



VSEBINA

Biolška zdravila v revmatologiji

Nove učinkovine v letu 2011

Nove informacije o zdravilih

BIOLOŠKA ZDRAVILA V REVMATOLOGIJI

Prim. Mojca Kos-Golja, dr. med., Upokojena specialistka interne medicine, Gasparijeva 17, Ljubljana
prof. dr. Sonja Praprotnik, dr. med., prim. dr. Dušan Logar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

V zadnjem desetletju se je na področju revmatologije, ki je ena najhitreje razvijajočih se medicinskih strok, povsem spremenila doktrina zdravljenja nekaterih vnetnih revmatičnih bolezni. Uvedeno je bilo zelo zgodnje in agresivno zdravljenje, zlasti revmatoidnega artritisa, s ciljem preprečiti napredovanje in posledice bolezni. Tem ciljem je sledil tudi razvoj novih **bioloških zdravil**, kar je nedvomno pospešilo tudi vedno boljše poznavanje vzdrževanja vnetja pri revmatoidnem artritisu, pozneje še pri psoriatičnem artritisu in ankilozirajočem spondilitisu. Znano je, da so bila biološka zdravila izdelana tudi z namenom, da bi ciljno zavirala aktivnost imunsko kompetentnih celic oz. njihovih proizvodov – **citokinov**, ki pri vnetnih revmatičnih boleznih igrajo zelo pomembno vlogo. V nekaj več kot desetih letih uporabe so se biološka zdravila izkazala kot zelo učinkovita in dokaj varna, predvsem pri tistih bolnikih, kjer konvencionalno zdravljenje z imunomodulatornimi zdravili ni bilo učinkovito. Izkušnje namreč kažejo, da se okrog 15 do 20 % bolnikov z revmatoidnim artritisom ne odziva na konvencionalno zdravljenje. Čimprejšnja uvedba bioloških zdravil je potrebna tudi, kadar z mednarodno dogovorjenimi merili (predvsem kliničnimi, laboratorijskimi in slikovnimi) že na začetku ugotovimo, da bo bolezen potekala resno in agresivno ter zelo verjetno hitro povzročila nepovratne sklepne spremembe in invalidnost. Pri zdravljenju z biološkimi zdravili, ki je uspešno pri približno 70 % bolnikov, pride do hitrega izboljšanja kliničnih simptomov in znakov (1, 2). Res je, da so biološka zdravila draga (na bolnika približno 12.000 EUR/leto), vendar je pri bolnikih, ki jih prejemajo, bistveno manj invalidnosti, bolniških odsotnosti, manjša je potreba po operativnih posegih, zaradi česar so posredni in končni stroški zdravljenja nedvomno nižji.

V Sloveniji biološka zdravila trenutno prejema približno 850 bolnikov. Nekaj več kot polovica jih ima revmatoidni artritis, preostali psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis. Z biološkimi zdravili se torej pri nas zdravi od 2 do 3 odstotka bolnikov s temi boleznimi, kar je v primerjavi z zahodno Evropo in ZDA precej manj (v Avstriji 15 %, v ZDA 30 %), vendar več kot v večini vzhodnoevropskih držav, z izjemo Madžarske.

Pri zgodnjih in poznejših fazah številnih mednarodnih kliničnih preizkušanj učinkovitosti in varnosti nekaterih bioloških zdravil so od leta 1990 aktivno in zelo uspešno sodelovali tudi revmatologi z ljubljanskega Kliničnega oddelka za revmatologijo.

Danes v revmatologiji uporabljamo več vrst bioloških zdravil: **zaviralce tumorjev nekrotizirajočega faktorja alfa (anti TNF- α), zaviralce receptorja interleukina 1 (IL-1), zaviralce topnega receptorja interleukina 6 (IL-6) in monoklonska protitelesa proti določenim receptorjem na limfocitih B.**

Običajno uporabljamo ta zdravila pri revmatoidnem artritisu in psoriatičnem artritisu v kombinaciji s konvencionalnimi imunomodulatornimi zdravili, največkrat z metotreksatom, pri ankilozirajočem spondilitisu pa kot monoterapijo (3). Ker gre za proteine, ki bi se po zaužitju razgradili v prebavilih, so trenutno biološka zdravila na voljo le v obliki raztopin. Zdravila so večinoma v priročnih peresnikih v ustreznih odmerkih, ki si jih bolniki sami vbrizgavajo podkožno (po ustreznem poučevanju in usposabljanju), nekatera zdravila pa prejemajo z intravensko infuzijo. Za različna zdravila so točno določeni odmerki in različni časovni presledki med vbrizgavanji in infuzijami. Nekatera zdravila si bolniki vbrizgavajo vsakodnevno, druga enkrat ali dvakrat tedensko, tudi enkrat na mesec. Prejemanje infuzij je prav tako časovno različno, na začetku navadno vsakih 14 dni, nato enkrat na mesec. Ni treba posebej poudarjati, da mora biti zdravljenje prilagojeno posameznemu bolniku. O trajanju zdravljenja z biološkimi zdravili obstajajo različna mnenja in pogledi, praviloma pa za zdravljenje ni časovnih omejitev. Pojavljajo pa se tudi priporočila za časovno omejeno zdravljenje: zelo zgodnje uvedbo biološkega zdravila v kombinaciji s klasičnim imunomodulatornim zdravilom (v prvih 12 tednih), kar naj bi hitro umirilo bolezen. Po enoletnem zdravljenju in remisiji bolezni naj bi sledila opustitev biološkega zdravila in nadalje-

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, SF 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, Janez Preželj, Barbara Razingger, Lovro Stanovnik, Mihaela Tršinar

vanje zdravljenja samo s klasičnim imunomodulirajočim zdravilom. Vendar je ob tem določeno tveganje, da bi prekinitvi biološkega zdravlila sledilo poslabšanje (recidiv) bolezni, zato je varnejša doktrina zdravljenja brez časovne omejitve (1). Začasna prekinitve zdravljenja je potrebna, če se pojavijo prehodni neželeni učinki in zapleti, kot je npr. akutna okužba. Pojav resnih neželenih učinkov pa zahteva trajno opustitev zdravljenja s posameznim biološkim zdravilom.

Zaviralci tumorjev nekrotizirajočega faktorja alfa

TNF- α je med najpomembnejšimi citokini, ki spodbujajo vnetje pri različnih vnetnih revmatičnih boleznih. Sproščajo ga aktivirani monociti, makrofagi in limfociti T. Sodeluje pri predstavljanju in prepoznavanju antigena, pri diferenciaciji in proliferaciji efektorskih celic, pri spodbujanju makrofagov in naravnih celic ubijalk k uničenju antigena. Bolniki z revmatoidnim artritisom imajo v sklepni tekočini visoko koncentracijo TNF- α , podobno so ugotovili tudi v sakroiliakalnih sklepih pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom.

Zato so izdelali tarčna biološka zdravila, ki zavirajo ta citokin. To je skupina z rekombinantno tehnologijo pridobljenih bioloških zdravil, ki zmanjšajo lokalno in sistemsko delovanje TNF- α . Gre za monoklonska protitelesa proti TNF- α , ki direktno blokirajo molekulo ali pa se vežejo na topni in membranski TNF- α , kar prepreči njegovo vezavo na receptor. Istočasno je zmanjšana tvorba številnih drugih citokinov, kot sta IL-1 in IL-6. Ta zdravila zmanjšajo še tvorbo metaloproteinaz in adhezijskih molekul, nadalje zmanjšajo vaskularizacijo vnetega tkiva in njegovo prežemanje s celicami vnetnicami. Prav tako se zmanjša število celic T in makrofagov, zavirata je aktivacija proteinskih kinaz in proteaz.

