



VSEBINA

Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah

KLINIČNI PRIMER
Zdravljenje depresivnih motenj

Poročilo Evropske agencije za zdravila (EMA) po končani znanstveni oceni srčno-žilne varnosti neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID)

Poročanje o neželenih učinkih zdravil

Seznam zdravil brez recepta, za katera je bilo spremenjeno mesto izdaje

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



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska 184A, SI- 1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorni urednik: Aleš Mlinarič

Pomočnik odgovornega urednika: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoha, Boštjan Debeljak, Jurij Fürst, Stanko Gobec, Silvo Koder, Mitja Košnik, Mitja Lainščak, Janez Preželj, Barbara Razinger Mihovec, Lavro Stanovnik

Avtorji prispevkov: dr. Aleš Mlinarič, mag. farm.; Milena Bergoč, mag. farm.; asist. Jure Koprivšek, dr. med., spec.; Matjaž Tuš, mag. farm.; mag. Nina Pisk, mag. farm..

NEKAJ UPORABNIH ZANIMIVOSTI O PARACETAMOLU ALI ZAKAJ NAJ BI IZDELKI S PARACETAMOLOM OSTALI V LEKARNAH

Paracetamol (v Združenih državah Amerike ga imenujejo acetaminofen) sodi med najbolj pogosto uporabljana zdravila z analgetičnim in antipiretičnim učinkom. V zadnjem času v Sloveniji potekajo aktivna prizadevanja nekaterih krogov, da bi se nabor zdravil, ki bi jih lahko izdajali tudi v specializiranih prodajalnah, razširil. Med drugim tudi na zdravila, ki vsebujejo paracetamol in acetilsalicilno kislino.

Poglejmo si nekaj dejstev o paracetamolu.

1. Paracetamol je učinkovito in varno zdravilo, če ga uporabljamo v skladu z navodilom za uporabo oziroma tako kot nam svetujeta zdravnik in farmacevt.
2. Največji dnevni odmerek paracetamola za odrasle je 4 g (8 tablet po 500 mg), za otroke od 6 do 12 leta pa 2 g (4 tablete po 500 mg).
3. Paracetamol ima, kot vsa zdravila, lahko tudi neželene učinke. Ob jemanju priporočenih odmerkov so ti redki in blagi. Občasno se lahko pojavijo slabost in kožne reakcije (izpuščaji, srbenje) kot posledica preobčutljivosti na paracetamol. Izjemno redko se lahko pojavijo spremembe krvne slike (trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija). Lahko se pojavijo utru-

jenost, bruhanje, driska, zlatenica in povečana aktivnost jetrnih encimov. Znaki anafilaktične reakcije se lahko pojavijo zelo redko.

4. Paracetamol morajo zlasti previdno jemati alkoholiki in ljudje z jetrno okvaro. Med jemanjem paracetamola je prepovedano uživanje alkohola.
5. Hepatotoksičnost paracetamola se lahko poveča, če ga bolnik jemlje sočasno z zdravili, ki inducirajo jetrne encime (na primer fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton). Podobno velja tudi za izoniazid. Pri bolnikih, ki jemljejo anti-koagulate in več kot 2 g paracetamola dnevno, je potrebno spremljati protrombinski čas. Sočasno s paracetamolom ni dovoljeno uporabljati rifampicina, metoklopramida, domperidona inolestiramina.
6. Toksično delovanje paracetamola se lahko pojavi, če bolnik zaužije prevelik odmerek paracetamola naenkrat (7,5 do 10 g na dan) ali v ponavljajočih se odmerkih (1 do 2 dneva).
7. Nezdravljena zastrupitev s paracetamolom se lahko konča s smrtjo. Vzrok smrti je jetrna nekoza, lahko tudi encefalopatija in presnovna acidoza.
8. Paracetamol je pogosto predolgo uporabljan. Nekateri bolniki ga zaradi kroničnih bolečin (glavobol, bolečine v hrbtenici) zlorabljajo. Pri glavobolu lahko takšna zloraba vodi v pojav glavobola - zaradi zdravila. Bolnik se znajde v začaranem krogu, ki se

še vedno lahko, čeprav bistveno manj pogosto (s prepovedjo trženja fenacetina pred leti je ta nevarnost bistveno manjša) konča z analgetično nefropatijo. Kronična uporaba paracetamola je verjetno posledica enostavne dostopnosti ter pomanjkanja nadzora nad jemanjem, drugo dejstvo pa je nepoznavanje potencialnega tveganja za pojav neželenih učinkov pri predolgem jemanju ali preseganju največjega dovoljenega odmerka. Še posebno nevarno za nastanek ledvičnih poškodb je dolgotrajno uživanje (nekaj let) kombiniranih pripravkov - kombinacij paracetamola z acetilsalicilno kislino, propifenazonom ali drugimi analgetiki.

9. Poraba paracetamola v Sloveniji se povečuje. V letu 2004 se je povečala za 9 % v primerjavi z letom 2003, v letu 2005 pa za 15 % v primerjavi s prejšnjim letom. Primerjava med letoma 2005 in 2001 kaže, da je bila leta 2005 poraba paracetamola, izražena v DDD (definiranem dnevnem odmerku) za 55 % večja kot leta 2001.

