

osnovne celične linije (*master cell bank*), nato pa mora vsak izdelovalec pripraviti svoj tehnološki proces in optimirati svoje stabilnostne študije. Najmanjša sprememba v procesu, v medijih, fermentorskih pogojih in genotipu celične linije lahko povzroči spremembo v strukturi končne biološke rekombinantne učinkovine, predvsem pri kompleksnejših glikoproteinih (eritropoetin, monoklonska protitelesa, nekateri interferoni itd). To se je doslej velikokrat potrdilo v praktičnih evalvacijah primerjave rekombinantnih zdravilnih učinkovin. Tudi v človeškem organizmu se dogaja podobno: molekula eritropoetina nastane v 14 izooblikah, ki se med seboj razlikujejo po stopnji glikozilacije, kar se kaže v razpolovni dobi in različni jakosti.

Na podlagi teh izkušenj priprave rekombinantnih zdravilnih učinkovin je regulatorna oblast v ZDA in predvsem v EU določila, da na področju bioloških zdravil ni generikov, ampak so uvedle nov termin v klasifikaciji proizvodnje zdravil: medicinska podobna biološka zdravila, skrajšano tudi biološko podobna zdravila ali kratko v žargonu biosimilarji ang. *biosimilars*, *follow-on biologics*, *second entry biologics*. Torej gre za novo kategorijo, ki je kvalitativno ne moremo primerjati z generiki, saj mora skupina biološko podobnih zdravil, preden pridobi dovoljenje za promet, izkazati zadovoljivo klinično študijo, resda na manjšem številu bolnikov kot originator. Pri eritropoetinih je ta številka do registracije vsaj 300 bolnikov, pri preprostejšem rekombinantnem proteinu inzulina pa bi se regulatorne oblasti zadovoljile s številko 100–120. Število bolnikov ni popolnoma natančno določeno, tudi registracijski proces temelji na principu: »od primera do primera, od koraka do koraka«.

Celoten proces pridobitve dovoljenja za promet z biološko podobnim zdravilom poteka po centraliziranem postopku na Agenciji za zdravila EMEA v Londonu. Glede predpisov biološko podobnih zdravil lahko trdimo, da je Evropska unija v prednosti pred Združenimi državami Amerike, saj je

EMA že leta 2005 in 2006 izdala prve smernice (CHMP 437/04, Guideline on Similar Biological Medicinal Products; EMEA/CHMP/BWP/49348/2005, Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as active substance: Quality Issues; EMEA/CHMP/BWP/42832/2005, Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as active substance: non Clinical and Clinical Issues).

V ZDA se na FDA končuje proces postopka za pridobitev dovoljenja za promet z biološko podobnimi zdravili.

Biološko podobna medicinska zdravila morajo torej v procesu registracije po centraliziranem postopku v EU dokazati primerljivo kakovost in učinkovitost ter tudi varnost, kar lahko dosežejo le sodobne farmacevtske družbe z najnaprednejšo tehnologijo. Pomanjkljivosti, ki jih kot izvedenci za biološka zdravila na EMEA v Londonu opažamo, so predvsem šibkejša biotehnološka tradicija družb, ki so vstopile v ta zahteven del proizvodnje najsodobnejših zdravil, zato je za večjo varnost uveden natančen farmakovigilančni načrt spremljanja neželenih učinkov. Po drugi strani je zanimiv podatek, da so se neželeni učinki na primer pri eritropoetinu v dveh primerih pojavili pri originatorjih in ne pri biološko podobnih eritropoetinih, a so jih originatorji zaradi izkušenj in dobre farmakovigilance takoj rešili. To pričakujemo tudi, če bi se podobno zgodilo biološko primerljivemu zdravilu, zato je pozorno spremljanje vseh učinkov te skupine zdravil pomembno in potrebno.

POSEBNA OPOZORILA

Milena Bergoč Radoha, mag. farm.

Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

Raptiva (efalizumab) začasen odvzem dovoljenja za promet

Zdravilo raptiva vsebuje učinkovino efalizumab (humanizirano monoklonsko protiteleso) in se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo kronično psoriazom s plaki, ki ne prenašajo ali se ne odzivajo na druga sistemska zdravila, skupaj s ciklosporinom, metotreksatom in PUVA (psoraleni v kombinaciji z obsevanjem z ultravijolični žarki A), ali pa je njihova uporaba kontraindicirana.