Monoklonska protitelesa proti TNF- α , ki jih uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, psoriatičnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa, so *infliximab*, *golimumab* in *adalimumab*, medtem ko se *certolizumab* uporablja le pri zdravljenju revmatoidnega artritisa. Poleg tega se za vse tri bolezni uporablja še *etanercept*, ki je nekoliko drugačno zdravilo, saj je rekombinantni divalentni receptor za TNF- α , ki je vezan na Fc del imunoglobulina G1 (IgG1). Vezava TNF- α na ta združeni protein kompetitivno prepreči njegovo vezavo na naravni receptor in s tem onemogoči njegovo delovanje (4).

Zaviralci receptorja IL-1

Anakinra je rekombinantni antagonist receptorja za IL-1 in zaviralec delovanja tega cito-

kina. IL-1 sproščajo monociti, makrofagi in nekatere specializirane sinovijske celice. Ta citokin spodbuja vnetje predvsem z indukcijo IL-6 in ciklooksigenaze-2 (COX-2). Prav pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so v vnetih sklepih ugotovili manjše vrednosti naravnega zaviralca receptorja IL-1 od pričakovanih, kar bi bil lahko vzrok za vzdrževanje in kroničen potek artritisa (2). Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa, juvenilnega kroničnega idiopatskega poliartritisa, vključno s sistemsko obliko (Stillova bolezen) in nekaterih periodičnih vročinskih stanj.

Zaviralci receptorja interleukina 6

Tocilizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso proti IL-6, ki se veže na njegov membransko vezani in tudi topni receptor. Zavre z IL-6 posredovane interakcije med celicami, ki izražajo receptorje za IL-6. Uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritisa, ki se ne odziva na konvencionalno zdravljenje z imunomodulirajočimi zdravili, še pogosteje pa tedaj, ko antagonisti TNF- α niso bili učinkoviti. V teh primerih pride do izraza drugačen način delovanja oz. drugo prijemališče *tocilizumaba* (5).

Monoklonska protitelesa proti receptorjem na limfocitih B

Rituximab je z genskim inženiringom pridobljeno himerno mišje/humano monoklonsko protiteleso. Je glikozilirani imunoglobulin s humanim IgG1 konstantnim delom in mišjo lahko verigo v variabilnem delu. Domena rituksimaba Fab se veže na antigen CD20 na limfocitih B in prek domene Fc sproži naslednja imunska dogajanja: s komplementom posredovan razpad celic B, s celicami posredovano citotoksičnost in celično smrt z apoptozo. Podobno kot *tocilizumab* se *rituksimab* uporablja za zdravljenje aktivnega revmatoidnega artritisa, ki se ne odziva na zdravljenje z antagonisti TNF- α ali pa njihov začetni učinek sčasoma oslabi. Takih bolnikov z revmatoidnim artritisom je približno 30 odstotkov. Tem neodzivnim bolnikom se torej omogoči zdravljenje z zdravilom, ki ima povsem drugo prijemališče kot zaviralci TNF- α , saj učinkuje na receptorje na celicah B in zmanjša njihovo število in delovanje (6). Primeren je tudi za tiste bolnike, ki predhodno uporabljenih zdravil niso prenašali. Poleg tega se je *rituksimab* izkazal kot uspešno zdravilo tudi pri zdravljenju nekaterih drugih bolezni, kot sta imunska trombocitopenija in krioglobulinemija ob okužbi z virusom hepatitisa C, ter eksperimentalno pri številnih sistemskih vezivno- tkivnih boleznih, kot so sistemski

lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom, granulomatoza s poliangiitisom, nodozni poliarteriitis, dermatomiozitis/polimiozitis, antifosfolipidni sindrom in sistemska skleroza.

Kontraindikacije za biološka zdravila

Bioloških zdravil ne dajemo pri preobčutljivosti za učinkovino ali pomožne snovi. Zdravljenje z biološkim zdravilom ni možno, če ima bolnik aktivno okužbo, kronično okužbo z virusom hepatitisa B ali C ali latentno tuberkulozo. Zaradi zadnje možnosti pred začetkom zdravljenja vsi bolniki opravijo ustrezne preiskave pri pulmologu. Stanja, ki izključujejo uporabo nekaterih bioloških zdravil (anti-TNF- α), so tudi zdravljenje zaradi levkemije ali limfoma, če od njega še ni minilo pet let, poleg tega pa še multipla skleroza in hudo srčno popuščanje. Kontraindikacije za zdravljenje z biološkimi zdravili so tudi hujše motnje v delovanju jeter, ledvic in kostnega mozga (2).

Biološka zdravila v nosečnosti

O varnosti zdravljenja z biološkimi zdravili med nosečnostjo potekajo številne strokovne razprave. Ker nosečnica in doječih mater iz razumljivih razlogov ne vključujejo v klinične študije, so izkušnje o učinkih na fetus, novorojenca in dojenega otroka pridobljene predvsem ob nenamerni ali naključni izpostavitvi tem zdravilom. Vsi se strinjajo, da bo potrebna zelo skrbna proučitev vseh novejših objav (predvsem opisov posameznih primerov) o zdravljenju z biološkimi zdravili med nosečnostjo. Izsledki, ki so na voljo, kažejo, da nosečnice in otroci pri zdravljenju z antagonisti TNF- α niso izpostavljeni večjim tveganjem, trenutni rezultati so torej spodbudni. Pri tem poudarjajo pomen različne molekulske zgradbe zaviralcev TNF- α , kar bo nedvomno vplivalo na izbiro morebitnega zdravljenja v nosečnosti. Prednost naj bi imeli tisti zaviralci TNF- α , ki niso v celoti monoklonska protitelesa. Nekateri celo zagovarjajo, da naj bi dober učinek zaviralcev TNF- α pretehtal morebitno (predvidoma majhno) tveganje škodljivega vpliva na zarodek. O zdravljenju nosečnic z drugimi biološkimi zdravili je prav tako zelo malo podatkov in izkušenj. Trenutno zdravljenje z biološkimi zdravili med nosečnostjo in dojenjem še odsvetujejo in ga ob dokazani nosečnosti tudi prekinejo (7, 8).

Neželeni učinki bioloških zdravil

Zanesljivo velja, da vseh neželenih učinkov zaradi relativno kratkega obdobja uporabe bioloških zdravil prav gotovo še ne poznamo.

Zaviralci TNF- α

Čeprav so za zaviralce TNF- α sprva poročali, da skorajda nimajo neželenih učinkov, se je ob pogostejši uporabi teh zdravil pokazalo, da se neželeni učinki vendarle pojavljajo. Najpogostejše pride do lokalne reakcije na mestu vboda ali do infuzijske reakcije. Ker ima citokin TNF- α ključno vlogo pri posredovanju pozne preobčutljivosti, njegovi zaviralci povečajo tveganje za okužbe (od 16 do 25 %), predvsem tuberkuloze, kandidiaze, histoplazmoze, aspergiloze in listerioze (9). Najpomembnejši neželeni učinek je reaktivacija tuberkuloze, ki največkrat izbruhne med drugim in petim mesecem zdravljenja. Zelo pomembno je, da vemo, da je pogostejša zunajpljučna lokalizacija tuberkuloze z neznačilno klinično sliko. Zaviralcem TNF- α pripisujejo tudi pogostejši razvoj limfoma in neme lanomskega kožnega raka pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, vendar velja opozoriti, da je pojavljanje limfoma pri tej vnetni revmatični bolezni pogostejše kot med splošno populacijo. Lahko se poslabša prej umirjena multipla skleroza, možen je pojav nove demielinizirajoče bolezni (2). Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ni pa zanesljivih dokazov, da bi ta zdravila poslabšala stanje srčne bolezni ali zvečala tveganje za srčno odpoved. Med zdravljenjem z zaviralci TNF- α se lahko tvorijo številna protitelesa, ki niso usmerjena samo proti TNF- α , ampak tudi avtoprotelesa (protitelesa proti jedrnim antigenom-ANA, proti dvojnivijačni DNK), njihov pomen ni povsem pojasnjen. Redko se razvije sistemski lupus eritematosus (2).