Tu je izražena le poraba paracetamola, ki je bil predpisan na zdravniški recept.

10. Poglejmo si primer Velike Britanije. Tam je paracetamol na voljo v lekarnah, v trgovinah, supermarketih in tudi na bencinskih črpalakah. Paracetamol je v Veliki Britaniji tudi zdravilo, ki je najbolj pogosto vzeto v prevelikem odmerku in povzroči 50 % akutnih bolnišničnih zastrupitev. Povzroči tudi polovico vseh primerov akutnih jetrnih odpovedi. Te zastrupitve so največkrat povezane z namerno samozastrupitvijo, vendar pa je tudi veliko primerov nena-

mernega prevelikega odmerjanja. V Angliji in Walesu je bil najpogostejši vzrok smrti zaradi neopiatnih učinkovin paracetamol. Izvedli so tudi retrospektivno raziskavo in ugotovili, da je bilo v letih od 1993 do 1997 v Angliji in Walesu 2499 smrti, povezanih s paracetamolom (sam paracetamol, v sestavljenem pripravku, vzet skupaj z drugimi zdravili). Povprečno število smrti zaradi paracetamola je zelo različno, v odvisnosti od definicije zastrupitve. Tako znaša to število 500 smrti na leto za vse smrti zaradi prevelikega odmerjanja in zastrupitev, kjer je bil paracetamol omenjen, do 175 smrti na leto, kjer je bil zaužit le paracetamol ter do 90 smrti na leto, kjer je nastopila jetrna bolezen in je bil zaužit le paracetamol. Največja smrtnost je bila v starostni skupini med 30 in 34 let, tako pri moških kot pri ženskah. Ocenjujejo, da je v celotni Veliki Britaniji število prevelikih odmerjanj paracetamola dosega 70.000 primerov. Izvedli so tudi zanimivo raziskavo, primerjavo uporabe paracetamola v Veliki Britaniji in Franciji v obdobju od leta 1974 do 1990. V tistem obdobju je bilo moč paracetamol v Veliki Britaniji v neomejenih količinah kupiti v lekarni in do 12 gramov v supermarketih. V Franciji je bilo moč paracetamol kupiti le v lekarni, vsebina vsake škatle je bila omejena le na 8 gramov. Ugotavljali so tudi korelacijo med prodajo in prevelikimi odmerki paracetamola. Odstotek smrtnih primerov je bil v Angliji in Walesu 4-krat višji kot v Franciji. Leta 1998 so v Veliki Britaniji s pravilnikom omejili količino para-

cetamola, ki jo je bilo moč naenkrat kupiti brez recepta: na 16 g v lekarnah in 8 g na ostalih prodajnih mestih. Angleška agencija za zdravila je uvrstila paracetamol med učinkovine, nad katerimi izvaja temeljit nadzor.

Z Irske prihaja podatek, da je kar 66 % ljudi, ki so se namerno zastrupili s paracetamolom, le-tega kupilo na drugih prodajnih mestih, ne v lekarni.

Iz Združenih držav Amerike, kjer so zastrupitve s paracetamolom pogostne zaradi enostavne dostopnosti, poročajo, da zaradi paracetamola zabeležijo več kot 100.000 klicev letno na lokalne centre za zastrupitve, 56.000 nujnih medicinskih pomoči, 26.000 hospitalizacij in 450 smrtnih izidov. V letih 1991-1995 je bila v ZDA izpostavljenost paracetamolu najpogostnejša med sporočenimi incidenti na center za zastrupitve in sicer je obsegala 5,5 % vseh incidentov, ocenjujejo pa, da jih je več, kajti vseh primerov ne sporočijo. Preveliki odmerki paracetamola so bili vodilni vzrok smrti zaradi zastrupitve, zajemal je kar 9,9 % smrti zaradi zastrupitev. Povprečno je v ZDA prijavljenih 27.000 naključnih predoziranj paracetamola pri otrocih na leto, je pa smrt zaradi tega pri otrocih redka. Ena od ocen stroškov zdravljenja zastrupitve s paracetamolom v ZDA je 19.000 USD.

V nadaljnje branje priporočam članek o paracetamolu, ki je naveden med viri.

Viri

Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol - učinkovito in varno zdravilo? Farm Vest 2005 (56): 229 - 240.

<http://www.zdravila.net-s.003703.pdf>

Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2005. Zdrav Vestn 2006 (75): 253 -7

KLINIČNI PRIMERI

V tej in v naslednji številki Farmakona objavljamo dva, nekoliko obširnejša, klinična primera s komentarji, namenjena tako zdravnikom kot farmacevtom. Pričujoči zapis je rezultat sodelovanja med zdravniki in farmacevti pri izvedbi strokovnih delavnic na Simpoziju sekcije farmacevtov javnih lekarn.