Glede na poročila o resnih neželenih učinkih zdravila, s tremi potrjenimi primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) vred, pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli več kot tri leta, je CHMP na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov presodil, da koristi zdravila raptiva ne odtehtajo več njegovih tveganj. Zato je predlagal začasen odvzem dovoljenja za promet. Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je redka, napredujoča, demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja, ki navadno vodi do resne prizadetosti bolnika ali smrti. PML povzroči aktivacijo virusa JC, polio virusa, ki ga ima v latentni obliki do 80 % zdravih odraslih ljudi. Aktivacijo navadno povzroči le pri imunsko oslabljenih bolnikih. Dejavniki, ki vodijo do aktivacije latentne okužbe, še niso v celoti pojasnjeni. Poleg pojava PML je bila uporaba zdravila raptiva povezana tudi z drugimi resnimi neželenimi učinki, skupaj z Guillain-Barréjevim sindromom ter Miller-Fisherjevim sindromom, encefalitisom, encefalopatijo, meningitisom, sepsom in oportunističnimi okužbami (okužbami, ki se pojavljajo pri ljudeh z oslabljenim imunskim sistemom).

Podatki kažejo, da je pri bolnikih, ki se zdravijo z raptivo, tveganje za PML. Psoriza je bolezen, ki prizadene kakovost življenja in povzroči veliko problemov s socialnega in psihološkega vidika, zelo redko pa ogroža življenje. CHMP je zato sklenil, da je tveganje za PML, ki navadno vodi do resne prizadetosti bolnika ali smrti, nesprejemljivo. Presodil je, da že sprejeti ukrepi ne zmanjšujejo tveganja dovolj, ker ni mogoče zanesljivo napovedati, kateri bolniki in kdaj bodo zboleli za PML.

Zdravilu so zato začasno odvzeli dovoljenje za promet. Pridobiti je treba dovolj novih dokazov, na podlagi katerih bo mogoče zanesljivo določiti skupino bolnikov, pri katerih koristi zdravljenja odtehtajo tveganje.

Priporočilo zdravnikom:

- Zdravniki naj na novo ne uvajajo zdravljenja z zdravilom raptiva.
- Zdravljenja z raptivo naj ne prekinejo nenadoma, saj lahko bolezen znova izbruhne ali se poslabša. Znova naj ocenijo zdravljenje pri bolnikih, ki se zdravijo z raptivo, da bi zanje določili drugo, najprimernejše zdravljenje.
- Vse bolnike, ki so se zdravili raptivo, morajo skrbno spremljati, da bi lahko ugotovili morebitne nevrološke simptome in simptome okužb. Učinki zdravila na imunski sistem trajajo približno od 8 do 12 tednov.

Lekarniški farmacevt naj opozori bolnika, naj se posvetuje s svojim zdravnikom glede nadaljnjega zdravljenja. Dobavo zdravila veledrogerijam so ustavili, zdravilo, ki je na zalogi v lekarnah in veledrogerijah pa za zdaj ne bo odpoklicano, da se bolnikom zagotovi nemoten prehod na novo zdravilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dermatologom, ki so vključeni v zdravljenje z raptivo, posredoval informacije kot neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC).

Končno odločitev o statusu zdravila bo sprejela Evropska komisija in bo obvezujoča za vse države članice.

Moksifloksacin (Avelox) – zaradi resnih neželenih učinkov zdravilo drugega izbora

O resnih neželenih učinkih moksifloksacina smo v Farmakonu že pisali. Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo sta dopolnjena z novimi informacijami in priporočili glede hepatotoksičnih učinkov (tveganje za fulminantni hepatitis, ki lahko povzroči jetrno odpoved) in buloznih kožnih reakcij, npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Opisani so dodatni dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QTc in dodana strožja opozorila glede uporabe pri zdravljenju kolitisa, povezanega s *Clostridium difficile*. CHMP je v postopku arbitraže proučil vse podatke, ki vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem za peroralno obliko moksifloksacina. Ocenil je, da je moksifloksacin učinkovit pri zdravljenju spodaj navedenih indikacij, vendar zaradi svojega varnostnega profila ni zdravilo prvega izbora. Indikacije za uporabo moksifloksacina so usklajene v postopku arbitraže.

Avelox, 400 mg, **filmsko obložene tablete** se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb pri bolnikih, **starih 18 let ali več:**

- pri akutnem bakterijskem vnetju obnosnih votlin (ABS),
- pri akutnem poslabšanju kroničnega bronhitisa (AEKB).

