akutne infekcijske diareje in sindroma razdraženega črevesja. *Krofelemer* deluje neodvisno na dva po sestavi različna kloridna kanala v črevesju, na CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) in na kanal anoktamin 1, aktiviran s kalcijem. Zaradi tega delovanja se manj kloridnih ionov izloči v lumen črevesja, kar zmanjša izločanje natrijevih ionov in vode ter tako popravi konsistenco blata in zmanjša čas diareje.

Bedakilin (bedaquiline, TMC207 ali R207910) je diarilkinolinska protituberkulozna učinkovina, ki jo je FDA odobrila za zdravljenje v kombinaciji z drugimi zdravili pri večkratno odporni tuberkulozi, ko drugih zdravil ni mogoče uporabiti. Gre za novo in učinkovito zdravilo proti odpornim sevom bakterije tuberkuloze (*Mycobacterium tuberculosis*), vendar z neželenimi učinki na srcu in jetrih. *Bedakilin* inhibira mikobakterijsko sintezo ATP, encim, ki je nujno potreben za nastajanje ATP oz. energijsko bogatih molekul v mikobakteriji. Gre za prvo novo učinkovino proti tuberkulozi po 40 letih z novim mehanizmom delovanja na bakterijo tuberkuloze.

Drugo novo protimikrobno zdravilo pa je poleg *bedakilina raxibakumab* (raxibacumab), ki ga je FDA odobrila za zdravljenje inhalacijskega antraksa – infekcijskega obolenja, ki ga povzroča vdihavanje spor bakterije *Bacillus anthracis*. Je humano monoklonalno protitelo, ki se uporablja za preprečevanje inhalacijskega antraksa, če alternativna terapija ni na voljo ali je neprimerna za pacienta.

Avanafil je inhibitor PDE5, ki ga je FDA odobrila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Mehanizem delovanja je za to skupino učinkovin dobro poznan. Njegova prednost pred že odobrenimi inhibitorji PDE5 pa je, da hitreje učinkuje.

Ivakaftor (VX-770) je učinkovina, indicirana za zdravljenje nekaterih oblik cistične fibroze. Vzrok tega obolenja je ena ali več sprememb v proteinu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ki uravnava pretok tekočine v celicah in vpliva na komponente znoja, prebovnih sokov in mukusa. Sprememba, nastala zaradi mutacije gena, ki kodira ta protein, se lahko kaže na različnih delih proteina, odgovornih za ustrezno funkcijo. Ena izmed takih mutacij,

G551D, omogoča, da protein CFTR preide do površine epitelijskih celic, onemogoča pa transport kloridnih ionov skozi ionski kanal. Ivakaftor izboljša transport kloridnih ionov skozi ionski kanal in zato ga uvrščamo v skupino učinkovin spodbujevalcev CFTR. Mutacijo G551D najdemo pri 4–5 % primerih cistične fibroze, zato so ivakaftor odobrili samo za zdravljenje cistične fibroze, povzročene s to mutacijo.

Ingenol mebutat se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z aktinično keratozo. To je kožna lezija, ki se razvije po čezmerni izpostavljenosti sončni svetlobi. Zdravilo se uporablja, kadar zunanja plast kože, ki jo je prizadela aktinična keratoza, ni odebeljena ali dvignjena. Natančno delovanje te učinkovine ni v celoti znano. Predvideva se, da deluje na dva različna načina. Ko nanese mo ingenol mebutat in ga kožne celice absorbirajo, ima neposreden toksičen učinek na celico in obenem spodbuja vnetni odziv. Oba učinka skupaj povzročita odmrtnje celic, ki jih je prizadela aktinična keratoza.

Aklidinijev bromid je namenjen lažšanju simptomov kronične obstrukcijske pljučne bolezni pri odraslih. Uporablja se za vzdrževalno (redno) zdravljenje. Je antiholinergični bronhodilatator, ki razširi dihalne poti tako, da blokira muskarinske receptorje, ki posredujejo krčenje mišic v bronhialnem sistemu. *Aklidinijev bromid* ob vdihu povzroči, da se mišice v dihalnih poteh sprostijo, kar pripomore k ohranjanju odprtih dihalnih poti in omogoča bolniku lažje dihanje. Antiholinergične bronhodilatacijske učinkovine vplivajo tudi na srce in ožilje, zato bo treba pozorno spremljati učinke zdravila na srce in ožilje.