ZDRAVLJENJE DEPRESIVNIH MOTENJ

Primer so pripravili in razložili: asist. Jure Koprivšek, dr. med., spec., Matjaž Tuš, mag. farm., mag. Nina Pisk, mag. farm..

Udeležence delavnice smo z različnimi primeri želeli opozoriti na pomembnost prepoznavanja in zdravljenja depresivne motnje, na posebnosti zdravljenja bolnikov, ki hkrati trpijo za srčnožilnimi obolenji in problematiko zdravljenja depresivne motnje pri starostnikih.

Depresivna motnja

Opis primera: Osebni zdravnik je dvaintridesetletni bolnici predpisal eno škatlico 5 mg tablet zdravila Apaurin (diazepam). Vzame naj 1 tableto zvečer pred spanjem, če je potrebno.

Bolnica je med pogovorom s farmacevtom v lekarni povedala, da je zdravnika obiskala zaradi nespečnosti in nemira pred spanjem. V nadaljevanju je navedla tudi druge težave: v zadnjem mesecu je izgubila pet kilogramov, pri delu v službi se teže zbere, večkrat je utrujena in žalostna. Zadnja dva tedna se je zjutraj pogosto zbudila prej kot ponavadi in bi najraje ostala kar doma. Boji se, da v službi ne bo kos vsem nalogam. Tudi srečanjem s prijatelji, s katerimi je rada poklepetala

ob kavi, se zadnja dva meseca izogiba, saj ji ni do družbe.

Teh težav pri zdravniku ni navajala. Od vsega jo še najbolj motita nemir pred spanjem in nespečnost. Za preostale težave meni, da so posledica današnjega načina življenja in novih obremenitev v službi. Prepričana je, da bodo minile in da se mora s tem sprijazniti.

Občasno ima migrenski glavobol. Tedaj vzame eno ali dve 50 mg tableti zdravila Sumigra (sumatriptan). Redno jemlje tudi kontracepcijske tablete, ki jih ji je predpisal ginekolog.

1. Ali pri bolnici upravičeno posumimo na depresivno motnjo?

Po Mednarodni klasifikaciji bolezni 10 (MKB-10) morajo biti za postavitev diagnoze depresija najmanj dva tedna prisotni glavni in dodatni simptomi. Izpolnjeni morajo biti tudi izključitveni kriteriji, kar pomeni, da depresija ne sme biti posledica uživanja psihoaktivne snovi ali zdravila oziroma telesnega obolenja. Za slednje velja, da depresija ni direktna posledica obolenja, na primer možganskega tumorja.

Glavni simptomi depresije so: potlačeno oziroma depresivno razpoloženje, izguba interesa in zama-

nja, pomanjkanje energije, stalna utrujenost in zmanjšana aktivnost. Preostali pogosti simptomi so: motnje koncentracije in pozornosti, pomanjkanje samozaupanja, občutki krivde in manjvrednosti, negativne in pesimistične misli o prihodnosti, moteno spanje, zmanjšan apetit in misli o samomoru. Dodatno se lahko pojavljajo telesni simptomi, ki spremljajo depresijo. Jakost depresije določamo glede na obseg prisotnih simptomov (1).

Bolezen lahko diagnosticira samo zdravnik, vendar mora farmacevt v lekarni poznati in znati prepoznati znake depresije, da bi lahko bolnika napotil na posvet k zdravniku, kadar je to potrebno.

V predstavljenem primeru je bilo navedenih dovolj znakov, da je farmacevt v lekarni upravičeno posumil na depresijo in ji svetoval obisk pri zdravniku. Farmacevt je bolnici pojasnil, da so tudi drugi znaki, ki jih je navedla, pomembni, in da kažejo na morebitno motnjo razpoloženja, ki pa jo je treba zdraviti drugače. Bolnico je zanimalo, ali imamo v lekarni na voljo tudi kakšen pripravek naravnega izvora ali takega, ki ga lahko izdamo brez recepta.

V Republiki Sloveniji so trenutno registrirana tri zdravila, ki vsebujejo suhi ekstrakt zeli šentjanževke: Herbion Hypericum 300 mg (Krka d.d.), Deprim in Deprim forte (Lek d.d.). Izdajajo se brez recepta v lekarnah. Takšna zdravila sodijo v Nemčiji že leta med najbolj pogosto predpisovane in svetovane antidepresive rastlinskega izvora. Poleg tega pri nas suho zel šentjanževke tradicionalno uporabljajo kot sestavino zdravilnih čajev za izboljšanje razpoloženja. Zaradi opisanega tveganja za nastanek interakcij moramo bolnika povprašati tudi o morebitnem pitju takšnih zdravilnih čajev.

Ekstrakt zeli šentjanževke je zapleteno sestavljen in ni natančno znano, katera izmed sestavin je odgovorna za antidepresivni učinek. Včasih so bili mnenja, da je to hipericin, danes pa ga uporabljajo le kot označevalec za kakovost ekstrakta. Danes velja, da je za učinek potreben ustrezen odmerek celokupnega ekstrakta.

2. Ali lahko bolnici svetujemo samozdravljenje z zdravilom naravnega izvora, ki vsebuje izvleček zeli šentjanževke (*Hypericum perforatum* L.)?

Zdravila, ki vsebujejo izvleček zeli šentjanževke lahko inducirajo mnogo encimov, ki sodelujejo v metabolizmu zdravil ter prenosno beljakovino glikoprotein P. Indukcija encimov iz družine citokromov P450 pospeši metabolizem, medtem ko indukcija glikoproteina P zmanjša absorpcijo in pospeši izločanje. To vodi do zmanjšanja plazemskih koncentracij ali učinkovitosti hormonskih kontraceptivov ali obojega, tricikličnih antidepressivov, varfarina, ciklosporina, teofilina, digoksina, indinavirja in drugih zdravil (2, 3, 4).

Zaradi možnosti izostalega kontracepcijskega učinka je uporaba zdravil, ki vsebujejo izvleček zeli šentjanževke, kontraindicirana ob sočasni uporabi hormonskih kontraceptivov (2). Poleg omenjene farmakokinetične interakcije smo bolnici odsvetovali jemanje tovrstnih zdravil tudi zaradi možne farmakodinamične interakcije s triptani. Sočasno jemanje triptanov in antidepressivov, zlasti zaviralcev ponovnega privzema serotonina, lahko vodi do serotoninских neželenih učinkov (serotoninskega sindroma) (2, 3, 4).

Jemanje zdravil, ki vsebujejo izvleček zeli šentjanževke, le 10 do 14 dni ni niti učinkovito niti popolnoma varno. Obdobje 10 do 14 dni je prekratko, da bi lahko pričakovali terapevtski učinek, hkrati pa dovolj dolgo, da pride do indukcije metaboličnih encimov in prenosne beljakovine glikoprotein P. Indukcijski učinek lahko traja še nekaj časa po prenehanju jemanja pripravkov z izvlečkom zeli šentjanževke, zato lahko pride do interakcij z drugimi

zdravili še približno 2 tedna po prenehanju jemanja pripravkov iz šentjanževke (2).

Bolnica je ponovno obiskala osebnega zdravnika, ki ji je predpisal še 20 mg kapsule zdravila Fluval (fluoksetina). Jemlje naj 1 kapsulo na dan.

Po desetih dneh je poklicala v dežurno lekarno in **vprašala, ali sme vzeti zdravilo Sumigra**, ker ima migrenski glavobol. Povedala je, da je pred dvema urama **vzela Aspirin migran** (acetilsalicilno kislino), nekoliko kasneje pa še **dve tableti zdravila Nalgesin S** (naproksen natrija), a ji ni bilo nič bolje. Povedala je tudi, da že deset dni jemlje **Fluval**, vendar ji ne pomaga.

Po podatkih zadnje elektronske izdaje (Stockley's Drug Interactions) sočasna uporaba triptanov in selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) običajno ne povzroča dodatnih zapletov, kljub temu pa občasno lahko pride do pojava neželenih učinkov (podatki so bili nazadnje posodobljeni 12. septembra 2005) (5).

Podatkovna baza Lexi-Comp Online obe učinkovini uvršča v zelo obsežno skupino serotoninских modulatorjev, za katero velja splošno priporočilo, da je treba odsvetovati sočasno uporabo dveh ali več učinkovin iz te skupine oziroma priporočiti spremembo zdravljenja (stopnja tveganja D) (6).

Ameriški Urad za hrano in zdravila (FDA) je julija letos na svojih spletnih straneh objavil obvestilo o nevarnosti sočasne uporabe triptanov (selektivnih agonistov 5-HT₁ receptorjev), selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) ali selektivnih zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), ki lahko

vodi do življenje ogrožajočega serotoninского sindroma. FDA ne prepoveduje sočasne uporabe triptanov s SSRI ali SNRI, vendar opozarja zdravnike, naj pretehtajo morebitne koristi in tveganja zaradi takšne kombinacije zdravil. Ob sočasni uporabi triptanov in SSRI ali SNRI mora zdravnik spremljati bolnika in ga opozoriti na nevarnost serotoninского sindroma. Ob pojavu simptomov, kot so nemir, halucinacije, izguba koordinacije, tahikardija, hitra sprememba krvnega tlaka, povišana telesna temperatura, hiperrefleksija, slabost, bruhanje ali driska, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč.

FDA poziva tudi vse proizvajalce omenjenih zdravil, naj dopolnijo spremljajočo dokumentacijo zdravil z opozorilom o nevarnosti nastanka serotoninского sindroma zaradi sočasne uporabe triptanov in SSRI ali SNRI (7).

V Povzetku glavnih značilnosti zdravila Sumigra, 50 mg filmsko obložene tablete, najdemo v poglavju Posebna opozorila in previdnostni ukrepi navedbo, da "...redka postmarketinška poročila navajajo oslabelost, hiperrefleksijo in motnje koordinacije pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) in sumatriptana. Kadar je hkratno zdravljenje s sumatriptanom in SSRI klinično upravičeno, je treba bolnikovo stanje ustrezno nadzorovati" (8). Takšnih ali podobnih opozoril ni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Fluval, ki je bil nazadnje revidiran leta 2000 (9).

Vsekakor pa moramo bolnico opozoriti, naj takoj poišče zdravniško pomoč, če opazi kakršnokoli spremembo, ki bi lahko bila posledica sočasne uporabe obeh zdravil.

Svetujemo ji tudi, naj se o tem čim prej posvetuje s svojim osebnim zdravnikom, čeprav obe zdravili dobro prenaša.

Smiselno jo je tudi opozoriti, da je učinek antidepresiva opazen šele po približno treh tednih rednega jemanja in da naj ne prekinja zdravljenja.

Po dveh mesecih je bolnica ponovno obiskala lekarno. Imela je povišano telesno temperaturo, zamašen nos, pogosto jo je sililo na kašelj. Sluzi ni izkašljevala. Kupiti je hotela Daleron COLD3, ki ga že pozna, saj ji je lani, ko je bila močno prehlajena, pomagal.

3. Ali bolnica lahko jemlje Daleron COLD3? Vsebuje namreč paracetamol, psevdoefedrin in dekstrometorfan.

Sočasno jemanje dekstrometorfana in fluoksetina poveča toksičnost dekstrometorfana (ki se kaže s slabostjo, bruhanjem, motnjo vida, halucinacijami) ali nevarnost, da bo prišlo do serotoninškega sindroma. Fluoksetin zavira citokrom P450IID6 (CYP2D6), to je izoencim, ki katalizira presnovo dekstrometorfana. Ob sočasnem jemanju pride do kompetitivnega zaviranja presnove obeh učinkovin in povečanja serumskih koncentracij, s tem pa do povečane toksičnosti. Previdnost je potrebna tudi pri preostalih zaviralcih ponovnega privzema serotonina, predvsem pri paroksetinu (10, 5, 6). Čeprav je opisanih malo primerov klinično pomembnih interakcij med SSRI in dekstrometorfanom, je bilo smiselno bolnici svetovati takšno kombinacijo zdravil, ki po do sedaj zbranih in dostopnih informacijah nima klinično pomembnih interakcij s SSRI. V tem primeru lahko bolnici svetujemo paracetamol (analgetik,

antipiretik), oksimetazolin v farmacevtski obliki za topikalno uporabo (nazalni dekongestiv) in butamirat citrat (antitusik).

Bolnica se je po polletnem jemanju zdravil počutila precej bolje in je načrtovala nosečnost. V lekarni se je pozanimala, ali naj še naprej jemlje antidepresiv.

4. Ali naj bolnica prekine zdravljenje z antidepresivom, ker načrtuje nosečnost?

Bolnica se mora o prekinitvi zdravljenja z antidepresivi posvetovati z izbranim zdravnikom. Osebnega zdravnika in ginekologa naj tudi obvesti o načrtovanju nosečnosti. Med nosečnostjo in ob odsotnosti depresije bi bila prekinitve jemanja antidepresiva umestna, psihiater pa bi moral med nosečnostjo pri njej preverjati možnost pojava depresije.

Literatura

1. Kores Plesničar B. Epidemiologija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije. *Farm Vestn*, 2006; 57: 241-244.
2. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Deprim (datum zadnje revizije besedila: 10. 2. 2005).
3. Kac J, Mlinarič A, Umek A. Interakcije med zdravilnimi rastlinami in zdravili. *Farm Vestn*, 2004; 55: 453-462.
4. Henderson L, Yue QY, Bergquist C in sod. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 54: 349-56.
5. Baxter K (Ed), Stockley's Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2006.
6. Lexi-Comp Online: Lexi-Interact, <http://www.crlonline.com/crlonline>
7. http://www.fda.gov/cder/drug/advistory/SSRI_SS200607.htm
8. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Sumigra 50 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije besedila: september 2004).
9. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Fluval 20 mg trde kapsule (datum zadnje revizije besedila: 20. 3. 2000).

10. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Daleron COLD3 filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije besedila: 11. 7. 2000).

11. Angheliescu IG in sod. Comparison of *Hypericum extract* WS 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomized multicenter study. *Pharmacopsychiatry*, 2006; 39 (6). 213-9

POROČILO EVROPSKE AGENCIJE ZA ZDRAVILA (EMA) PO KONČNI ZNANSTVENI OCENI SRČNOŽILNE VARNOSTI NESELEKTIVNIH NESTEROIDNIH PROTIVNETNIH ZDRAVIL (NSAID)

Po objavi podatkov študije Vigor (rofekoksib in naproksen) Evropska agencija za zdravila (EMA) intenzivno ocenjuje podatke glede srčnožilne varnosti celotne skupine NSAID. Ko je septembra 2004 imetnik dovoljenja za promet z zdravilom rofekoksib na podlagi novih podatkov, ki kažejo na povečano tveganje za srčnožilne dogodke, umaknil zdravilo s trga, je to sprožilo še dodatna vprašanja glede srčnožilne varnosti drugih zaviralcev COX-2 in konvencionalnih nesteroidnih protivnetnih zdravil. Zato je EMA v okviru stalnega spremljanja zdravil ponovno ovrednotila vse podatke glede srčnožilne varnosti NSAID, ki so na voljo in nove podatke, pridobljene iz kliničnih preizkušanj in epidemioloških podatkov.

Zaključki ocene glede srčnožilne varnosti neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (neselektivnih NSAID)

Oktobra 2005 je CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) ovrednotil izsledke ob-

sežne ocene neselektivnih NSAID, kjer so vrednotili podatke glede srčnožilne varnosti, neželenih učinkov na prebavila in resnih kožnih reakcij. Postopek je bil zaključen oktobra 2006. Novi podatki glede srčnožilne varnosti neselektivnih NSAID, pridobljeni iz kliničnih preskušanj in epidemioloških podatkov, kažejo pri nekaterih od njih na možnost povečanega tveganja za trombotične dogodke (kot sta miokardni infarkt in možganska kap), zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju in pri visokih odmerkih.

Ovrednoteni so bili naslednji neselektivni NSAID: diklofenak, etodolak, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolak, meloksikam, nabumeton, naproksen, nimesulid in piroksikam. CHMP je tako izdal vrsto priporočil za poenotenje navodil za predpisovanje NSAID na trgu EU (glede že znanih neželenih učinkov te skupine zdravil). Podatki za učinkovine ketoprofen, ketorolak in piroksikam pa so bili še nadalje ovrednoteni. Septembra 2006 je CHMP zaključil oceno ketoprofena, ketorolaka in piroksikama in objavil zaključke in priporočila za varno uporabo:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravil in navodila za uporabo je treba dopolniti s strožjimi opozorili glede srčnožilne varnosti, varnosti za prebavila in tveganj za kožne reakcije.
- **Ketoprofen** - koristi prevladajo nad tveganji pri dnevnih odmerkih največ do 200 mg.
- **Ketorolak** je odobren za kratkotrajno zdravljenje - ob upoštevanju le-tega koristi prevladajo nad tveganji.
- **Piroksikam** ima v primerjavi z ostalimi učinkovinami iz te skupine morda manj ugoden varnostni

profil glede tveganja za neželene učinke v prebavilih in večje tveganje za kožne reakcije (zato se je septembra 2006 začel postopek nadaljnje ocene piroksikama).

Končno znanstveno oceno Public CHMP Assessment Report for Medicinal Products containing Non-selective Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID) je Odbor za zdravila za humano uporabo (CHMP) objavil novembra 2006.

Poleg zgoraj navedenih zaključkov je po vrednotenju novih podatkov iz:

- preliminarne ocene podatkov iz programa MEDAL (etorikoksib in diklofenak),
- epidemioloških podatkov za naproksen, diklofenak in ibuprofen ter meloksikam,

podal končno oceno za celotno skupino NSAID.

Ocena tveganja za arterijske trombotične dogodke za neselektivne NSAID

Diklofenak:

Podatki iz programa MEDAL kažejo, da je celokupno tveganje za trombotične dogodke za diklofenak (150 mg na dan) in za etorikoksib (60 ali 90 mg na dan) podobno. Vendar pa je potrebna še nadaljnja analiza podatkov, da se ta ocena lahko sprejme kot dokončna. Če upoštevamo vse podatke, ki so na voljo, je uporaba diklofenaka, še posebej visokih odmerkov (150 mg na dan), lahko povezana z večjim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (kot sta miokardni infarkt in možganska kap).

Ibuprofen:

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da

je uporaba ibuprofena, zlasti visokih odmerkov (2400 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (kot sta miokardni infarkt in možganska kap). Skupne epidemiološke študije ne kažejo povečanega tveganja miokardnega infarkta pri uporabi nizkih odmerkov ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan).

Naproksen:

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je pri uporabi naproksena (1000 mg na dan) tveganje za arterijske trombotične dogodke manjše kot pri zaviralcih COX-2, vendar pa tveganja ni mogoče popolnoma izključiti.

Drugi neselektivni NSAID:

Za druge neselektivne NSAID ni dovolj podatkov, da bi lahko podali končno oceno glede tveganja za trombotične dogodke. Zato povečanega tveganja ni mogoče izključiti.

Za celotno skupino zdravil je med **kontraindikacijami dodano hudo srčno popuščanje**. V poglavju Posebna opozorila in previdnostni ukrepi je dodano **navodilo, da se možnost neželenih učinkov zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja, ki je potrebno za obvladovanje (lajšanje) simptomov**.

Besedilo priporočil se nekoliko razlikuje pri zdravilih, ki se izdajajo na recept in pri **zdravilih, ki se izdajajo brez recepta (OTC)**, ker so zdravila, ki se izdajajo brez recepta, odobrena za kratkotrajno zdravljenje (samozdravljenje) in tako bolnik ni izpostavljen visokim odmerkom. Bolnika je treba opozoriti na maj-

hno povečanje tveganja (zlasti pri visokih odmerkih in dolgotrajnem zdravljenju) miokardnega infarkta ali možganske kapi in ga opozoriti na dejavnike tveganja (bolnik, ki ima visok krvni tlak in/ali srčno popuščanje, ali je prebolel možgansko kap, se mora pred začetkom zdravljenja posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom). **Pomembno je, da bolnik ne prekorači priporočenega odmerka in trajanja zdravljenja, kot je navedeno v navodilih za uporabo zdravila, ki se izdaja brez recepta.**

Kakšna so splošna priporočila za varno uporabo NSAID?

- Zdravniki naj pri predpisovanju NSAID upoštevajo celotni varnostni profil teh zdravil, kot je opisan v povzetku glavnih značilnosti zdravil, ob upoštevanju ocene tveganja pri posameznem bolniku (na primer tveganje za neželene učinke na prebavilih, ledvicah in za srčnožilne dogodke).
- Prav tako naj zdravniki ne predpišejo drugega nesteroidnega protivnetnega zdravila (ne preklopijo na drugo nesteroidno protivnetno zdravilo) brez predhodne skrbne ocene celotnega varnostnega profila zdravila in ocene tveganja in prednosti zamenjave za posameznega bolnika.
- Uporablja naj se najnižji učinkovit odmerek za najkrajše možno trajanje zdravljenja, ki je potrebno za obvladovanje (lajšanje) simptomov.

CHMP je zaključil, da ostaja razmerje med koristjo in tveganjem, ob upoštevanju zgoraj navedenih priporočil, za neselektivne NSAID ugodno.

Literatura

Public CHMP Assessment Report for Medicinal Products containing Non-selective Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID), EMEA, november 2006

POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL

Zbiranje in vrednotenje poročil o neželenih učinkih zdravil nam omogoča boljše poznavanje neželenih učinkov in posledic le-teh, odkrivanje dejavnikov tveganja in prej neprepoznanih neželenih učinkov. Ti podatki so osnova za sprotno dopolnjevanje navodil za predpisovanje in uporabo zdravil in tako prispevajo k varnejši uporabi zdravil. Zato je pomembno, da imamo vzpostavljen sistem zbiranja in vrednotenja neželenih učinkov. **Vsa ko poslano poročilo je pomembno, zato vas prosimo, če sumite, da se je pri vašem bolniku pojavil neželeni učinek, ki je povezan z zdravilom, da o tem poročate.** V nadaljevanju vam posredujemo osnovna navodila.

Skladno z Zakonom o zdravilih (Ur. l. RS, št. 31/2006) in Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 53/2006) je **poročanje o neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce obvezno**. Zdravniki, stomatologi, farmacevti in drugi zdravstveni delavci, ki pri svojem delu ugotovijo kakršnekoli neželene učinke zdravila ali sum nanje, so dolžni čimprej, najpozneje pa v 15 dneh od ugotovitve, o tem **poročati centru za farmakovigilanco**. Še posebej morajo biti pozorni in poročati:

- o resnih neželenih učinkih zdravila (neželeni učinki, ki imajo za posledico smrt, neposredno ži-

vljenjsko ogroženost, zahtevajo stacionarno bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave, imajo za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost ali prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu);

- kadar je uporaba zdravila povzročila ali se sumi, da je povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom;
- o nepričakovanih neželenih učinkih zdravila (neželeni učinek, čigar narava, resnost ali posledica niso v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila);
- o kakršnemkoli sumu na povečanje pogostosti pojavljanja neželenih učinkov zdravila.

Vlogo centra za farmakovigilanco opravlja Klinični center Ljubljana, Center za zastrupitve, Zaloška 7, ki mora Javno agencijo za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) obveščati o prejetih poročilih. JAZMP v sodelovanju s centrom za farmakovigilanco neželene učinke zdravil ovrednoti in evidentira v bazi. Vsa poročila o resnih neželenih učinkih mora JAZMP v elektronski obliki v dogovorjenem formatu poslati v evropsko bazo podatkov o neželenih učinkih - EudraVigilance in prav tako imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Skupna baza omogoča izmenjavo podatkov med državami članicami in stalno analizo podatkov. V primeru, da je prvi o neželenem učinku zdravila obveščen imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (npr. v kliničnih študijah), le-ta poročila pošilja direktno na JAZMP.

Pravilnik sicer določa 4 osnovne podatke, ki morajo biti izpolnjeni na poročilu, da se le-to lahko pošlje. Ocenjevalec poročila mora, če

podatki na poročilu ne zadostujejo za oceno neželenega učinka, pridobiti še dodatne podatke od pošiljatelja poročila. Vsi neželeni učinki za posamezno zdravilo se ocenjujejo tudi periodično. Imetnik dovoljenja za promet mora v obdobjih, kot jih določa zakonodaja, JAZMP predložiti Periodično poročilo o varnosti (PSUR), ki vsebuje kumulativne podatke o vseh neželenih učinkih. Znanstvena ocena

PSURa pomeni periodično ocenjevanje razmerja med koristjo in tveganjem in dopolnjevanje povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo zdravila z novimi informacijami, ki so pomembne za varno uporabo zdravil.

Obrazec za poročanje o neželenih učinkih zdravil je dostopen na spletni strani JAZMP (<http://www.jazmp.si>) pod rubriko Obrazci (prevod mednarodnega

obrazca CIOMS za poročanje NUZ). Spletna stran JAZMP se oblikuje na novo, zato vas prosimo, da ste pozorni na dejstvo, da so novejšje vsebine dostopne na novi spletni strani, starejše objave pa najdete preko povezave na staro spletno stran. Poročilo lahko pošljete po pošti na Center za zastrupitve, Zaloška 7, Ljubljana, na faks št. 01/522 24 56 ali po elektronski pošti (martin.mozina@kclj.si).

SEZNAM zdravil brez recepta, za katera je bilo spremenjeno mesto izdaje

Seznam je pripravila Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke na podlagi vlog imetnikov dovoljenja za promet, v skladu z 79. členom Zakona o zdravilih (Uradni list, RS, št. 31/06) in ob upoštevanju mnenja Komisije za zdravila (objavljeno v Ur. list RS, št. 115/06)

šifra	ime zdravila	pakiranje	imetnik dovoljenja za promet
011991	BETADINE 1 g/100 ml raztopina za grgranje	škatala s plastenko s 100 ml raztopine	Alkaloid, d.o.o.
012416	BETADINE 10 g/100 ml dermalna raztopina	škatala s plastenko s 100 ml raztopine	Alkaloid, d.o.o.
044075	KOMPENSAN tablete 300 mg	zloženka z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Alkaloid, d.o.o.
037648	ELEVIT PRONATAL filmsko obložene tablete	škatala s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Bayer Pharma, d.o.o.
037672	ELEVIT PRONATAL filmsko obložene tablete	škatala s 100 tabletami (10 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Bayer Pharma, d.o.o.
075566	Rupurut 500 mg žvečljive tablete	škatala s 50 tabletami (5 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Bayer Pharma, d.o.o.
075558	Rupurut 500 mg žvečljive tablete	škatala z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Bayer Pharma, d.o.o.
016020	Rupurut forte 1000 mg žvečljive tablete	škatala z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Bayer Pharma, d.o.o.
041033	RUPURUT mint mehke pastile	škatala z 20 pastilami (2 x 10 pastil v sekundarnem omotu)	Bayer Pharma, d.o.o.
016799	CORSODYL Mint raztopina za izpiranje ust	plastenka s 300 ml raztopine	GlaxoSmithKline d.o.o.
009997	B-COMPLEX obložene tablete	škatala s 30 tabletami (2 x 15 tablet v pretisnem omotu)	KRKA, d.d., Novo mesto
010022	B-COMPLEX zrnca	vrečka po 70 g	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
023078	CalciumvitaC šumeče tablete	škatala z 10 šumečimi tabletami v plastičnem vsebniku	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
066427	LOKOHEPAN gel	škatala s tubo s 40 g gela	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
066400	LOKOHEPAN krema	škatala s tubo s 40 g kreme	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
057088	NAKLOFEN gel 10 mg/1 g	škatala s tubo s 60 g gela	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
093718	RUTACID žvečljive tablete 500 mg	škatala z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
093726	RUTACID žvečljive tablete 500 mg	škatala s 60 tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu)	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
019054	SEPTOLETE PLUS pastile	škatala s 30 pastilami (3 x 10 pastil v pretisnem omotu)	KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
022896	ANGAL pastile	škatala z 20 pastilami (2 x 10 pastil v pretisnem omotu)	LEK farmacevtska družba, d.d., Ljubljana
000752	ANGAL S pršilo	škatala s stekleničko s 30 ml raztopine z zaporko in plastičnim nastavkom za pršenje	LEK farmacevtska družba, d.d., Ljubljana
027057	Ketonal 25 mg/g gel	škatala s tubo s 50 g gela	LEK farmacevtska družba, d.d., Ljubljana
004413	VENITAN forte gel	škatala s tubo s 50 g gela	LEK farmacevtska družba, d.d., Ljubljana
022276	Calcium-Sandoz forte	škatala z 20 tabletami v plastičnem vsebniku	Medis, Podjetje za proizvodnjo in trženje, d.o.o. Ljubljana
073202	Olfen gel	škatala s tubo s 50 g gela	sprememba imetnika, izdelovalca, proizvajalca
055212	Voltaren Emulgel 1 % gel	škatala s tubo s 50 g gela	Medis, Podjetje za proizvodnjo in trženje, d.o.o. Ljubljana
075094	Glukozamin "Pharma Nord"	vsebnik z 90 kapsulami	Pharma Nord ApS, Vejle, Danska
022837	Plivit C tablete 500 mg	škatala z 20 tabletami (2 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Pliva Ljubljana, d.o.o., Ljubljana
031062	Plivit C tablete 500 mg	škatala z 250 tabletami (25 x 10 tablet v pretisnem omotu)	Pliva Ljubljana, d.o.o., Ljubljana