Moksifloksacin se uporablja za zdravljenje ustrezno diagnosticiranega ABS in AEKB, in le če uporaba drugih protimikrobnih zdravil ni primerna ali je zdravljenje z njimi neuspešno. Samo v tem primeru koristi odtehtajo tveganja. V klinični praksi je npr. velik delež predpisanih receptov za sinusitis lahko empiričen in brez potrditev bakterijskega izvora. Poleg tega je za vnetje obnosnih votlin stopnja spontanega okrevanja visoka, medtem ko je zdravljenje z moksifloksacinom lahko povezano z življenjsko nevarnimi tveganji.

- Pljučnice, pridobljene v domačem okolju, razen hudih oblik. Moksifloksacin se uporablja le, če uporaba protimikrobnih zdravil, ki se priporočajo za začetno zdravljenje te okužbe, ni primerna.

- Blage do zmerne medenične vnetne bolezni (tj. okužbe ženskih notranjih genitalij, tudi salpingitis in endometritis), brez spremljajočega tuboovarijskega ali medeničnega abscesa. Pri blagih do zmernih medeničnih vnetnih boleznih zdravila avelox ni priporočljivo uporabljati v monoterapiji, ampak ga je treba zaradi naraščajoče odpornosti bakterije *Neisseria gonorrhoeae* proti moksifloksacinu predpisati v kombinaciji z drugim ustreznim protimikrobnim zdravilom (npr. s cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti prisotnost proti moksifloksacinu odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae*. Zdravilo je indicirano za zdravljenje naštetih okužb, če jih povzročajo bakterije, občutljive za moksifloksacin.

Indikacije za **raztopino za infundiranje** Avelox, 400 mg/250 ml, so nespremenjene.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protimikrobnih zdravil.

Avastin (bevacizumab) – poročila o hudih vnetjih oči in sterilnem endoftalmitisu pri neodobreni intravitrealni uporabi v Kanadi

Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti vaskularnemu endotelijskemu rastnemu faktorju (VEGF), ki je ključni dejavnik vaskulogeneze in angiogeneze. Tako prepreči biološko delovanje VEGF in s tem zavre rast tumorjev.

Zdravilo se uporablja za zdravljenje:

- metastatskega raka debelega črevesa in danke v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina;
- metastatskega raka dojke v kombinaciji s paklitakselom;
- napredovalega, metastatskega ali ponavljajočega se nedrobnoceličnega

raka pljuč, ki ga ni mogoče operirati, pri bolnikih, katerih rakave celice nimajo prevladujoče ploščatocelične histologije, kot dodatek h kemoterapiji, osnovani na platinu;

- napredovalega ali metastatskega raka ledvičnih celic v kombinaciji z interferonom alfa-2a.

Znano je, da se zdravilo uporablja tudi za sicer neodobreno zdravljenje bolnikov z vlažno obliko starostne degeneracije makule (SDM). V Kanadi so poročali o dveh skupinah primerov s skupaj 25 spontanimi poročili o neželenih dogodkih pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s serijo B3002B028 avastina za SDM. Simptomi so vključevali vnetje oči, fotofobijo, zamegljen vid in nitke v očeh' (*opacitates corporis vitrei*), povezane z blago do zmerno celično reakcijo v sprednjem in zadnjem prekatu z občasnimi opažanji fibrina v sprednjem prekatu. V nobenem primeru infektiven (pozitivna kultura) endoftalmitis ni bil potrjen. Vsi testni parametri za sprostitve proizvodne serije so bili znotraj mej, predpisanih za odobreno uporabo zdravila avastin. Vzročna povezava med avastinom in zgoraj omenjenimi dogodki ni bila ugotovljena in je predmet nadaljnjih raziskav. Majhno število spontanov poročil o neželenih dogodkih, povezanih z intravitrealno uporabo zdravila avastin, je bilo prejeto tudi iz drugih držav, ki pa niso povezani s to serijo zdravila avastin.

Roche je o zgoraj navedenih primerih z DHPC obvestil tudi zdravnike v Sloveniji in pri tem opozoril, da:

- uporaba zdravila avastin v oftalmologiji ni odobrena in zdravilo ni bilo proučevano za uporabo pri oftalmoloških indikacijah,
- so proizvodni postopek, farmacevtska oblika in odmerki zdravila razviti posebej za onkološke indikacije,
- je zdravilo avastin na voljo v sterilni viali za enkratno uporabo in ne vsebuje konzervansov; pri pripravi alikvotov zdravila avastin za intraokularno uporabo iz vial za enkratno uporabo se lahko zdravilo okuži.

SLOVENSKA STROKOVNA TERMINOLOGIJA NA PODROČJU ZDRAVSTVA

doc. dr. Obreza Aleš, mag. farm.
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Pri vsakdanjem strokovnem delu se na področju zdravstvenih ved pogosto srečujemo s problematiko iskanja ustreznih slovenskih izrazov, kar je pomembno predvsem pri slovenjenju besedil iz raznih tujih jezikov. Postavljajo se vprašanja, kateri vir je dovolj verodostojen, da si lahko z njim pomagamo, kadar dvomimo, in je priporočljiv. V svojem prispevku bom na kratko predstavil tri publikacije, ki so med strokovno in tudi laično javnostjo precej razširjene in se med seboj uspešno dopolnjujejo. Pri posameznih geslih sicer obstajajo določene razlike, vendar menim, da so predlagane rešitve v vseh primerih ustrezne.

V medicini priporočamo uporabo Slovenskega medicinskega slovarja, ki je plod dolgoletnega dela številnih strokovnjakov in je izšel v tiskani in tudi elektronski obliki. Izmed vseh predstavljenih virov ima najobširnejši geslovnik, ki poleg medicine zajema tudi gesla iz sorodnih ved, ki jih pogosto s skupnim imenom označujemo kot biomedicinske vede. Skupina za medicinsko pisanje pri Zdravniškem vestniku je na domači strani Zdravniškega vestnika pripravila ožji nabor izrazov, skupaj s predlogi za njihovo slovenjenje. Stran omogoča tudi pošiljanje predlogov za nova gesla, ki jih bo komisija s predlagatelji obravnavala in pozneje objavila.

V farmaciji je treba omeniti dve publikaciji: *Formularium Slovenicum* in *Farmaceutski terminološki slovar*. Vsakoletno Slovensko dopolnilo k *Evropski farmakopeji* (*Formularium Slovenicum*) je plod več kot desetletnega dela komisije za pripravo nacionalnega dodatka k *Evropski farmakopeji*, ki deluje pod okriljem Ministrstva za zdravje RS. Vsebuje najpomembnejše novosti *Evropske farmakopeje* v posameznem letu, kamor

lahko štejemo prevode izbranih monografij in zbirnih indeksov slovenskih, angleških in latinskih imen standardnih izrazov, zdravilnih učinkovin, pomožnih snovi, drog, pripravkov iz drog, medicinskih pripomočkov, cepiv, serumov, pripravkov iz krvi in reagentov.

Komisija plodno sodeluje tudi z zunanjimi sodelavci in Inštitutom za slovenski jezik Frana Ramovša, Sekcijo za terminološke slovarje pri ZRC SAZU. Plod tega sodelovanja je tudi projekt priprave *Farmaceutskega terminološkega slovarja*, ki bo predvidoma izšel leta 2010. Slovar bo urejen podobno kot drugi terminološki slovarji in bo na enem mestu združeval najpomembnejša gesla iz farmacije, prav tako pa bodo vključena nekatera področja, ki do zdaj niso bila sistematično urejena in predstavljena, npr. pregled pomožnih snovi s številnimi sinonimi.

Med strokovnimi terminološkimi slovarji vas želim opozoriti še na *Biokemijski terminološki slovar*, ki ga je pripravila Terminološka sekcija Slovenskega biokemijskega društva in je dostopen na spletni strani:

http://bio.ijs.si/SBD/TerminolSlov_ver01.pdf.

V svoji vsebini prinaša koristne napotke za slovenjenje izrazov z ožjega področja biokemije.

Področje zdravstvenih ved se nenehno razvija, zato se tudi neprestano pojavljajo novi strokovni izrazi v tujih jezikih, ki jih moramo sloveniti. Zato mora delo komisij, ki se ukvarjajo s terminologijo, tudi v prihodnje potekati s takšnim za- gonom.

Seznam elektronskih naslovov: Slovenski medicinski slovar:

Informacije na:

farmacija.lek@sandoz.com (potrebno geslo)

Zdravniški vestnik:

<http://vestnik.szdz.si/> (prost vstop)

Formularium Slovenicum:

<http://www.formularium.si/> (plačljiv dostop)

Farmaceutski terminološki slovar:

v izdelavi (po letu 2010 predvidoma prost vstop)

Biokemijski terminološki slovar:

http://bio.ijs.si/SBD/TerminolSlov_ver01.pdf