Anakinra

Pri zdravljenju z *anakinro* je prav tako najpogostejši neželeni učinek kožna reakcija na mestu vboda, ki je običajno blaga in prehodna. Pogostejše so bakterijske okužbe (9). Pojavljajo se tudi glavoboli, slabosti, trebušne bolečine, driska, gripi podobno stanje. Tega zdravila ne povezujejo z nastankom demielinizirajoče bolezni.

Tocilizumab

Pri uporabi tocilizumaba je tveganje za okužbe majhno. Možno je prehodno zvišanje aktivnosti transaminaz, ki zahteva le zmanjšanje odmerka, izjemoma opustitev zdravila. Lahko pride do zvišanja ravnih serumskih maščob, redko do nevtropenije. Resen zaplet zdravljenja s tocilizumabom je predrtje črevesnega divertikla, kar lahko bolnika življenjsko ogroža. Možna je preobčutljivostna reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom, kar pa je zelo redko.

Rituximab

Rituximab lahko povzroča akutne infuzijske reakcije. Možne so še okužbe dihal, redko

sečil, kože in sklepov. Še redkejši neželeni učinki so bronhospazem, nevtropenija, pancitopenija ali aplastična anemija. Možen zaplet je reaktivacija virusa JVC (polioma virusa) v možganih in razvoj progresivne multifokalne levkoencefalopatije, ki je smrtna. Le redko se pojavi nova demielinizirajoča bolezen. Rituximab tudi ne povečuje tveganja za rakave bolezni (2).

Od uvedbe bioloških zdravil leta 1998 se je njihov položaj v klinični praksi precej spremenil. Na začetku so bila ta zdravila (vsaj pri nas) zadnja terapevtska možnost npr. pri aktivnem, hitronapredujočem revmatoidnem artritisu, kjer druga konvencionalna zdravila po več mesecih zdravljenja niso bila učinkovita ali so se pojavljali resni neželeni učinki, ki so zahtevali prekinitve zdravljenja. Izkazalo se je tudi, da smo s prehodom na biološka zdravila pogosto čakali predolgo, zlasti v prvih letih po njihovi uvedbi, ko smo bili omejeni tudi zaradi neurejenega financiranja tega dragega zdravljenja. Še vedno velja, da so konvencionalna in mnogo cenejša imunomodilirajoča zdravila lahko učinkovita, zato biološka zdravila pri nas tudi danes niso uvedena takoj na začetku bolezni. Se pa za zdravljenje z biološkimi zdravili odločamo veliko prej, ker striktno upoštevamo merila, ki napovedujejo neugoden in hitronapredujoč potek vnetne revmatične bolezni (predvsem to velja za revmatoidni artritis). Če je po šestih mesecih zdravljenja s klasičnimi imunomodilirajočimi zdravili bolezen še vedno aktivna, uvedemo zdravljenje z biološkimi zdravili. Zelo dobrodošlo je, da imamo na voljo vedno večje število teh zdravil, predvsem kadar moramo zaradi neučinkovitosti ali neželenih učinkov menjavati posamezna biološka zdravila, ki imajo različna prijemališča delovanja. Pri tem je možna njihova medsebojna primerjava, ocena dolgoročnejših učinkov, spremljanje in ocenjevanje varnostnega profila (10). Vendar tudi trenutno dostopna biološka zdravila niso končna rešitev, predvsem pri zdravljenju revmatoidnega artritisa. Napredek teh oblik zdravljenja je skokovit, saj že potekajo klinične raziskave druge faze s številnimi novimi učinkovinami.

Ljubljanski revmatologi so za vse zdravnike, ki zdravijo bolnike z omenjenimi vnetnimi revmatičnimi boleznimi z biološkimi zdravili, izdelali in usposobili poseben računalniški program ter omogočili mrežni vnos podatkov in računalniško vodenje bolnikov. Določena so natančna strokovna merila za začetek in uvedbo zdravljenja z biološkimi zdravili ter skrbno spremljanje njihovega učinka, prav tako pa računalniški program omogoča natančno spremljanje morebitnih neželenih učinkov. Vse to dviguje stopke na visoko strokovno raven in slovenskim revmatologom omogoča izvajati enotno dok-

trino zdravljenja z biološkimi zdravili. Tako se vzpostavlja tudi strokovno pregleden in dragocen register slovenskih bolnikov z nekaterimi vnetnimi revmatičnimi boleznimi, ki so zdravljeni z biološkimi zdravili. Omenjeni računalniški program je bil deležen pohval tudi ob predstavitvi na sedežu EULAR-ja (Evropska zveza za borbo proti revmatizmu), kjer je vzbudil veliko zanimanje strokovnih predstavnikov številnih evropskih članic EULAR-ja.

Literatura

1. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 Suppl III: iii2-iii15. doi: 10.1136/ard.2006.061937.
2. Praprotnik S. Biološka zdravila. V: *Revmatološki priročnik za družinskega zdravnika*. Ur.: Kos-Golja M, Praprotnik S. Tretja dopolnjena izdaja. Tiskarna Simčič; 2008: 246-249.
3. Zink A, Asklung J, Dixon WG, et al. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1240-1246.
4. Chang J. Clinical use of anti-TNF- α biological agents. *Aust Fam Physic* 2007; 36: 1035-1038.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-975. doi:10.1136/ard.2009.126532.
6. Rituximab (Rituxan) For Non Cancer Related Indications. https://www.oxph.com/secure/policy/rituxan_112.html.
7. Chambers C, Karen G, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study. *Canadian Family Physician* 2007; 53: 409-412.
8. Østensen M, Frauke Förger F. Treatment with Biologics of Pregnant Patients with Rheumatic Diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (3): 293-298.
9. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25-32.
10. Simard JF, Arkema EV, Sundström A, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Oxf J Med Rheum* 2011; 50: 204-213.

NOVE UČINKOVINE V LETU 2011

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

FDA je v letu 2011 odobrila 24 novih molekularnih entitet (NME) in 6 novih bioloških učinkovin, kar predstavlja porast v primerjavi z letom 2010, ko je bilo skupno odobrenih le 21 novih zdravil. Prav tako je EMA v letu 2011 odobrila 22 novih zdravil, kar je kar za 7 več kot lani. V tem letu je tudi več učinkovin (9), ki sta jih odobrili obe agenciji v istem letu hkrati, 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. Leta 2011 je bilo največje število odobrenih učinkovin sirot (11 pri FDA), hkrati pa je vodilno indikacijsko področje zdravljenja rakavih obolenj, kar je podobno kot lani. Biološke učinkovine so predstavljale petino novo registriranih učinkovin pri FDA. Poudariti je treba, da 11 učinkovin, ki jih je odobrila FDA, predstavljajo prve učinkovine novih skupin zdravil.

Med novimi učinkovinami velja izpostaviti dve zdravili siroti za zdravljenje rakavih obolenj: *krizotinib* za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč, odzivnega na kinazo anaplastičnega limfoma (veže se kompetitivno v ATP vezavno mesto te tirozin kinaze), ter *vemurafenib* za zdravljenje BRAF-pozitivnega metastatskega melanoma, ki moti stopnjo B-Raf/MEK v signalizacijski poti B-Raf/MEK/ERK, če ima B-Raf ustrezno mutacijo (V600E).

Hkrati z razvojem teh dveh zdravil so razvijali tudi diagnostiko za obe obliki rakavih obolenj, kar je omogočilo ustrezno in hitro preizkušanje obeh zdravil in vrednotenje njune uspešnosti pri zdravljenju.

Ruksolitini je indiciran za zdravljenje intermediarne ali visokorizične mielofibroze posebnega tipa raka kostnega mozga. Je specifičen inhibitor dveh tirozin kinaz – Janus kinaz – podtipa 1 in 2.