Drugo zdravilo v skupini novih učinkovin z delovanjem v dihalnem sistemu pa je *lucinaktant* (lucinactant). Sestavljen je iz peptida sinapultida (KL4 acetat), 1,2-dipalmitoil-sn-glicerol-3-fosfolina, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicerol-3-fosfoglicerola (v obliki natrijeve soli), in palmitinske kisline. Endogeni pljučni surfaktanti zmanjšujejo površinsko napetost na stičišču tekoče in zračne faze na alveolarni površini med dihanjem in stabilizirajo alveole. Pomanjkanje teh surfaktantov povzroči pri nedonošenčkih respiratorni distresni sindrom (RDS). *Lucinaktant* poveča količino surfaktantov in tako površino alveolov ohrani sposobno za izmenjavo plinov.

Med učinkovinami, ki vplivajo na centralni živčni sistem, je med novoodobrenimi v letu 2012 tudi *perampanel*. To je antiepileptična učinkovina, ki deluje kot selektivni nekompetitivni antagonist AMPA, glavnega podtipa ionotropnih glutamatnih receptorjev. *Perampanel* se uporablja za zdravljenje parcialnih

napadov (epileptičnih napadov) s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več. Za to vrsto epilepsije je značilna prevelika električna aktivnost v enem delu možganov, ki povzroči simptome, kot so nenadni sunkoviti gibi določenega dela telesa, motnje sluha, voha ali vida, odrevenelost in nenaden občutek strahu. Sekundarna generalizacija se pojavi, ko čezmerna električna aktivnost zajame celotne možgane. Zdravilo se sme uporabljati samo kot dopolnilno zdravljenje v kombinaciji z drugimi antiepileptičnimi zdravili.

V nadaljevanju navajamo še nekaj zanimivih učinkovin, katerih uporabo so odobrili v letu 2012, njihovo indikacijsko področje pa je zelo različno.

Tafuprost je selektivni agonist prostaglandin F prostanoidega receptorja. Je prostaglandinski analog, ki se uporablja lokalno (kot kapljice za oči) pri napredovalem glavkomu in okularni hipertenziji. S povečanjem odtoka tekočine iz očesa zmanjšuje intraokularni tlak.

Mirabegron (YM-178) je učinkovina, indicirana predvsem za zdravljenje sindroma čezmerno aktivnega sečnega mehurja. Učinek izkazuje z aktivacijo 3-adrenergičnih receptorjev, ki vodi v sprostitve mišic mehurja in tako tudi omogoča njegovo večjo kapaciteto.

Pregesatid acetat je funkcionalni analog eritropoetina, odobren za zdravljenje anemije, povezane s kronično ledvično boleznijo pri odraslih, ki so na dializi.

Teriflunomid (A77 1726) je aktivni metabolit leflunomida, ki je indiciran za zdravljenje multiple skleroze. Je imunomodulator, njegov mehanizem delovanja pa je povezan z inhibicijo dihidroorotat dehidrogenaze, s čimer preprečuje biosintezo pirimidinskih spojin. Inhibira rast hitrodelečih celic, vključno z aktiviranimi limfociti T, za katere predvidevajo, da so vpleteni v patološke procese multiple skleroze. Ugotovili so tudi, da ta učinkovina blokira transkripcijski faktor NF- κ B, pri visokih koncentracijah pa inhibira tirozin-kinaze. Ta zadnji učinek ni izražen pri terapevtsko uporabnih odmerkih.

Značilnost zdravil, odobrenih leta 2012, je prav gotovo ta, da jih je veliko s popolnoma novim mehanizmom delovanja. Priprava boljših učinkovin z delovanjem na nove tarče je tako izziv. Hkrati pa prav takšne učinkovine zahtevajo še natančnejše farmakovigilanco spremljanje, saj so neželeni učinki manj poznani kot že pri uveljavljenih skupinah zdravil. Kako varne in učinkovite so te novoodobrene učinkovine, bo seveda pokazala njihova uporaba v prihodnjih letih.

Literatura:

1. Mullard A., 2012 FDA drug approvals, *Nature Rev., Drug Disc.*, 2013, 12: 87–90.
2. <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/default.aspx?DrugYear=2012> (februar 2013)
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WCOB01ac058001d124 (februar 2013)
4. <http://www.drugs.com/newdrugs.html> (februar 2013)
5. Povzetki glavnih značilnosti zdravil (EMA, FDA).

KLICAJ IN DODATEN PODPIS NA RECEPTU

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

Zakonodaja v 30. členu Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 86/2008, 45/2010 in 38/2012; v nadaljevanju pravilnik o predpisovanju in izdajanju zdravil) določa:

Če zdravnik predpiše presežen največji odmerek zdravila ali drugačno odmerjanje, kot ga določajo dovoljenje za promet z zdravilom in drugi predpisi, mora številke izpisati tudi z besedami in poleg te oznake dodati klicaj (!) ter se zraven njega podpisati.

Te določbe izhajajo iz dejstva, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (proizvajalec ali poslovni subjekt, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pogodbo) odgovoren za razvoj in dajanje zdravila v promet v skladu z dovoljenjem za promet in za morebitno škodo, nastalo v zvezi s tem. Dovoljenje za promet (pogovorno rečemo registracija) je odločba s podatki o zdravilu, katere del so odobrene informacije o zdravilu: povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo in označevanje zdravila.

Kot drugi predpisi se štejejo predpisi Ministrstva za zdravje RS, npr. v izrednih razmerah (infekcije, epidemije, pandemije, zastrupitve, sevanja in podobno), za izvajanje zaščitnih ukrepov v interesu varovanja javnega zdravja.

Če se zdravilo ne uporablja v skladu z dovoljenjem za promet oziroma s predpisi Ministrstva za zdravje RS, odgovornosti za morebitno škodo zaradi take uporabe ne nosi več imetnik dovoljenja za promet oziroma ministrstvo, temveč jo prevzame zdravnik, ki je zdravilo predpisal. Zavešno odločitev za predpis zdravila, ki se ne ujema z dovoljenjem za promet oziroma s predpisi ministrstva (drugačen način uporabe, odmerjanje, itd.), je pa po zdravnikovi presoji nujen za posameznega pacienta zaradi njegovega posebnega stanja, potrdi z izpisom številke z besedami, klicajem in podpisom.

Primeri drugačnega odmerjanja in uporabe od odobrenega v dovoljenju za promet z zdravilom so na primer pri skupinah bolnikov, za katere zdravilo (še) ni odobreno (npr. pediatrična populacija oziroma otroci):

- esomeprazol (Nexium), 10 mg, zrnca za peroralno suspenzijo pri otrocih, lažjih od 10 kg oziroma mlajših od enega leta (Za mlajše od enega leta in lažje od 10 kg uporaba ni indicirana.)
- amoksilin in klavulanska kislina (Amoksilav), 250 mg/31,25 mg v 5 mL, peroralna suspenzija z odmerjanjem 2 žlički na 8 ur (npr. pri otroku 22 kg, 4 leta) (Presežen je največji dnevni odmerek.)
- pimekrolimus (Elidel), 10 mg/g, krema pri otrocih, mlajših od dveh let (Zdravilo je odobreno za zdravljenje bolnikov, starih dve leti ali več, z blagim ali zmernim atopijskim dermatitisom, pri katerih zdravljenje z lokalnimi glukokortikoidi ni priporočljivo ali ni mogoče (npr. zaradi neprenašanja glukokortikoidov ali njihove neučinkovitosti). **Pri otrocih, mlajših od dveh let, je povečano tveganje za maligne bolezni kot posledica imunosupresivnega učinka. Zato se taka uporaba zelo odsvetuje.**

V letu 2007 je bila sprejeta zakonodaja EU v obliki uredbe, ki farmacevtskim družbam nalaga obveznosti razvoja zdravil in izvajanja študij pri pediatrični populaciji, zato se pridobiva tudi vse več podatkov o učinkovitosti, varnosti in ustreznem odmerjanju zdravil pri pediatrični populaciji. Zaradi tega se zmanjšuje potreba po neodobrenem predpisovanju zdravil pri otrocih.

Drugi primeri neustreznega odmerjanja (pri katerih sta potrebna klicaj in podpis):

- paracetamol (Lekadol, Daleron, Panadol), 500-miligramske tablete z odmerjanjem 3 tablete na 12 ur po potrebi (Presežen je največji enkratni odmerek.)
- diklofenak (Naklofen duo), 75-miligramske kapsule z odmerjanjem 1 kapsula na 8 ur (Presežen je največji dnevni odmerek.)
- rosuvastatin (Crestor, Rosuvastatin Actavis, Rosuvastatin Krka, Rosuvastatin Mylan, Rosuvastatin Teva, Sorvasta, Vosustat), 20-miligramske tablete z odmerjanjem 3 tablete zvečer (Presežen je največji dnevni odmerek; že pri odmerku 40 mg je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.)

Če **farmacevt** izda zdravilo z drugačnim odmerjanjem, kot ga priporoča dovoljenje za promet, zdravnik pa na receptu ni naredil klicaja in se zraven podpisal, s tem postane **soodgovoren za morebitne škodljive posledice** takega odmerjanja, če ne ravna po določbah pravilnika o predpisovanju in izdajanju zdravil. Te določajo, da **mora farmacevt zdravnika**, ki je tak recept predpisal,

opozoriti na ugotovljeno pomanjkljivost, in sicer tako, da pri pacientu ohrani zaupanje v pravilnost zdravnikovega in svojega dela. Če se pri tem ne more sporazumeti z zdravnikom, na primeren način **vrne recept** zdravniku oziroma pacientu s potrebnim pojasnilom. Če zdravnik, ki je recept predpisal, ni dosegljiv, farmacevt izda zdravilo v srednjem priporočenem odmerku, o svojem ravnanju pa čim prej obvesti zdravnika, ki je izdal recept, in svoje ukrepe označi na receptu. Če gre za dvoumne primere, farmacevt na primeren način **vrne recept** zdravniku, ki je tak recept predpisal, oziroma pacientu s potrebnim pojasnilom.

Vračanje pacienta k zdravniku je obremenjujoče za pacienta in zdravstveni sistem. Da bi se temu izognili, je treba upoštevati določbe pravilnika o predpisovanju in izdajanju zdravil in vedno ob zavestnem drugačnem predpisovanju zdravila, kot ga določa dovoljenje za promet ali predpisi Ministrstva za zdravje RS, številke odmerjanja izpisati tudi z besedami in poleg te oznake dodati klicaj (!) ter se zraven njega podpisati.

NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

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

OPOZORILO O MOŽNEM POJAVU SEROTONINSKEGA SINDROMA PRI SOČASNI UPORABI ZDRAVILA DUROGESIC® IN SEROTONINERGIČNIH ZDRAVIL

Imetnik dovoljenja za pomet z zdravilom Durogesic je zdravstvenim delavcem januarja letos poslal neposredno obvestilo (DHPC) o možnosti pojava potencialno smrtno nevarnega serotoninskega sindroma pri **sočasni uporabi zdravila Durogesic** (oziroma učinkovine fentanil) **in serotoninergičnih zdravil**. Serotoninski sindrom ni povezan z uporabo zdravila Durogesic v monoterapiji.

Pomembno je:

- Pri sočasnem predpisovanju zdravila Durogesic z zdravili, ki vplivajo na serotoninergični sistem, je potrebna previdnost.

- Serotoninski sindrom se lahko pojavi pri sočasni uporabi:
 - serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors)
 - zaviralcev privzema serotonina in noreadrenalina (SNRI – serotonin norepinephrine reuptake inhibitors)
 - zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (vključno z zaviralci MAO – monoamine oxidase inhibitors)
- Pojavi se lahko pri jemanju priporočenega odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo eno ali več naslednjih stanj:

- spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo)
- avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, hipertermijo)
- živčno-mišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije, rigidnost)
- prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko)

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba zdravljenje z zdravilom Durogesic prekiniti.

Serotoninski sindrom opisujejo kot klinično triado sprememb duševnega stanja, avtonomne nestabilnosti in živčno-mišičnih motenj, ki so posledica čezmernega serotonergičnega agonizma receptorjev centralnega živčnega sistema in perifernih serotonergičnih receptorjev. Simptomi se lahko razvijejo hitro, pogosto v le nekaj minutah po izpostavljenosti zdravilu. Pri približno 60 odstotkih bolnikov se serotoninski sindrom izrazi v 6 urah po prvem odmerku, po prejetju prevelikega odmerka ali po spremembi v odmerjanju.

Na podlagi ugotovitev tega pregleda so opozorila o možnosti pojava serotoninskega sindroma vključena tudi v Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Vir: neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

UPORABA ZDRAVILA PRADAXA® (DABIGATRAN ETEKSILAT) JE KONTRAINDICIRANA PRI BOLNIKI Z UMETNIMI SRČNIMI ZAKLOPKAMI, KI POTREBUJEJO ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE

Ta sprememba v Povzetku glavnih značilnosti zdravila temelji na podatkih iz preizkušanja

II. faze in njegovega podaljška, ki sta skupaj zajela 252 bolnikov, pri katerih so dabigatran eteksilat in varfarin preizkušali pri bolnikih z nedavno operativno vstavitvijo umetnih srčnih zaklopk in bolnikih, ki so jim umetno srčno zaklopko vstavili pred več kot tremi meseci. Preizkušali so odmerke od 150 mg, dvakrat na dan, do 300 mg, dvakrat na dan. Večino so zdravili z odmerki dabigatran eteksilata, ki so bili večji od odobrenih. Pri tem zdravljenju je bilo več trombemboličnih dogodkov in krvavitev kot pri zdravljenju z varfarinom. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju so pri velikih krvavitvah prevladovali pooperativni hemoragični perikardialni izlivi.

Opozorilo v poglavju 4.4, naj se zdravila Pradaxa ne uporablja **pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami**, je bilo na podlagi novih podatkov iz kliničnih preizkušanj poostreno in se po novem glasi, da je **uporaba zdravila pri teh bolnikih kontraindicirana**.

Uporaba zdravila Pradaxa je v Evropski uniji odobrena pri naslednjih indikacijah:

- primarno preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena,
- preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in enim ali več dodatnih dejavnikov tveganja (glejte priloženi Povzetek glavnih značilnosti zdravila).

Vir: neposredno obvestilo za zdravstvene delavce in

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500136258.pdf

TVEGANJE ZA NETIPIČEN ZLOM STEGNECE OB ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILOM PROLIA® (DENOSUMAB)

Pri ženskah po menopavzi, ki so prejemale zdravilo Prolia za zdravljenje osteoporoze, so bili opisani redki primeri netipičnih zlomov stegnenice.

Zdravilo je indicirano za zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi z večjim tveganjem za zlome ter za zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z ablacijo hormonov pri moških z rakom na prostati, ki imajo večje tveganje zlomov.

Primeri netipičnih zlomov kolka so bili potrjeni pri bolnicah, ki so zdravilo prejemale v pote-

kajóči odprti podaljšani študiji ključnega preizkušanja III. faze o preprečevanju zlomov pri pomenopavzalni osteoporozni (FREEDOM). Diagnoza netipičnega zloma stegenice je bila v nekaterih primerih ugotovljena že po dveh letih in pol izpostavljenosti zdravilu.

Netipični zlomi stegenice so subtrohanterni ali proksimalni diafizni. Pojavijo se ob majhni poškodbi ali brez nje. Takšen zlom se lahko pojavi obojestransko. Večje tveganje za tovrstne zlome je bilo opisano med uporabo difosfonatov.

Priporočila za zdravstvene delavce

- Bolnikom naj svetujejo, da o vsaki novi nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah obvestijo zdravnika. Osebe s takšnimi simptomi je treba oceniti glede nepopolnega zloma stegenice.
- Pri bolnikih, ki prejema denosumab in imajo zlom debela stegenice, je treba pregledati tudi drugo stegenico.
- Med postopkom ocenjevanja stanja je treba v primeru suma na netipičen zlom stegenice razmisliti o prenehanju zdravljenja z denosumabom. Opraviti je treba individualno oceno koristi in tveganj.

Denosumab je na voljo tudi pod imenom Xgeva® za preprečevanje dogodkov na okostju (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtne mozga ali operacije kosti) pri odraslih bolnikih s kostnimi metastazami parenhimskih tumorjev. Tveganje za netipične zlome stegenice obstaja tudi pri tem zdravilu.

Temu ustrezno bodo posodobljeni tudi podatki o zdravilih.

Vir: neposredno obvestilo za zdravstvene delavce,

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf in
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/02/WC500139251.pdf

ODPOKLIC ZDRAVILA TREDAPTIVE® (NIKOTINSKA KISLINA/LAROPIPRANT)

Imetnik dovoljenja za pomet z zdravilom Tredaptive (nikotinska kislina/laropiprant) je zdravstvenim delavcem januarja letos poslal neposredno obvestilo (DHPC) o odpoklicu zdravila Tredaptive. Zdravila ni dovoljeno več predpisovati.

Preliminarni rezultati študije HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) namreč niso pokazali statistično značilnega ugodnega učinka zdravila Tredaptive na

zmanjšanje tveganja za velike žilne dogodke. Poleg tega je bila v skupini, ki je prejela zdravilo Tredaptive, povečana pojavnost nekaterih nesmrtnih resnih neželenih učinkov (bolezni krvi in limfatičnega sistema, bolezni prebavil, okužbe, motnje presnove, bolezni mišično-skeletnega sistema, bolezni dihal in kože). Posledično se razmerje med tveganjem in koristjo ne šteje več za ugodno.

Študija HPS2-THRIVE je bila zasnovana za presojo učinka zdravljenja s tem zdravilom na velike žilne dogodke (ki vključujejo kombinacijo smrti zaradi koronarnih dogodkov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi ali revaskularizacije). V študiji so primerjali zdravljenje z zdravilom Tredaptive v kombinaciji s statinom in zdravljenje samo s statinom. Vključenih je bilo 25.673 bolnikov (14.741 iz Evrope in 10.932 iz Kitajske) z velikim tveganjem za kardiovaskularne dogodke, mediani čas spremljanja pa je bil 3,9 leta.

Pomembno je:

- Preveriti je treba trenutno zdravljenje bolnikov in **zdravilo Tredaptive opustiti**, saj od 22. 1. 2013 ni več na voljo.
- Bolnike z novimi ali ponovljivimi recepti za to zdravilo **farmaceuti napotite k lečečemu zdravniku**.
- Bolniki, ki trenutno prejema to zdravilo, naj se s svojim zdravnikom pogovorijo o nadaljnjem zdravljenju.

Vir: Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce in

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/01/WC500137453.pdf

TVEGANJE ZA HEPATOTOKSIČNOST AGOMELATINA (VALDOXAN®, 25 MG, FILMSKO OBLOŽENE TABLETE)

Tveganje za povečanje aminotransferaz pri bolnikih, ki jemljejo agomelatin, je znano od pridobitve dovoljenja za promet februarja 2009. Pri zdravljenih z zdravilom Valdoxan v obdobju njegovega trženja so poročali o primerih poškodbe jeter, vključno z njihovo odpovedjo, povečanih jetrnih encimov nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, hepatitisa in zlatenice. Večina se jih je pojavila v prvih mesecih zdravljenja. Ko so pri teh bolnikih agomelatin opustili, so se aminotransferaze v serumu običajno vrstile na normalne vrednosti.

Agomelatin (zdravilo Valdoxan) je odobren za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih bolnikih.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila je pregledal vse podatke o povečanju aminotransferaz ob uporabi agomelatina, ki so na voljo iz kliničnih preizkušanj ter obdobja trženja zdravila, in sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo agomelatin, zaostriti z novimi opozorili, dodatnimi testi delovanja jeter ob povečanju odmerka in opomnikom o obstoječih opozorilih, ki se nanašajo na delovanje jeter.

Napotki za zdravstvene delavce so:

- Teste delovanja jeter je treba izvajati pri vseh bolnikih, ki prejema agomelatin:
 - na začetku zdravljenja,
 - periodično po 3 tednih, 6 tednih (na koncu akutne faze), 12 tednih, 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze) in pozneje,
 - ob povečanju odmerka v enakih časovnih razmikih kot ob uvedbi zdravljenja,
 - vedno, kadar je to klinično indicirano.
- Pri povečanju aminotransferaz v serumu je treba teste delovanja jeter ponoviti v 48 urah.
- Agomelatin je treba takoj ukiniti, če povečanje aminotransferaz v serumu presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ali če se pri bolniku pojavijo simptomi in znaki možne poškodbe jeter, kot so: temen urin, svetlo obarvano blato, rumena koža/oči, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, nastop dolgotrajne in nepojasnjene utrujenosti.
- Bolnike je treba obvestiti o simptomih možne poškodbe jeter in jim svetovati, da če se pojavijo, takoj prenehajo jemati agomelatin ter nujno poiščejo pomoč zdravnika.
- Previdnost je potrebna pri predpisovanju agomelatina bolnikom s povečanimi vrednostmi aminotransferaz pred zdravljenjem ali bolnikom z dejavniki tveganja za poškodbo jeter, npr.: debelost/čezmerna telesna masa/zamaščenost jeter nealkoholnega izvora, uživanje precejšnjih količin alkohola ali sočasno jemanje zdravil, ki jih spremlja tveganje za poškodbo jeter, sladkorna bolezen.

Podatki o zdravilu so bili dopolnjeni v skladu s temi spremembami, zdravstveni delavci pa so o tem dobili neposredno obvestilo.

Vir: neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem,

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/09/WC500132911.pdf