Prav tako je novo odobreno biološko zdravilo *ipilimumab* (humano monoklonsko protitelo, specifično za CTLA4), uporabno za zdravljenje metastatskega melanoma, ki ima sicer zelo slabo prognozo, zato je potreba po zdravljenju, ki bi bila uspešna pri zdravljenju tega obolenja, velika.

Vandetanib je inhibitor RET-tirozin kinaze, hkrati pa je antagonist receptorja za žilni endotelijski faktor (antagonist VEGFR) in antagonist receptorja za epidermalni rastni faktor (antagonist EGFR). Uporablja se za zdravljenje medularnega raka ščitnice, ki predstavlja le 3–5 % vseh rakov ščitnice. Ker je to rak s slabo prognozo, so novi načini zdravljenja dobrodošli. Ugotovili so, da se čas preživetja zadnjega stadija medularnega raka ščitnice podaljša za več kot 35 % ob jemanju vandetaniba v primerjavi s preživetjem ob prejemanju le placeba. Verjetno pa bodo omejitve zdravljenja s tem zdravilom neželeni učinki, ki se najresneje kažejo predvsem z delovanjem na kardiovaskularni sistem.

Brentuximab vedotin se uporablja za zdravljenje Hodkinovega limfoma in sistemskega anaplastičnega velikoceličnega limfoma (SALCL). To je konjugat med protitelom (monoklonsko protitelo proti celičnemu membranskemu proteinu CD30) in tremi do petimi molekulami antimitotične učinkovine monometil auristatina (vedotina). Rezultati študij zdravljenja obeh

obolenj s tem zdravilom so obetavni, saj poročajo o zmanjšanju SALCL pri 97 % pacientih, pri 87 % pacientih pa za celo več kot 50 %. Podobni so rezultati zdravljenja druge oblike limfoma.

Novembra 2011 je FDA za kombinirano zdravljenje akutne limfoblastne levkemije odobrila encim *asparaginazo*, izoliranega iz bakterije *Erwinia chrysanthemi*. Asparagin je nujna aminokislina za sintezo proteinov v levkemičnih celicah, ki ne morejo sintetizirati te aminokislina zaradi odsotnosti encima asparagin sintaze. Asparaginaza hidrolizira L-asparagin v L-asparaginsko kislino in amoniak ter tako zmanjša koncentracijo asparagina v levkemični celici. Posledica je blokada sinteze proteinov in proliferacije tumorsko spremenjenih celic, še posebej pa prizadene fazo G1 celičnega cikla. Hkrati inducira tudi apoptozo v tumorskih celicah. Asparaginaza, pridobljena iz *E. chrysanthemi*, se uporablja predvsem pri pacientih, ki so razvili preobčutljivostno reakcijo na asparaginazo, pridobljeno iz *E. coli*. Kot neželeni učinek je tudi pri tem zdravilu prisotna preobčutljivostna reakcija, ki je v najresnejših primerih lahko v obliki anafilaktične reakcije.

Abirateronacetat v nasprotju z zgoraj omenjenimi učinkovinami ni zdravilo sirota. Uporablja se za zdravljenje raka prostate, kadar je rak metastatski in kadar zdravljenje s kastracijo in docetakselom ni bilo uspešno oziroma ni več uspešno. Uporablja se skupaj s prednizonom ali prednizolonom. Abirateronacetat preprečuje sintezo moškega hormona testosterona v telesu, tako da inhibira encim CYP17, ki ga najdemo v modih in drugje v telesu. Ker rak potrebuje testosteron za preživetje in rast, abirateronacetat s preprečevanjem proizvodnje testosterona upočasni rast raka prostate.

Aflibercept je fuzijski protein za zdravljenje mokre oblike degeneracije rumene pege in ga uvrščamo med zaviralce žilnega endotelijskega rastnega faktorja. V razvitem svetu je degeneracija rumene pege vzrok za najtežje prizadeti vid pri ljudeh, starejših od 50 let. Pri staranju svetovne populacije predvidevajo, da bo za to boleznijo do leta 2020 po vsem svetu zbolelo več kot 7,5 milijona ljudi, starejših od 65 let. Zato je pomen tega novega zdravila velik, čeprav je le do 20 % makularne degeneracije izražene kot mokra oblika tega obolenja.

Aflibercept je sestavljen iz segmentov ekstraceličnih domen receptorjev človeškega žilnega endotelijskega rastnega faktorja 1 (VEGFR1) in 2 (VEGFR2), vezanih s Fc-regijo človeškega IgG1. Je topen receptor in tekmuje s celičnimi membranskimi receptorji za vezavo proangiogenega liganda VEGF. Ta fuzijski protein uspešno prestaja pozne faze kliničnih preizkušanj za zdravljenje nekaterih oblik raka.

Prav tako je fuzijski protein tudi naslednja učinkovina, ki jo je FDA odobrila za preprečevanje zavrtnite presajene ledvice, *belatacept*. Sestavljen je iz Fc-regije človeškega IgG1, na katero je vezana zunajcelična domena s humanim citotoksičnim limfocitom T povezanega antigena 4 (CTLA-4; »*human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*«), ki je ključna molekula za T-celično kostimulacijo in selektivno zavira T-celično aktivacijo. Od abatacepta se razlikuje le v dveh aminokislinskih preostankih. Tako v EU kot v ZDA je bilo odobreno zdravilo *belimumab*, humano monoklonsko protitelo, specifično za stimulator limfocitov B. Belimumab je bil zasnovan tako, da se veže na beljakovino, imenovano BlyS, ki pomaga limfocitom B živeti dlje, in jo zavira. Z zaviranjem delovanja BlyS belimumab skrajšuje življenjsko dobo limfocitov B ter tako zmanjšuje vnetje in okvaro organov, ki se pojavlja pri sistemskem eritematoznem lupusu. Zdravilo se uporablja kot dodatno zdravilo pri odraslih bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE), ki je pozitiven na avtoprotitelesa in ima kljub standardnemu zdravljenju visoko stopnjo bolezenske aktivnosti.

Učinkovine za zdravljenje kardiovaskularnih obolenj so druga najbolj zastopana skupina zdravilnih učinkovin glede števila novo odobrenih zdravil v letu 2011. *Ticagrelor*, ki sta ga odobrili obe agenciji v letu 2011, je reverzibilni antagonist receptorjev P2Y₁₂ADP na trombocitih, kar povzroči reverzibilno in koncentracijsko odvisno inhibicijo z ADP inducirane agregacije trombocitov tako *in vivo* kot *in vitro*. Zdravilo je sočasno z acetilsalicilno kislino (ASA), indicirano za preprečevanje aterosklopotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnimi koronarnimi sindromi (nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom brez dviga ST [NSTEMI] ali z dvigom ST [STEMI]), vključno s konservativno zdravljenimi bolniki in bolniki, zdravljenimi s perkutano koronarno intervencijo ali obvodno koronarno operacijo. Je antiagregatorna učinkovina po delovanju podobna klopidogrelu, ki deluje kot ireverzibilni antagonist receptorja P2Y₁₂ADP na trombocitih. Pomanjkljivost klopidogrela je počasna pretvorba v aktivno obliko in interindividualna variabilnost učinka zaradi polimorfizma encimov, udeleženih pri pretvorbi v aktivno obliko. Leta 2009 je bil v EU odobren prasugrel s hitrejšim nastopom učinka, vendar večjo nevarnostjo povzročanja krvavitev.

Apixaban je EMA v letu 2011 odobrila kot oralni antikoagulant, ki deluje kot inhibitor faktorja Xa, za preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov pri odraslih pacientih po kirurški zamenjavi kolena ali kolka. Bolnik mora začetni odmerek vzeti od 12 do 24 ur po operaciji. Pri pacientih z operacijo na kolku naj bi

bil čas zdravljenja med 32 in 38 dnevi, pri pacientih z operiranim kolenom pa med 10 in 14 dnevi.

Rivaroksaban, ki je od leta 2008 že odobren za preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov po operacijah kolkov in kolen v EU, je bil za isto indikacijo odobren julija 2011 tudi pri FDA, novembra pa še za profilakso pred kapjo pri pacientih z atrijsko fibrilacijo. Tako kot apiksaban je tudi rivaroksaban inhibitor faktorja Xa.

Med učinkovine, ki so bile v tem letu odobrene pri FDA in imajo indikacijo v kardiovaskularnem sistemu, spada tudi nov sartan, osmi po vrsti – *azilsartan*. Je antagonist angiotenzinskih receptorjev tipa 1 in se uporablja v obliki predzdravila – *azilsartan medoksomila* – za zdravljenje povišanega krvnega tlaka.

Med novimi učinkovinami, ki jih je odobrila FDA, sta tudi dve za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). *Roflumilast* je prva v terapijo uvedena učinkovina iz skupine inhibitorjev fosfodiesteraze 4, ki je bila v EU odobrena za isto indikacijo že leta 2010, *indacaterol* pa je dolgodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2 in ga je prav tako EMA že odobrila za uporabo od leta 2009.

EMA je prejšnje leto za zdravljenje blage do zmerne idiopatske pljučne fibroze odobrila *pirfenidon*, katerega mehanizem delovanja še ni bil popolnoma ugotovljen. Vendar razpoložljivi podatki kažejo, da pirfenidon izraža protifibrotične in protivnetne lastnosti v različnih sistemih *in vitro* in živalskih modelih pljučne fibroze (fibroze, povzročene z bleomicinom in presadkom). Idiopatska pljučna fibroza je kronična fibrotična in vnetna pljučna bolezen, na katero vplivata sinteza in sproščanje provnetnih citokinov, vključno s tumor nekrotizirajočim faktorjem (TNF- α) in interleukinom-1-beta (IL-1 β). Dokazano je, da pirfenidon zmanjšuje kopičenje vnetnih celic, nastalih kot odgovor na različne stimulse. Pirfenidon zmanjšuje proliferacijo fibroblastov, sintezo s fibrozo povezanih beljakovin in citokinov ter povečano biosintezo in nastajanje ekstracelularnega prostora, ki sta odziv na rastne dejavnike citokinov, na primer na trombocitni rastni dejavnik (PDGF) in transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF- β).

Telaprevir je tako kot *boceprevir* proteazni inhibitor NS3/4A za zdravljenje hepatitisa, povzročena z virusom hepatitisa C. *Boceprevir* in *telaprevir* se s ketoamidno funkcionalno skupino kovalentno, vendar reverzibilno vezeta na serin (Ser 139) v aktivno mesto proteaze NS3 in tako zavreta razmnoževanje virusov v gostiteljskih celicah, okuženih s HCV. Indicirana sta za zdravljenje kronične okužbe s hepatitisom C genotipa 1 v kombinaciji s peginterferonom alfa in ribavirinom pri odraslih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo, ki še niso bili zdravi

vljeni ali pri njih predhodno zdravljenje ni bilo uspešno.

Novo odobreno zdravilo za zdravljenje virusnih infekcij je tudi nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) *rilpivirin* za zdravljenje infekcij HIV-1. Sodi v drugo generacijo NNRTI z večjo jakostjo delovanja, daljšim razpolovnim časom in manj neželenimi učinki, kot ga imajo starejši predstavniki te skupine učinkovin, kot je npr. *efavirenz*.

Med učinkovine za zdravljenje infekcijskih obolenj spada tudi predstavnik makrocikličnih antibiotikov *fidaksomicin*, ki sta ga obe agenciji v tem letu odobrili z indikacijo zdravljenja okužb s *Clostridium difficile* (CDI: *C. difficile* infections), znanih tudi kot diareja, ki jo povzroča *C. difficile* (CDAD: *C. difficile*-associated diarrhoea) pri odraslih. *Fidaksomicin* je baktericidno zdravilo in zavira sintezo RNA z bakterijsko RNA-polimerazo. Na RNA-polimerazo deluje drugače kot rifamicini. Do zaviranja klostridijske RNA-polimeraze pride pri koncentraciji, ki je 20-krat nižja kot za encim *E. coli* (1 μ M v primerjavi z 20 μ M), kar delno pojasnjuje pomembno specifičnost delovanja *fidaksomicina*. Ugotovili so, da *fidaksomicin* zavira nastajanje spor *C. difficile in vitro*. *Fidaksomicin* se je izkazal enako uspešen pri zdravljenju tovrstnih infekcij kot doslej standardno zdravilo *vankomicin*. Poročajo o manj ponovitvah infekcije, kar je pogost problem po okužbi s *C. difficile*, neželeni učinki pa so podobni.

Kar nekaj novo odobrenih učinkovin v letu 2011 se uporablja za zdravljenje različnih nepravilnosti v živčnem sistemu. Tako je FDA odobrila *vilazodon* za zdravljenje hude (velike) depresivne motnje. Učinkovina je inhibitor privzema serotonina, hkrati pa je delni agonist na receptorjih 5-HT_{1A}, afiniteta do drugih serotonskih receptorjev, kot so 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} in 5-HT_{2C}, je zanemarljiva.

Gabapentin enakabril je predzdravilo gabapentina in ga je FDA odobrila za zdravljenje sindroma nemirnih nog. S to obliko so povečali biorazpoložljivost v primerjavi z gabapentinom za dvakrat, še posebno če se zdravilo jemlje z bolj mastnim obrokom.

Učinkovina z delovanjem v živčnem sistemu, ki je bila odobrena za zdravljenje epilepsije pri obeh agencijah v preteklem letu, je tudi *retigabin* oz. *ezogabin*. Primarno mesto delovanja te učinkovine so kalijevi kanali, ki so eni od neposredno odvisnih ionskih kanalov v nevronskih celicah in pomembno določajo aktivnost nevronov. Študije *in vitro* kažejo, da *retigabin* deluje predvsem z odpiranjem nevronskih kalijevih kanalov (KCNQ2 [Kv7.2] in KCNQ3 [Kv7.3]). Posledica tega je stabilizacija membranskega potenciala v mirovanju, uravnavanje podprazne električne vzdražnosti v nevronih in tako prepreči začetek epileptiformnih izbruhov akcijskega potenciala.

Mutacije kanalov KCNQ so pri človeku osnova za več prirojenih motenj, vključno z epilepsijo (KCNQ2 in 3). Mehanizem delovanja *retigabina* na kalijeve kanale je dobro dokumentiran, medtem ko bo druge mehanizme, po katerih *retigabin* morda deluje antiepileptično, treba v celoti še pojasniti. Zdravilo je indicirano kot dodatno zdravilo za zdravljenje napadov s parcialnim začetkom, s sekundarno generalizacijo ali brez nje, pri odraslih bolnikih z epilepsijo, starih 18 let in več.

FDA je v tem letu odobrila tudi *klobazam* za dopolnilno zdravljenje epilepsije pri otrocih z Lennox-Gastautovim sindromom, starejših od dveh let. Zdravilo se že vrsto let uporablja v drugih državah, tudi v EU, za zdravljenje epilepsije in tesnobe.

Tafamidis je nov specifični stabilizator transtiretina. EMA ga je v letu 2011 odobrila za zdravljenje transtiretinske (TTR) amiloidoze pri odraslih bolnikih s simptomatsko polinevropatijo stadija 1 za preprečevanje pojava perifernih nevroloških okvar. TTR amiloidozna polinevropatija je v več oblikah pojavljajoča se, napredujoča, degenerativna nevropatija, ki prizadene aksone, za katero so značilne senzorične, motorične in avtonomne motnje. Disociacija transtiretinskega tetramera v monomere je s hitrostjo omejena stopnja v patogenezi TTR amiloidozne polinevropatije, znane tudi kot TTR družinska amiloidozna polinevropatija (TTR-FAP). Pri zloženih monomerih pride do delne denaturacije, pri čemer prihaja do tvorbe drugače zloženih monomernih amiloidogenih intermediatov. Ti intermedii se nato nepravilno združujejo v topne oligomere, profilamente, filamente in amiloidozne fibrile. *Tafamidis* se nekooperativno veže na dve vezavni mesti za tiroksin na osnovni tetramerni obliki transtiretina, s čimer preprečuje disociacijo v monomere. Zavrtje disociacije transtiretinskega tetramera je osnova za uporabo *tafamidisa* pri upočasnjevanju napredovanja bolezni.

Med učinkovinami, ki se uporabljajo za zdravljenje presnovnih obolenj, je treba izpostaviti nov gliptin – inhibitor dipeptidil peptidaze 4. Zdravilo je indicirano za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih za izboljšanje urejenosti glikemije kot samostojno zdravljenje za bolnike z neustrezno urejeno boleznijo ob dieti in telesni aktivnosti, kadar *meformin* ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo ali je kontraindiciran zaradi ledvične okvare. Uporablja pa se lahko tudi kot del kombiniranega zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 v kombinaciji z *meforminom*, kadar ob dieti, telesni aktivnosti in zdravljenju z *meforminom* glikemija ni ustrezno urejena ali v kombinaciji s sulfonilsečnino in *meforminom*, kadar ob dieti, telesni aktivnosti in pri dvoji-

nemu zdravljenju s temi zdravili, glikemija ni ustrezno urejena.

Tako EMA kot FDA sta v letu 2011 odobrili največ novih zdravil v zadnjih sedmih letih, kar bo letos težko preseči. Obe agenciji zahtevata popolno potrditev varnosti in učinkovitosti, preden zdravilo dobi zeleno luč za uvedbo v terapijo, zato je bilo kar nekaj zdravil zavrnjenih s strani ene ali druge agencije tudi v preteklem letu. Kako varne in učinkovite pa so novo odobrene učinkovine, bo seveda pokazala njihova uporaba v naslednjih letih.

Literatura

1. Mullard A., 2011 FDA drug approvals, *Nature Rev., Drug Disc.*, 2012, 11: 91–94.
2. <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals> (februar 2012)
3. Maggon, Krishan. New Drug Approvals Europe/EMA 2011: New drugs in the EU/EC market [Internet]. Version 35. Knol. 2011 Dec 29. Dosegljivo na: <http://knol.google.com/k/krishan-maggon/new-drug-approvals-europe-ema-2011/3fy5eowv8suq3/166>.
4. Podatki o novih zdravilih (EMA, FDA)
5. <http://www.drugs.com/newdrugs.html> (februar 2012)
6. Povzetki glavnih značilnosti zdravil.

NOVE INFORMACIJE O ZDRAVILIH

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

Antiepileptiki in tveganje za boleznii kosti

Vzročna povezava med uporabo nekaterih antiepileptikov (karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala in primidona) in osteomalacijo je že znana in se (nekonistentno) kaže v podatkih o teh zdravilih. Ker pa vzročna povezava med antiepileptiki in drugimi boleznimi kosti (zmanjšano kostno gostoto, osteopenijo in osteoporozo, ki vodi v zlome), ni bila jasna, je Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) izvedla pregled celotnega razreda antiepileptikov glede tveganja za boleznii kosti.

Vprašanje vloge antiepileptikov za razvoj boleznii kosti je zlasti pomembno pri starejših bolnikih, ki so že tako izpostavljeni tveganju za osteoporozo, poleg tega pa pogosteje prejmejo antiepileptike za različne indikacije, od zdravljenja epileptičnih napadov do lajšanja bolečine in psihiatričnih bolezni.

PhVWP pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) je v pregled vključila klinične, predklinične in epidemiološke podatke iz znanstvene literature ter posamezna poročila iz spontanega poročanja v EU. V številnih študijah so dokazali povezavo med boleznimi kosti in an-

tiepileptiki karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, okskarbazepinom, lamotriginom in natrijevim valproatom. Nekatere študije so bile pomanjkljive v smislu slabe zasnove, majhne preiskovane populacije, pomanjkljivih informacij o drugih potencialnih dejavnikih tveganja (kajenje, fizična nedejavnost, uživanje alkohola, vnos kalcija s hrano). Točen mehanizem, s katerim antiepileptiki vplivajo na presnovo kosti, ni povsem pojasnjen in možno je, da je vključenih več mehanizmov.

PhVWP je sklenila, da je treba podatke za zdravila v EU z zgoraj navedenimi učinkovinami uskladiti glede tveganja za boleznii kosti, vključno z zmanjšanjem mineralne kostne gostote, osteopenijo, osteoporozo in zlomi pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju. Ker je podatkov o drugih antiepileptikih malo in ne zadoščajo za zatrdno vzročno povezavo z boleznimi kosti (z izjemo osteomalacije), podatkov o teh zdravilih trenutno ni treba spreminjati.

Za več podatkov glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf

Citalopram in escitalopram – tveganje za podaljšanje intervala QT in sprememba odmerjanja

Citalopram in escitalopram sta selektivna zaviralca ponovnega privzema serotonina (SSRI) in se med drugim uporabljata za zdravljenje depresivnih in paničnih motenj. Za obe učinkovini so sprejete nove kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostni ukrepi ter zmanjšanje maksimalnega dnevnega odmerka pri starejših. Za citalopram je poleg tega zmanjšano maksimalni dnevni odmerek za vse bolnike in za bolnike z zmanjšano jetrno funkcijo. Nova priporočila je delovna skupina za farmakovigilanco pri Evropski agenciji za zdravila sprejela na podlagi ocene podatkov iz klinične študije, v kateri so potrdili odmerka odvisno podaljšanje intervala QT. Poleg tega so bili med pregledom podatkov iz spontanega poročanja ugotovljeni primeri podaljšanja intervala QT in ventrikularne aritmije, vključno s *torsade de pointes*. Raziskave tudi niso pokazale dodatne koristi pri zdravljenju depresije z dnevnimi odmerki, večjimi od 40 mg.

Pomembno za zdravstvene delavce:

- za citalopram in escitalopram so ugotovili odmerka odvisno podaljšanje intervala QT;
- poročali so o primerih ventrikularne aritmije, vključno s *torsade de pointes*, predvsem pri bolnicah s hipokaliemijo, s podaljšanjem intervala QT v anamnezi ali drugimi boleznimi srca;

- citalopram in escitalopram sta zdaj kontraindicirana pri bolnikih s podaljšanim intervalom QT in pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT;
- kontraindicirana je sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšujejo interval QT (sem sodijo antiaritmiki skupine IA in III, antipsihotiki, triciklični antidepressivi in nekatere protimikrobne učinkovine, kot sta moksifloksacin in eritromicin);
- posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za nastanek *torsade de pointes*, kot so bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, z nedavnim miokardnim infarktom, bradiaritmijo in pri bolnikih z nagljenostjo za hipokaliemijo ali hipomagnezemijo zaradi sočasne bolezni ali sočasno uporabljenih zdravil;
- svetuje se pregled zdravljenja bolnikov, ki prejmejo odmerek, večji od priporočenega, in postopno zmanjševanje odmerka ob upoštevanju navodil za zmanjšanje tveganja za pojav odtegnitvenega sindroma;
- bolnikom je treba svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom, če med jemanjem teh zdravil zaznajo nenormalen srčni utrip ali ritem, in jih opozoriti, da ne smejo sami nenadno prekiniti zdravljenja ali zmanjšati odmerkov, saj se lahko pojavi odtegnitveni sindrom.

Novo odmerjanje citaloprama:

- Priporočeni največji dnevni odmerek je zmanjšano s 60 mg na 40 mg.
- Priporočeni največji dnevni odmerek pri starejših bolnikih je zmanjšano s 40 mg na 20 mg.
- Priporočeni največji dnevni odmerek pri bolnikih z zmanjšano jetrno funkcijo je zmanjšano s 30 mg na 20 mg.

Novo odmerjanje escitaloprama:

- Priporočeni največji dnevni odmerek pri starejših bolnikih (> 65 let) je zmanjšano na 10 mg.
- Priporočeni največji dnevni odmerek pri odraslih (≤ 65 let) se ne spremeni in je 20 mg.

Za več informacij glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf in http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf

Nova priporočila za zmanjšanje tveganja za krvavitev pri zdravljenju z zdravilom Pradaxa (dabigatran eteksilat)

Dabigatran je močen, kompetitiven, reverzibilni direktni zaviralec trombina, odobren za:

- primarno preprečevanje venskih tromboemboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena;
- preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo.

Zaradi poročil o hudih krvavitvah, tudi s smrtnim izidom, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Pradaxa (predvsem pri starejših bolnikih, ki so imeli hudo okvaro ledvic), je Evropska agencija za zdravila znova pregledala varnostni profil zdravila.

Podatki o zdravilu Pradaxa so že vključevali priporočilo, naj zdravniki preverjajo znake krvavitve in pri bolnikih s hudimi krvavitvami zdravljenje prekinejo, saj je tveganje za krvavitve, tako kot za preostale antikoagulate, znano tudi za zdravilo Pradaxa. Zdravilo je kontraindicirano pri številnih stanjih, vključno pri bolnikih s krvavitvami in bolnikih s hudo ledvično okvaro, pri starejših bolnikih in bolnikih z zmerno ledvično okvaro pa je treba zdravilo uporabljati s previdnostjo in v manjšem odmerku.

Po končani oceni vseh podatkov so sprejeta nova priporočila za zmanjšanje tveganja:

- **pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti oceno ledvične funkcije na podlagi izračuna očistka kreatinina; pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min se zdravljenja ne sme uvesti;**
- **pri nekaterih kliničnih stanjih je treba ledvično delovanje oceniti tudi med zdravljenjem, če obstaja sum, da je zmanjšano ali poslabšano (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in med sočasnim zdravljenjem z nekaterimi zdravili);**
- **med zdravljenjem je treba opraviti oceno ledvične funkcije enkrat na leto pri bolnikih, starejših od 75 let, in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, pri vseh bolnikih, pri katerih je postavljen sum na upad ledvične funkcije, pa takoj;**
- **zdravilo Pradaxa je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.**

Za več informacij glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf

Nove informacije o varnosti uporabe aliskirena v kombinaciji z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali z antagonisti angiotenzina II

Družba Novartis Europharm je Evropsko agencijo za zdravila (EMA) obvestila o predčasni prekinitvi študije ALTITUDE, v katero so bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z okvaro ledvic in/ali srčno-žilno boleznijo. Pri

večini bolnikov je bil krvni tlak ustrezno nadzorovan z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-inhibitorji) ali z antagonisti angiotenzina II (sartani); bolniki so poleg tega zdravila prejeli še aliskiren ali placebo. Vmesni rezultati niso pokazali koristi aliskirena pri teh bolnikih, bilo pa je tudi več možganskih kap, ledvičnih zapletov, hiperkaliemije in hipotenzije pri bolnikih, ki so prejeli aliskiren, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Študija ALTITUDE v Sloveniji ni potekala.

Zdravila, ki vsebujejo učinkovino aliskiren, se uporabljajo za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih. V Sloveniji je zaviralec renina aliskiren na voljo v različnih jakostih pod imenom Rasilez filmsko obložene tablete, v kombinaciji s hidroklorotiazidom pa kot Rasilez HCT filmsko obložene tablete.

Do sklepa ocene vpliva rezultatov te študije na razmerje med koristjo in tveganjem Odbor za zdravila pri EMA **zdravnikom kot previdnostni ukrep svetuje naj sladkornim bolnikom, ki se zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze ali z antagonisti angiotenzina II, ne predpisujejo aliskirena. Ob naslednjem načrtovanem obisku naj znova ocenijo zdravljenje bolnikov, ki prejemajo aliskiren in pri sladkornih bolnikih, ki že prejemajo to kombinacijo zdravil, prekinejo zdravljenje z aliskirenom in uvedejo drugo primerno zdravljenje.**

Za več informacij glejte:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001417.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Domperidon – tveganje za bolezen srca

Domperidon, na slovenskem trgu pod imenom Tametil, je odobren za preprečevanje in zdravljenje akutne slabosti in bruhanja različnega izvora, za spodbujanje motilitete zgornjih prebavil pri neulcusni dispepsiji in refluksnem ezofagitisu ter za pripravo bolnikov z upočasnjenim praznjenjem želodca na diagnostično preiskavo (gastroskopijo).

V varnostnem profilu zdravila obstajajo poročila o podaljšanju intervala QT, nastanku srčnih aritmij, srčnega zastoja in nenadne srčne smrti. Podatki iz spontanega poročanja prav tako kažejo na možno povezavo med domperidonom in podaljšanjem intervala QT in *torsade de pointes* ne glede na način uporabe. Po objavi študije (van Noord C et al.: Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands; Drug Saf. 2010; 33: 1003–1014) je Delovna skupina za farmakovigilanco pri EMA znova ocenila podatke glede tveganja za bolezen srca, povezane z zdravljenjem z domperidonom. Po

datki iz nekaterih študij kažejo, da je domperidon lahko povezan z **večjim tveganjem za resne ventrikularne aritmije in nenadno srčno smrt, predvsem pri bolnikih, starejših od 60 let, in pri bolnikih, ki so jemali odmerke, večje od 30 mg/dan.** Poudarjeno je, da je treba domperidon uporabljati v najnižjem učinkovitem odmerku tako pri odraslih kot pri otrocih. Za nadaljnjo razjasnitev tveganja za srčne bolezni in povezave z odmerkom bo imetnik dovoljenja za promet z originalnim zdravilom izvedel dodatno študijo.

Zdravstveni delavci naj upoštevajo navedena tveganja, še posebej pri predpisovanju domperidona bolnikom, ki imajo spremembe v EKG, predvsem podaljšanje intervala QTc, pri bolnikih z motnjami elektrolitov in pri bolnikih z boleznimi srca, kot je kongestivno srčno popuščanje. Sočasne uporabe z učinkovinami, ki podaljšujejo interval QT (kot so ketokonazol, eritromicin in nekateri močni inhibitorji CYP3A4), se je treba izogibati.

Prav tako želimo **znova opozoriti zdravstvene delavce na neodobreno uporabo zdravila Tametil za spodbujanje tvorbe materinega mleka (laktacije).**

Domperidon zaradi učinka na dopaminske receptorje sicer spodbuja sproščanje prolaktina iz hipofize, vendar spodbujanje tvorbe materinega mleka (laktacije) ni odobrena indikacija v nobeni državi Evropske unije, kjer je to zdravilo pridobilo dovoljenje za promet. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da se v materino mleko izloči majhna količina zdravila in da se med zdravljenjem dojenje odsvetuje, ker **varnost domperidona za dojenega otroka ni potrjena.**

Glede na zgoraj navedena tveganja zdravilo predstavlja **tveganje tudi za otroka.** Pri večjih peroralnih odmerkih, ki se svetujejo za spodbujanje laktacije, pa je možen **nastanek epileptičnih napadov in drugih nevroloških neželenih učinkov.**

Za več informacij glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf

Metotreksat in tveganje za preveliko odmerjanje

Metotreksat je med drugim indiciran za zdravljenje aktivnega revmatoidnega artritisa in psoriaze pri odraslih.

Od januarja 2009 do avgusta 2011 so poročali o prevelikem odmerjanju metotreksata za peroralno zdravljenje revmatoloških in dermatoloških bolezni, med drugim tudi o smrtnih primerih. Bolniki so **namesto dnevnega prejeli tedenski odmerek zdravila.** O prevelikem odmerjanju so poročali zaradi napak v predpisovanju in v dajanju zdravila (večinoma za

hospitalizirane bolnike), pa tudi zaradi napak pri lastnem odmerjanju (nenamerno ali zaradi napačnega razumevanja urnika odmerjanja). Zato je Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) začela pregled teh zdravil, da bi dodatno zmanjšala tveganje za napake pri odmerjanju.

PhVWP je pregledala posamezna poročila, dodatne podatke imetnikov dovoljenja za promet z zdravili in podatke, ki so si jih izmenjale države članice. Ugotovila je, da so o napakah pri odmerjanju poročali tudi v državah članicah, v katerih so ukrepe za zmanjševanje tveganja (npr. obvestila zdravstvenim delavcem, uporaba podpornega sistema za predpisovanje, spremembe podatkov o zdravilu) že uvedli. Ugotovili so še, da se podatki o tem tveganju v podatkih o zdravilih v različnih državah članicah zelo razlikujejo, prav tako pa se razlikujejo za različna zdravila znotraj države članice.

Delovna skupina je sklenila, da je treba podatke o zdravilih, ki vsebujejo metotreksat za peroralno uporabo v revmatologiji in dermatologiji, posodobiti z opozorilom, da je **treba upoštevati tedensko odmerjanje** in da je treba bolnike **opozoriti o tveganju za čezmerno odmerjanje** pri dnevnem vnosu tedenskega odmerka (zlasti glede tveganja za hematološke in gastrointestinalne učinke). Države članice pa lahko po potrebi uvedejo dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganja.

Za več podatkov glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf

Statini in tveganje za sladkorno bolezen

Pri bolnikih, ki že imajo tveganje za sladkorno bolezen, lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini) **povečajo tveganje za razvoj diabetesa**. Take bolnike je treba spremljati. Razmerje med koristjo in tveganjem za ta zdravila pa ostaja pozitivno, tako pri bolnikih s tveganjem za diabetes, kot pri bolnikih, ki diabetes že imajo. V vseh študijah so namreč ugotovili, da statini zmanjšajo tveganje za večje srčno-žilne dogodke pri bolnikih, pri katerih se pojavi diabetes in tudi pri drugih.

Po objavi metanalize leta 2010, v kateri so poročali, da je bilo zdravljenje s statini povezano z nekoliko povečanim tveganjem za razvoj diabetesa (razmerje obetov 1,09; 95 % IZ 1,02–1,17), je Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) na podlagi vseh razpoložljivih podatkov, tako kliničnih kot tudi nekliničnih, izvedla pregled tveganja.

Zdravilne učinkovine, vključene v ta pregled, so atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin in simvastatin.

PhVWP je sklenila, da lahko statini povečajo tveganje za novo nastali diabetes pri bolnikih, ki že imajo tveganje za razvoj bolezni, da pa celotno razmerje med koristjo in tveganjem ostaja pozitivno.

Povečano tveganje za diabetes imajo bolniki s povišano vrednostjo glukoze na tešče, hipertenzijo v anamnezi, povišano vrednostjo trigliceridov in povišanim indeksom telesne mase. Podatki o teh zdravilih v EU bodo dopolnjeni z opozorili, da **statini zvišajo raven glukoze v krvi** in da lahko pri nekaterih bolnikih, ki imajo tveganje za nastanek sladkorne bolezni, ta zdravila povzročijo hiperglikemijo, ki zahteva antidiabetično zdravljenje. Poleg tega je treba **pri bolnikih, ki imajo izraženo tveganje** (glukoza na tešče 5,6–6,9 mmol/l, indeks telesne mase > 30kg/m², povišane vrednosti trigliceridov ali hipertenzijo), **spremljati klinične in biokemične parametre**, v skladu z nacionalnimi smernicami. Posodobljeno bo tudi poglavje o neželenih učinkih, ki bo kot pogost neželen učinek navajal diabetes mellitus.

Statini so med najpogostejše predpisanimi zdravili v EU, njihovo predpisovanje pa se še povečuje. Zato lahko tudi razmeroma majhno povečanje tveganja za novo nastali diabetes pomeni veliko število novih primerov diabetesa vsako leto.

Za več podatkov glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf

Resne preobčutljivostne reakcije in akutni pankreatitis ob jemanju zaviralcev dipeptidilpeptidaze 4 (DPP-4)

Pri uporabi saksagliptina in drugih zaviralcev DPP-4 so poročali o pojavu resnih preobčutljivostnih reakcij, skupaj z angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami, ter o akutnem pankreatitisu.

Zaviralci dipeptidilpeptidaze 4 (DPP-4) so indicirani za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, in sicer kot monoterapija ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom, z agonistom PPAR, sulfonilsečnino ali z insulinom (z metforminom ali brez njega). Med zaviralce DPP-4 uvrčamo sitagliptin (npr. zdravilo Januvia), vildagliptin (npr. zdravilo Eucreas in Galvus) in saksagliptin (npr. zdravilo Onglyza).

Na podlagi novih podatkov je uporaba saksagliptina pri bolnikih z resno preobčutljivostno reakcijo (skupaj z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom ali angioedemom) na kateri koli zaviralec DPP-4 v anamnezi zdaj kontraindicirana. Pri sumu na pojav resne preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje prekiniti.

Pri pregledu poročil o pankreatitisu po pridobitvi dovoljenja za promet so ugotovili, da so se znaki vnetja trebušne slinavke pojavili po začetku uporabe saksagliptina in minili po prenehanju zdravljenja, kar kaže na vzročno povezavo. Poleg tega so ugotovili, da se tudi pri uporabi drugih zaviralcev DPP-4 kot neželen učinek pojavlja pankreatitis. **Bolnike, ki prejemajo zaviralce DPP-4, je treba poučiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa** (dolgotrajna in huda bolečina v trebuhu) in v pri sumu na pojav vnetja trebušne slinavke prekiniti zdravljenje s temi zdravili.

Podatki o zdravilu Onglyza so posodobljeni z informacijami o preobčutljivostnih reakcijah in pankreatitisu, imetnik dovoljenja za promet s tem zdravilom pa je marca letos zdravstvene delavce o zadevi obvestil z neposrednim obvestilom.

Za več podatkov glejte:

<http://www.ema.europa.eu>

Tveganje za hipomagnezemijo ob dolgotrajni uporabi zaviralcev protonske črpalke

Zaviralci protonske črpalke lahko povzročijo resno hipomagnezemijo. Delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) je izvedla pregled tega tveganja na ravni EU in sklenila, da je treba podatke o zdravilih za vse zaviralce protonske črpalke za dolgotrajno jemanje, ki imajo dovoljenje za promet v EU, posodobiti. Predvsem je treba opozoriti bolnike in zdravstvene delavce, da **zaviralci protonske črpalke lahko, sicer redko, povzročijo resno hipomagnezemijo** in da morajo zato zdravstveni delavci pri bolnikih, pri katerih je pričakovati dolgotrajno zdravljenje, in zlasti pri tistih, ki sočasno jemljejo še druga zdravila, ki lahko povzročijo hipomagnezemijo (npr. diuretike), **pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem meriti raven magnezija**. Čeprav je ta neželeni učinek redek, je zaradi široke uporabe teh zdravil, zaradi resnosti številnih primerov hipomagnezemije in zaradi pomanjkanja zavedanja med zdravstvenimi delavci o tem neželenem učinku, ta odločitev PhVWP upravičena.

Zdravilne učinkovine, vključene v ta pregled, so dekslansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol in rabeprazol.

Mehanizem nastanka hipomagnezemije ni pojasnjen. Simptomi se najpogosteje pojavijo po treh ali več mesecih jemanja zdravila, hudi znaki pa so lahko utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotičnost in ventrikularna aritmija.

Za več podatkov glejte:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf