

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA JAMNIK

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2009

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KATJA JAMNIK

**IMPLEMENTACIJA UREDBE O ZDRAVILIH ZA PEDIATRIČNO UPORABO V
SLOVENSKI ZDRAVSTVENI SISTEM**

**IMPLEMENTATION OF REGULATION (EC) 1901/2006 OF THE EUROPEAN
PARLIAMENT AND THE COUNCIL ON MEDICINAL PRODUCTS FOR PAEDIATRIC
USE INTO SLOVENIAN HEALTHCARE SYSTEM**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo z naslovom Implementacija Uredbe o zdravilih za pediatrično uporabo v slovenski zdravstveni sistem sem opravljala na Javni Agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorstvom doc. dr. Janeza Jazbeca, dr. med. Podatke, uporabljene pri analizi predpisovanja in uporabe zdravil pri pediatrični populaciji, sem zbirala na vseh treh ravneh zdravstvene dejavnosti. V raziskavo so bile vključene Pediatrična klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Splošna bolnišnica Maribor, Splošna bolnišnica Celje, Splošna bolnišnica Murska Sobota ter Zdravstveni dom Ljubljana Bežigrad.

Za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi diplomske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., somentorju doc. dr. Janezu Jazbecu, dr. med., ter Sabini Zalar, mag. farm.

Iskrena hvala tudi domačim, Simoni in prijateljem, ki so mi vsa leta študija stali ob strani in me podpirali. Diplomsko nalogo posvečam svoji mami.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., ter somentorstvom doc. dr. Janeza Jazbeca, dr. med.

Katja Jamnik

Predsednik komisije: prof. dr. Joško Osredkar

Članica komisije: doc. dr. Anamarija Zega

VSEBINA

VSEBINA	1
POVZETEK	2
SEZNAM OKRAJŠAV	4
1. UVOD.....	5
1. 1. ZAKONODAJA	5
1. 1. 1. Razdelitev pravnih aktov	5
1. 1. 2. Organi, pristojni za zdravila	7
1. 1. 3. Postopki pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom	8
1. 1. 4. Pediatrska uredba	10
1. 2. RAZVRSTITEV PEDIATRIČNE POPULACIJE	13
1. 3. NAČRT PEDIATRIČNEGA KLINIČNEGA PRESKUŠANJA (PIP).....	16
1. 4. ADME SISTEM	19
1. 5. FARMACEVTSKE OBLIKE	21
1. 5. 1. Farmacevtske oblike za peroralno uporabo	21
1. 5. 2. Farmacevtske oblike za oralno uporabo	23
1. 5. 3. Farmacevtske oblike za nos	24
1. 5. 4. Farmacevtske oblike za rektalno uporabo	25
1. 5. 5. Farmacevtske oblike za dermalno in transdermalno uporabo	26
1. 5. 6. Farmacevtske oblike za parenteralno uporabo	27
1. 5. 7. Farmacevtske oblike za inhaliranje	28
1. 6. MODIFIKACIJE FARMACEVTSKIH OBLIK	29
1. 7. POMOŽNE SNOVI.....	31
1. 8. PREDKLINIČNE IN KLINIČNE ŠTUDIJE	34
1. 9. ETIKA	39
2. NAMEN DELA	44
3. MATERIALI IN METODE	46
4. REZULTATI	51
4.1. CELOSTNA ANALIZA	51
4.2. PRIMARNA RAVEN ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI.....	59
4.3. SEKUNDARNA RAVEN ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI	62
4.4. TERCIARNA RAVEN ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI.....	65
5. RAZPRAVA.....	70
6. SKLEP	79
7. LITERATURA	81
8. PRILOGA	83

POVZETEK

Zdravila so izdelki posebnega družbenega pomena, zato je to področje eno izmed najbolj reguliranih tako v Evropi kot tudi drugje po svetu. Otroci niso pomanjšani odrasli, a so bili do 26. januarja 2007, ko je v veljavo stopila Pediatrična uredba, ki ureja razvoj kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil za otroke, za ta v veliki meri prikrajšani. Vzroki so bili najpogosteje ekonomski, saj pediatrična populacija predstavlja le okoli 20% celotne populacije, in etični. Namen Pediatrične uredbe je raziskati varnost in učinkovitost obstoječih zdravil in zdravil v razvoju, ki bodo namenjena zdravljenju pediatrične populacije. V 42. členu zavezuje države članice EU, da do 26. januarja 2009 zberejo podatke o uporabi zdravil pri otrocih in jih v ustrezni obliki posredujejo Evropski agenciji za zdravila (EMA). Le-ta bo na podlagi odzivov držav članic pripravila seznam pediatričnih potreb, ki bo usmerjal proizvajalce pri razvoju zdravil in Pediatrični odbor pri ocenjevanju načrtov kliničnih študij na otrocih.

Slovenija obstoječega vira informacij o uporabi zdravil pri otrocih še nima, zato smo izvedli enodnevno presečno študijo na vseh treh ravneh zdravstvene dejavnosti. V študijo smo zajeli 578 zdravil, ki so bila predpisana 208 pediatričnim bolnikom. Podatke smo nato primerjali z odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravil in določali skladnost z odobrenimi terapevtskimi indikacijami, odmerjanjem, farmacevtsko obliko in načinom uporabe. Ugotovili smo, da odstotek uporabe zdravil, ki se uporabljajo izven odobrenega dovoljenja za promet, t. i. "off label uporaba", in odstotek zdravil brez dovoljenja za promet s stopnjo intenzivnosti obravnave naraščata. Na primarni ravni je bilo 69 % zdravil predpisanih skladno z dovoljenjem za promet, pri 31 % je uporaba odstopala od odobrene. Na sekundarni ravni je bil odstotek zdravil, ki se uporabljajo v okviru dovoljenja za promet, 43 %, 46 % zdravil je bilo uporabljenih izven odobrene uporabe, 11 % uporabljenih zdravil pa v Sloveniji ni pridobilo dovoljenja za promet. Največje odstopanje od odobrene uporabe (49 %) smo zabeležili na terciarni ravni zdravstvene dejavnosti, kjer je bilo brez dovoljenja za promet uporabljenih 18,7 % zdravil, skladno z njim pa 32,3 %. Ugotovili smo tudi, da je v večini primerov glavni razlog neskladnosti uporabe zdravil z obstoječim dovoljenjem za promet neodobrena pediatrična indikacija.

Rezultati kažejo na to, da čaka proizvajalce zdravil in pristojne organe za zdravila še veliko izzivov, preden bo otrokom omogočeno kakovostno, varno in učinkovito zdravljenje, kakršno je zagotavljeno odraslim.

SEZNAM OKRAJŠAV

CHMP	Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
DzP	Dovoljenje za promet z zdravilom
EC	Evropska komisija (ang. <i>European Commission</i>)
EMA	Evropska agencija za zdravila (ang. <i>The European Medicines Agency</i>)
EU	Evropska unija (ang. <i>European Union</i>)
GCP	Dobra klinična praksa (ang. <i>Good Clinical Practice</i>)
ICD 10	Mednarodna klasifikacija bolezni (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICH	Mednarodna konferenca o usklajevanju (ang. <i>International Conference on Harmonisation</i>)
INN	Nelastniško ime učinkovine (ang. <i>International Nonproprietary Names</i>)
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
NSAID	Nesteroidni antirevmatiki
PDCO	Odbor za pediatrijo (ang. <i>Paediatric Committee</i>)
PIP	Načrt pediatričnih raziskav (ang. <i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PUMA	Dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo pri pediatrični populaciji (ang. <i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i>)
SmPC	Povzetek glavnih značilnosti zdravila (ang. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WMA	Svetovno zdravniško združenje (ang. <i>World Medical Association</i>)

1. UVOD

Zdravila so izdelki posebnega družbenega pomena, saj pomagajo povrniti in ohranjati zdravje, ki je največja človeška vrednota. S tem razlogom so eno najbolj reguliranih področij v okviru evropske zakonodaje *Acquis communautaire*.

1. 1. ZAKONODAJA

Evropska zakonodaja je hierarhično razdeljena na primarno zakonodajo, ki jo sestavljajo ustanovitvene in pristopne pogodbe novih članic EU, ratificirane s strani nacionalnih parlamentov, ter sekundarno zakonodajo v obliki pravnih aktov, ki jih sprejemajo inštitucije skupnosti s pomočjo predstavnikov držav članic.

1. 1. 1. Razdelitev pravnih aktov

Pravne akte lahko naprej razdelimo na (1):

A. Pravno zavezujoče akte:

1. Uredbe so splošno uporabne, v celoti obvezujoče in se neposredno uporabljajo v vseh državah članicah, kar pomeni, da se ne implementirajo v nacionalni pravni red, temveč ga v celoti nadomestijo. Objavljajo se v evropskem uradnem listu *Official Journal of the European Union*, ki izhaja v vseh uradnih jezikih EU.
2. Direktive niso nujno splošno uporabne v vseh državah članicah, lahko so naslovljene le na posamezne države članice, in so zavezujoče le glede cilja in datuma implementacije v notranji pravni red.
3. Odločbe so individualni pravni akti, s katerimi se podeljuje pravice in/ali obveznosti zavezujočim osebam, tj. državam članicam, fizičnim ali pravnim osebam.

Evropska zakonodaja na področju regulative zdravil:

- Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in

- veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L št. 136 z dne 30. 4. 2004, str. 1; v nadaljnjem besedilu: Uredba 726/2004/ES);
- Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/20/ES, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (v nadaljnjem besedilu Uredba 1901/2006/ES);
 - Uredba Komisije (ES) št. 1084/2003 z dne 3. junija 2003 o pregledu sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je izdal pristojni organ države članice (UL L št. 159 z dne 27. 6. 2003, str. 1, z vsemi spremembami; v nadaljnjem besedilu: Uredba 1084/2003/ES);
 - Direktiva 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L 121 z dne 1. 5. 2001, str. 34, z vsemi spremembami; v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2001/20/ES);
 - Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L št. 311 z dne 28. 11. 2001, str. 67, z vsemi spremembami; v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2001/83/ES);
 - Direktiva 2003/94/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 8. oktobra 2003 o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju (UL L št. 262 z dne 14. 10. 2003, str. 22, z vsemi spremembami; v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2003/94/ES);
 - Direktiva Komisije 2005/28/ES z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov (UL L 91 z dne 9. 4. 2005, str. 13, z vsemi spremembami; v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2005/28/ES).

B. Priporočila

Institucije EU s priporočili izrazijo svoja stališča, ne da bi s tem ustvarile zakonsko obveznost za prejemnike. Smernice in navodila, ki jih pripravljajo znanstveni odbori in

veljajo na področju regulative zdravil Evropske skupnosti, zajemajo kakovost, biotehnologijo, predkliniko, varnost in učinkovitost ter multidisciplinarne smernice (2).

Države članice in farmacevtske družbe upoštevajo tudi smernice Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) ter priporočila in določila Mednarodne konference o usklajevanju (ICH), ki zajemajo področje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil.

1. 1. 2. Organi, pristojni za zdravila

Poleg nacionalnih organov, pristojnih za zdravila, v EU na področju zdravil deluje Evropska agencija za zdravila (EMA), ki je decentraliziran organ Evropske unije s sedežem v Londonu (3). Pravna podlaga za njeno ustanovitev je Uredba 726/2004/ES. Njena glavna odgovornost je varovanje in spodbujanje zdravja ljudi in živali na podlagi vrednotenja in nadzora zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini. EMA se ukvarja z znanstvenim vrednotenjem vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi (centraliziran postopek). Pri centraliziranem postopku farmacevtska podjetja pri EMA vložijo vlogo za pridobitev enotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Potem ko centralizirano dovoljenje za promet z zdravilom (ali dovoljenje Skupnosti) odobri Evropska komisija (EC), to velja znotraj celotne Evropske unije (EU) in v državah članicah EGP-EFTA (Islandiji, Lihtenštajnu in na Norveškem). EMA varnost zdravil stalno nadzoruje s pomočjo mreže farmakovigilance. Če poročila o neželenih učinkih vsebujejo spremembe razmerja med koristmi in tveganji pri nekem zdravilu, agencija EMA ustrezno ukrepa. EMA ima prav tako pomembno vlogo pri spodbujanju inovacij in raziskav v farmacevtskem sektorju. EMA zagotavlja znanstvene nasvete in pomoč pri pripravi protokola podjetjem, ki proizvajajo nova zdravila. Objavlja smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zahtev za preskušanja.

Glavno znanstveno delo Agencije opravlja šest znanstvenih odborov, ki jih sestavljajo države članice EU in EGP-EFTA in v katerih so tudi predstavniki Evropske komisije, bolnikov in zdravnikov: Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP), Odbor za zdravila sirote (Orphan drugs, COMP), Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC), Odbor za pediatrijo (PDCO) in Odbor za napredno zdravljenje (CAT).

Kot smo že omenili, ima vsaka država članica EU svoj nacionalni organ, ki skrbi za trg kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil. Na podlagi 109. in 120. člena Zakona o

zdravilih (Uradni List RS, št. 31/06), je vlada RS sprejela Sklep o ustanovitvi Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), ki od 1. januarja 2007 deluje kot neodvisen regulatorni organ na področju zdravil in medicinskih pripomočkov za humano in veterinarsko uporabo (4). JAZMP opravlja regulatorne, razvojne in strokovne naloge in je pri svojem delu samostojna.

1. 1. 3. Postopki pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom

Direktiva 2001/83/ES v 6. členu določa, da je zdravilo lahko v prometu samo na podlagi dovoljenja za promet z zdravilom. Postopki pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom v EU so sledeči:

1. centraliziran postopek – določa ga Uredba 726/2004/ES in je obvezen za vsa zdravila pridobljena s pomočjo biotehnologije in genskega inženiringa, zdravila namenjena zdravljenju HIV, raka, diabetesa, nevrodegenerativnih in avtoimunih bolezni ter za zdravila sirote. Vloga se obravnava na EMEA. Zdravilo pridobi eno dovoljenje za promet, ki velja v državah članicah EU ter Islandiji, Lihtenštajnu in Norveški. Vlogo lahko predlagatelj vložijo tudi, kadar njihovo zdravilo predstavlja pomembno inovacijo, novo terapevtsko pomembno indikacijo, vsebuje radioaktivne izotope ali vsebuje učinkovino, ki še nima dovoljenja za promet v EU. Ime zdravila je praviloma enotno za vse države članice EU.
2. nacionalni postopek, ki ga določa 38. člen Zakona o zdravilih, je postopek za pridobitev dovoljenja za promet za tista zdravila, za katera ni obvezen centraliziran postopek in bodo pridobila dovoljenje za promet samo v Republiki Sloveniji.
3. postopek medsebojnega priznavanja se uporabi, kadar je zdravilo že na trgu v državi članici EU, nato pa želi pridobiti dovoljenje za promet še v drugih državah članicah. V tem primeru referenčna država, to je država, ki je za zdravilo izdala nacionalno dovoljenje za promet, pripravi poročilo o oceni ter informacije o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo ter ovojnino) in jih pošlje zadevnim državam članicam, tj. državam, v katerih bi predlagatelj želel pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom. Hkrati mora predlagatelj vsem zadevnim članicam predložiti identično dokumentacijo, kot jo je predložil referenčni državi, ter izjavo o identičnosti. Zadevne države članice podajo svojo oceno v 90. dneh; v primeru, da obstajajo razlogi za domnevo, da dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom predstavlja možnost resnega tveganja za javno zdravje, o tem takoj obvestijo predlagatelja, referenčno državo članico, vse ostale zadevne države ter EMEA. Če države ne dosežejo dogovora

v določenem roku, se postopek napoti v reševanje CHMP, ki poda končno odločitev Evropske komisije. Ta je zavezujoča za vse države, ki so sodelovale v postopku.

4. decentraliziran postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom je tisti, ki se začne hkrati v referenčni državi EU in v tistih zadevnih državah članicah EU, kjer se bo zdravilo tržilo. Ta postopek je obvezen za vsa zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku, nimajo dovoljenja za promet v nobeni od držav EU in bodo na trgu v več kot eni državi EU.

Podatke in dokumente mora predlagatelj predložiti organu, pristojnemu za zdravila, v obliki skupnega tehničnega dokumenta (v nadaljnjem besedilu CTD), ki obsega pet modulov:

- Modul 1 - vsebuje administrativne podatke;
- Modul 2 - vsebuje povzetke o kakovosti, neklinične in klinične povzetke;
- Modul 3 - vsebuje farmacevtsko-kemične in biološke podatke;
- Modul 4 - vsebuje neklinična farmakološko-toksikološka poročila;
- Modul 5 - vsebuje poročila o kliničnih študijah.

Vse indikacije, navedene v informacijah o zdravilu, morajo biti podprte s kliničnimi študijami, ki pa malokrat vključujejo tudi pediatrično populacijo. Pediatrične študije predstavljajo velik finančni zalogaj, etične, logistične in pravne zadržke. Poraba zdravil je, glede na odraslo populacijo, razmeroma majhna. Velikokrat je potrebno študijo proučiti na več pediatričnih subpopulacijah, kar pomeni dodaten strošek za proizvajalca. Hkrati je neetično preizkušati na otrocih zdravila, za katera se kaže večje tveganje v primerjavi s koristjo in niso znanstveno ovrednotena. Etičnost kliničnih študij danes obravnavajo posebne komisije, ki zagotavljajo, da ima proizvajalec ustrezno soglasje staršev oz. zakonitih zastopnikov za vključitev otroka v pediatrično študijo ter da je določeno najmanjše možno število vzorcev krvi, ki jih potrebujejo za določitev varnosti in učinkovitosti.

Predpisovanje zdravil otrokom se zato v veliki meri zanaša na znanstvene publikacije, predpostavke in ekstrapolacije, katerih zanesljivost je zaradi velikih razlik v farmakodinamiki in farmakokinetiki med odraslo in pediatrično, kot tudi znotraj same pediatrične populacije, majhna. Ne zadostni podatki o uporabi zdravil pri otrocih, neustrezne farmacevtske oblike ter načini uporabe vodijo k večjim tveganjem neželenih

učinkov, tudi smrti, ter neučinkovitosti zdravljenja zaradi premajhnega odmerjanja. V Veliki Britaniji je v ta namen *Royal College of Paediatrics and Child Health* izdal zbornik vseh zdravil za otroke *Medicines for children*, z in brez dovoljenja za promet, ki se uporabljajo pri pediatrični populaciji, skupaj z uporabo izven odobrenih indikacijskih okvirjev (v nadaljnjem besedilu "off label" uporaba). Zakonodaja na področju zdravil, uporabe zdravil, ki ne vsebujejo podatkov o uporabi pri otrocih, ne prepoveduje, če le ta bazira na znanstveni osnovi, seveda pa predstavlja etično dilemo terapevta, saj ne pozna profila varnosti in učinkovitosti (22).

1. 1. 4. Pediatrična uredba

EMEA je oktobra 2004 izdala uradni dokument, v katerem analizira objavljeno strokovno literaturo in lastne podatke iz farmakovigilančne baze podatkov (EMEA Eudravigilance database), o večji pojavnosti neželenih učinkov pri pediatrični populaciji pri uporabi zdravil izven indikacijskega področja (23, 5). V farmakovigilančni bazi EMEA od decembra 2001 beleži in vrednoti neželene učinke zdravil v kliničnih preskušanjih ter po pridobitvi dovoljenja za promet. Iz dokumenta lahko razberemo, da spontano poročanje neželenih učinkov ne da realne slike o pogostnosti neželenih učinkov zdravil, saj zdravstveno osebje pogosto ne javi vseh neželenih učinkov, ki so posledica neodobrene uporabe zdravil. Tudi prospektivne študije sledenja pojava neželenih učinkov v bolnišnicah beležijo le neželene učinke, ki se pojavijo v času hospitalizacije, medtem ko se ti lahko pojavijo s časovnim zamikom, ko bolnik ni več vključen v opazovanje. Najpogosteje javljeni neželeni učinki so posledica uporabe antibiotikov, antiastmatikov in apliciranja cepiv, ki so tudi najpogosteje predpisana zdravila pediatrični populaciji.

Evropski parlament in Svet Evropske unije sta z namenom pospešitve razvoja in povečanja dostopnosti zdravil za uporabo pri pediatrični populaciji (populacija od rojstva do dopolnjene starosti 18 let) sprejela Uredbo št. 1901/2006 o zdravilih za pediatrično uporabo (v nadaljnjem besedilu Pediatrična uredba), ki je stopila v veljavo 26. 1. 2007 (6). Cilj te uredbe je na ravni EU zagotoviti, da so zdravila za zdravljenje pediatrične populacije predmet visokokakovostnih, etičnih raziskav, istočasno pa izboljšati razpoložljive informacije o uporabi zdravil pri različnih pediatričnih populacijah. V okviru EMEA je bil 26. 7. 2007 ustanovljen znanstveni Odbor za pediatrijo (PDCO), ki ga sestavlja:

- pet članov CHMP in njihovi namestniki;
- po en član in en namestnik, ki ga imenuje vsaka država članica;

- trije člani in trije namestniki, ki jih na podlagi javnega razpisa imenuje EC po posvetu z Evropskim parlamentom in predstavljajo zdravstvene delavce;
- trije člani in trije namestniki, ki jih na podlagi javnega razpisa imenuje EC po posvetu z Evropskim parlamentom, in predstavljajo združenje bolnikov.

Sestava odbora naj bi pokrivala vsa področja, pomembna za razvoj pediatričnih zdravil, tj. pediatrijo, farmakologijo, etiko, farmacevtski razvoj, farmakovigilanco in javno zdravje.

Glavne naloge PDCO so:

- sodelovati pri ocenjevanju vsakega načrta pediatrične študije (PIP),
- oceniti upravičenost opustitev ali odlogov pediatričnih študij,
- sodelovati glede vsebine in oblike podatkov, ki se bodo zbirali pri pediatrični študiji,
- oceniti skladnost vlog z odobrenimi načrti pediatričnih študij,
- oblikovati seznam potreb po pediatričnih zdravilih in ga redno posodabljati.

Člani PDCO so imenovani za obdobje treh let, z možnostjo ponovne izvolitve. Predsednik je eden izmed članov PDCO, izvoljen za obdobje treh let in z možnostjo enkratnega podaljšanja.

Vsaka nova vloga za pridobitev dovoljenja za promet, predložena organu, pristojnemu za zdravila, je formalno popolna le, če v predpisani CTD obliki zajema rezultate pediatričnih kliničnih študij in izjavo o skladnosti z načrtom študije na pediatrični populaciji, oz. če pridobi sklep EMEA za odlog ali opustitev preverjanja varnosti in učinkovitosti pri otrocih.

Opustitve kliničnih preskušanj so upravičene v primerih, ko:

- določeno zdravilo ali skupina zdravil ni učinkovita ali varna za del ali celotno pediatrično populacijo,
- se bolezen ali stanje pojavlja samo pri odraslih,
- določeno zdravilo ne predstavlja terapevtske koristi za pediatrične bolnike pri določeni bolezni ali stanju, saj obstajajo učinkovitejša zdravila.

Opustitev se lahko obravnava na pobudo predlagatelja ali EMEA, ki vodi seznam vseh opustitev, ga sproti dopolnjuje in objavlja. V primeru preklica opustitve gre vloga v ponovno obravnavo.

Kot nagrado za predložene rezultate študij se imetniku dovoljenja za promet patentna zaščita podaljša za 6 mesecev. Enako velja za zdravila, ki so že pridobila DzP in so predmet patentne zaščite, oz. so zaščiteni z dodatnim varstvenim certifikatom, le da gre v tem primeru za vloge za odobritev novih indikacij, novih farmacevtskih oblik in novih načinov uporabe zdravila. Nagrada se dodeli tudi v primeru, ko se indikacija pri pediatrični populaciji ne odobri, vendar pa mora proizvajalec te podatke vključiti v informacije o zdravilu.

Za zdravila, ki niso več predmet patentne zaščite in so pridobila DzP v skladu s 14. členom Uredbe 726/2004 ali 10. členom Direktive 2001/83/ES, se pediatrične študije lahko izvajajo opcijsko. Stimulacija za njihovo izvajanje je 10-letna zaščita podatkov. Tako je uveden poseben tip dovoljenja za promet za uporabo zdravila pri pediatrični populaciji, in sicer Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA). To dovoljenje za promet dovoljuje, da zdravilo obdrži obstoječe lastniško ime.

Načrt pediatrične klinične študije se mora skupaj s prošnjo za soglasje predložiti EMEA pred samo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, najkasneje pa ob zaključku farmakokinetičnih študij pri odraslih. EMEA v roku 30 dni preveri formalno popolnost vloge in pripravi poročilo PDCO, ki nato določi poročevalca. Ta v 60 dneh presodi, ali je sam načrt dobro zasnovan in ali bo privedel do pričakovanih terapevtskih koristi. Končno odločitev sprejme PDCO, ki presodi tudi o najprimernejši pediatrični farmacevtski obliki. V primeru nestrinjanja z načrtom ima proizvajalec dodatnih 60 dni, da ga dopolni, nato pa PDCO poda pozitivno ali negativno odločitev. Na negativno odločitev se predlagatelj lahko pritoži v roku 30 dni in zaprosi za ponoven pregled dokumentacije. V tem primeru PDCO določi novega poročevalca, ki ima možnost neposrednega zaslišanja predlagatelja in obratno. Mnenje, ki ga PDCO sprejme, je dokončno.

PDCO med načrtovanjem in samim izvajanjem študij pri pediatrični populaciji nudi predlagateljem brezplačno svetovanje pri ugotavljanju kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

11. člen Direktive 2001/20/ES določa, da se vsa potekajoča, predčasno zaključena in dokončana klinična preskušanja, vključno s pediatričnimi, ki so bili izvedeni v EU in v tretjih državah, zavedejo v Evropskem registru kliničnih preskušanj (EUDRACT - European Clinical Trials database). S tem se poskuša izboljšati dostopnost in pretok informacij o uporabi zdravil med državami članicami EU pri pediatrični populaciji in izogniti ponavljajočim se pediatričnim kliničnim preskušanjem.

Imetniki dovoljenj za promet zdravil, odobrenimi v EU, so bili dolžni do 26. januarja 2008 nacionalnim organom, pristojnim za zdravila, predložiti informacijo o vseh do tega dne zaključenih preskušanjih na pediatrični populaciji. Na podlagi teh podatkov bo potekala delitev dela med državami članicami za izdelavo ocene o zadevnih študijah na ravni posamezne zdravilne učinkovine. Glede na zaključek bo pristojni organ lahko spremenil osnovne informacije o zdravilu.

42. člen Pediatrične uredbe pa je zavezal države članice EU, da do 26. januarja 2009 EMEA predložijo podatke o vseh obstoječih uporabah zdravil pri pediatrični populaciji. Na tej podlagi bo EMEA pripravila seznam pediatričnih terapevtskih potreb.

Pediatrična uredba tako v uvodni navedbi kot tudi v 32. členu navaja, da bi morala Evropska Komisija sprejeti znak oz. simbol, ki bi omogočal razpoznavnost zdravil z odobreno pediatrično indikacijo. Naveden naj bi bil na ovojnini, v navodilu za uporabo pa bi našli razlago njegovega pomena. EMEA se je po temeljitem razmisleku odločila, da simbola ne sprejme, saj ni zagotovila, da bodo starši upoštevali navedeno priporočilo (7). Posledično bi lahko napačno povezali simbol z imenom zdravila in s tem povečali tveganje zastrupitev pri otrocih. To bi bilo največje pri zdravilih, ki so na trgu le z eno farmacevtsko obliko in več indikacijami, njihova uporaba pa celostno ni odobrena za uporabo pri pediatrični populaciji. Še posebej nevarno bi bilo to pri učinkovinah, katerih enkratni odmerek za odrasle lahko pomeni letalni odmerek za otroka (npr. paracetamol, kolhicin, digoksin, klorokin). Z enim znakom torej ni mogoče zagotoviti varne uporabe zdravil pri otrocih, saj se indikacije in odmerjanje lahko razlikujejo že med pediatričnimi subpopulacijami.

1. 2. RAZVRSTITEV PEDIATRIČNE POPULACIJE

Smernica ICH E 11 deli pediatrično populacijo v 5 starostnih razredov, ki so fleksibilni in jih predlagatelji lahko podrobneje razdelijo glede na razvojno fiziologijo in pediatrično farmakologijo, če se predvidevajo signifikantna odstopanja v farmakokinetičnih parametrih (8). Večja stratifikacija pomeni tudi potrebo po večjem številu sodelujočih pediatričnih bolnikov. Pri načrtovanju dolgoročnih študij je potrebno upoštevati tudi napredovanje bolnikov v višje starostne skupine.

Nedonošenčki so novorojenčki od 24. do vključno 36. tedna gestacije. Zanje so značilni nizka porodna teža, nezrel obraz, tanka koža, pomanjkanje podkožnega maščevja, izrazit lanugo ter zmanjšan mišični tonus. So najobčutljivejša in heterogena pediatrična subpopulacija, saj se 500 g težek nedonošenček, rojen po 25 mesecih gestacije, močno razlikuje od 1500 g težkega nedonošenčka v 30. mesecu gestacije. Razlike med nedonošenčki enake gestacijske dobe so lahko tudi v velikosti (majhen za gestacijsko starost) in teži (prelahak za gestacijsko starost). Pri načrtovanju kliničnega preskušanja je potrebno ovrednotiti vrsto parametrov:

- gestacijsko starost in starost po porodu,
- nezrelost ledvične in jetrne funkcije,
- vezavo na proteine,
- prehajanje učinkovin v osrednji živčni sistem,
- bolezni, značilne za nedonošenčke, npr.: respiratorni distresni sindrom, perzistentni Botallov vod, primarna pljučna hipertenzija,
- dovzetnost za bolezni: nekrotizirajoči enterokolitis, intraventrikularna hemoragija, retinopatija nedonošenčkov,
- hiter in variabilen razvoj fizioloških in farmakoloških procesov, kar ima za posledico različno odmerjanje in kronično izpostavljenost zdravilom,
- zvečano propustnost kože (transdermalna absorpcija).

Novorojenčki od rojstva do 27. dneva starosti se kljub dopoljnjeni gestacijski dobi, tj. 37 tednov, lahko fiziološko in farmakološko odzivajo podobno kot nedonošenčki, saj:

- hemato-encefalna bariera še ni popolnoma razvita, kar lahko vodi do kopičenja endogenih substanc, kot je bilirubin, in zdravilnih učinkovin v osrednjem živčnem sistemu;
- porazdelitveni volumni zdravilnih učinkovin niso primerljivi s starejšo pediatrično populacijo, saj se razlikujejo v deležu telesne maščobe in vode, značilno pa je tudi večje razmerje med telesno površino in težo;
- jetra in ledvica so še vedno nerazvita, očistki se hitro spreminjajo, zato je potrebno odmerke temu prilagajati.

Dojenčki (28 dni do 23 mesecev)

Gre za obdobje hitrega razvoja osrednjega živčnega sistema, imunskega sistema in telesne rasti. Jetra in ledvica se še vedno razvijajo, kar se odraža v variabilnih očistkih učinkovin, ki za mnoge lahko presegajo vrednosti odraslih, kar je seveda potrebno upoštevati pri zdravljenju.

Otroci (2 do 11 let)

Časovno gledano gre v tej skupini za velik razpon, ki malokrat zahteva delitev na subpopulacije. V drugem letu starosti so jetra in ledvica že razvita, vrednosti očistkov učinkovin pogosto presegajo vrednosti pri odraslih. Posebno pozornost pri načrtovanju študij je potrebno nameniti učinkovinam, ki delujejo na osrednji živčni sistem, saj je potrebno preprečiti kakršnekoli neželene učinke na pospešen psihomotorični razvoj otrok. Kot pomembne faktorje pri zagotavljanju varnosti in učinkovitosti zdravlil je zato pri pediatrični populaciji potrebno vključiti telesno višino in maso ter učni uspeh. Velik pomen ima tudi sam vstop v puberteto, ki je zelo variabilen, pri dekletih se lahko prične že pri 9 letih. Pri klasifikaciji se poslužujejo Tannerjeve lestvice primarnih in sekundarnih spolnih znakov ali drugih bioloških markerjev. Sama puberteta lahko bistveno vpliva na metabolizem posameznih učinkovin, npr. teofilina, zaradi česar je potreba po odmerjanju zmanjšana.

Mladostniki (12-18 let)

Gre za obdobje hitrega telesnega, spolnega in kognitivnega razvoja. Preiskovane učinkovine lahko interagirajo s spolnimi hormoni in ovirajo normalni razvoj ter obratno, hormoni lahko poslabšajo bolezenska stanja in vplivajo na potek kliničnih preskušanj (povečanje insulinske rezistence pri diabetes mellitusu, recidiv epileptičnih napadov v obdobju prve menstruacije, povečano število in jakost napadov migrene, poslabšanje astme). Kot problem se pojavlja tudi komplanca zdravlilnih učinkovin, ki vplivajo na zunanji izgled mladostnika, npr. steroidi, zato je posebna pozornost potrebna pri zagotavljanju skladnosti odmerjanja s protokolom. Zanimariti pa se ne sme potencialnega uživanja alkohola, tobaka in psihotropnih snovi, ki imajo lahko velik vpliva na klinična preskušanja.

1. 3. NAČRT PEDIATRIČNEGA KLINIČNEGA PRESKUŠANJA (PIP)

Sama formalna vloga se v primeru učinkovine, ki je v zgodnji fazi kliničnih raziskav, in zdravila, ki že ima DzP in pri katerem se načrtuje razširitev terapevtskega območja, ne razlikuje. Vendar je potrebno v vlogi manjkajoče podatke upravičiti. Sestavljena je iz naslednje dokumentacije (9):

1. Del A: Administrativni podatki ter osnovni podatki o zdravilu

V ta del so vključeni podatki o predlagatelju ter izčrpni podatki o preizkušanjem zdravilu. Predlagatelj navede INN ime učinkovine (če le-to še ni odobreno, se navede predlaganega), farmakoterapevtsko skupino ter ATC klasifikacijo v primeru, da gre za razširitev indikacije za odrasle na pediatrično populacijo. Za zdravila, ki v EU še nimajo dovoljenja za promet, oz. gre za novo indikacijo znotraj obstoječega dovoljenja za promet, je potrebno v skladu z Mednarodno klasifikacijo bolezni 10 (v nadaljnjem besedilu ICD – 10) opredeliti njegovo uporabo. ICD 10 je projekt Svetovne zdravstvene organizacije, ki razvršča bolezni po organskih sistemih in beleži splošno zdravstveno stanje populacije, incidenco in prevalenco bolezni v odvisnosti od zunanjih dejavnikov, ki lahko vplivajo na zdravstveno stanje. Predlagatelj mora navesti, na kateri člen Pediatrice uredbe se nanaša njegova vloga:

- vloga v skladu s 7. členom Pediatrice uredbe: zdravilo še nima dovoljenja za promet znotraj Skupnosti,
- vloga v skladu z 8. členom Pediatrice uredbe: zdravilo ima dovoljenje za promet v Skupnosti, ki je zaščiteno s patentom in ima možnost dodatnega varstvenega certifikata,
- vloga v skladu s 30. členom pediatrice uredbe: zdravilo je bilo razvito za uporabo pri pediatrični populaciji.

Potrebno je navesti podatke o vseh opravljenih kliničnih preskušanjih, povezanih z obravnavanim bolezenskim stanjem, tako znotraj Skupnosti kot v tretjih državah. Upoštevajo se samo klinična preskušanja, ki so bile izvedena v skladu z dobro klinično prakso (GCP).

2. Del B: Celostni razvoj zdravila

Predlagatelj opredeli bolezensko stanje, ki se bo preučevalo, podobnosti in razlike med odraslimi in pediatrično populacijo ter znotraj same pediatrične populacije. Poudarek naj bi

bil na resnosti obolenja, etiologiji, epidemiologiji, klinični manifestaciji, patofiziologiji in prognozi. Vse navedbe morajo biti podprte z literaturnimi podatki.

V tem delu je potrebno predstaviti tudi farmakološke lastnosti in predviden mehanizem delovanja učinkovine ter znani oz. pričakovani varnost in učinkovitost.

Predlagatelj mora navesti tudi vse načine diagnosticiranja, preventive ter zdravljenja navedenega bolezenskega stanja, kar mora biti podprto z ustrežno znanstveno literaturo, in izpostaviti, če je učinkovina na seznamu pediatričnih potreb, ki ga določa 43. člen Pediatrične uredbe. Na podlagi navedenih ciljev klinične študije, se PDCO odloči, ali bo predlagana klinična študija doprinesla k napredku v zdravljenju pri ciljni pediatrični populaciji, v nasprotnem primeru se odobri opustitev.

Najpogosteje se s študijami pridobi:

- varnost in učinkovitost pediatrične uporabe novega zdravila ali zdravila, ki je bilo indicirano le za odraslo populacijo;
- izboljšana učinkovitost zdravljenja pri pediatrični populaciji glede na trenutni standard diagnosticiranja, preventive ali zdravljenja zadevnega zdravstvenega stanja;
- napredek glede varnosti uporabe zdravila, ki korelira s pojavom neželenih učinkov;
- izboljšano odmerjanje ali način uporabe zdravila, ki izboljša varnost, učinkovitost in complianco;
- pediatrična farmacevtska oblika;
- vpeljava alternativne metode zdravljenja, ki ima ugodnejše razmerje med koristjo in tveganjem;
- nov mehanizem delovanja, ki ima boljši profil varnosti in učinkovitosti;
- boljša kakovost življenja otrok.

3. Del C: Vloge za opustitve

Za določena zdravila ali skupine zdravil se predložitev informacij opusti, kadar:

- določeno zdravilo ali skupina zdravil verjetno ni učinkovita ali varna za del ali celotno pediatrično populacijo;
- se bolezen ali stanje, za katero je zdravilo ali skupina zdravil namenjena, pojavlja samo pri odraslih;
- določeno zdravilo v okviru obstoječih zdravljenj ne predstavlja pomembne terapevtske koristi za pediatrične bolnike.

Predlagatelj mora navesti predloge in podporno dokumentacijo za vse opustitve, ki se nanašajo na eno ali več pediatričnih subpopulacij, eno ali več terapevtskih indikacij ali kombinacijo obeh.

4. Del D: Načrt pediatrične raziskave

Ta del naj bi bil povzetek brošure za raziskovalca kliničnega preskušanja (*Investigator brochure*), kjer so zbrani vsi podatki o učinkovini, farmacevtski obliki, v katero je vgrajena, predkliničnih študijah o farmakoloških, toksikoloških in farmakokinetičnih lastnostih in kliničnih podatkih o varnosti in učinkovitosti pri ljudeh (za zdravila, ki imajo dovoljenje za promet).

Predlagatelj mora določiti pediatrično indikacijo ter navesti, ali bo preizkušana učinkovina namenjena zdravljenju, preventivi ali diagnosticiranju bolezenskega stanja. Načrt mora vključevati vse pediatrične subpopulacije, ki niso predmet opustitve. Pri klasifikaciji pediatrične populacije naj bi se nanašali na ICH smernico E11, ki razvršča populacijo glede na starost. Po potrebi se lahko vključi tudi druge spremenljivke, kot so gestacijska starost, doba pubertete, ledvična funkcija.

Dodatek nove pediatrične indikacije pogosto privede do potrebe po novi farmacevtski obliki ali novi jakosti, zato je namen PIP razviti optimalno farmacevtsko obliko, primerno za pediatrično populacijo. Pri tem je treba pretehtati:

- potrebo po specifični farmacevtski obliki pri določeni pediatrični subpopulaciji in korist njenega razvoja;
- kvalitativno in kvantitativno sestavo farmacevtske oblike, če je ta že določena;
- ustreznost pomožnih snovi;
- podatke, povezane z aplikacijo zdravila pri določeni subpopulaciji (npr. potreba po posebnih pripomočkih, ustreznost mešanja s hrano, varnostne zaporke vsebnikov);
- sprejemljivost farmacevtske oblike s fizikalno-kemijskega, biološkega in fiziološkega vidika; v primeru, da proizvajalcu ne uspe razviti ustrezne pediatrične farmacevtske oblike, mora podati napotke za ustrezno pripravo individualnega magistralnega pripravka.

1. 4. ADME SISTEM

Izbira ustrezne farmacevtske oblike je osnova za doseganje želenega učinka, saj če učinkovina ne pride v ustrezni koncentraciji na mesto delovanja, lahko povzročimo otroku več škode kot koristi (10). Pri tem je potrebno upoštevati več dejavnikov, kot so:

- starost – pri kateri starosti je otrok sposoben zaužiti tableto ali kapsulo, in pri tem upoštevati variabilnost znotraj same populacije;
- zdravstveno stanje – v akutnih stanjih je zaželena uporaba tekočih peroralnih farmacevtskih oblik z namenom preprečitve morebitnih zadušitev s trdnimi farmacevtskimi oblikami. V primeru bruhanja je prednostna rektalna aplikacija ustreznih farmacevtskih oblik (svečke);
- dolgotrajna terapija – neželena je uporaba parenteralnih farmacevtskih oblik;
- organoleptične lastnosti zdravila – vonj, okus in tekstura so pomembni predvsem pri dolgotrajnem jemanju zdravil, saj se s tem poveča komplanca zdravila;
- nezmožnost požiranja – uporaba nazogastričnih sond in tekočih farmacevtskih oblik.

Hitrost in obseg absorpcije znotraj pediatrične populacije močno variirata, saj se organizem šele razvija. Pri razvoju farmacevtske oblike je potrebno dobro definirati populacijo, pri kateri bo uporabna, ter pogoje, v katerih se farmacevtska oblika sprošča.

Absorpcija

- gastrointestinalna absorpcija – želodčni pH s starostjo pada, motiliteta GIT se povečuje, prav tako krvni pretok, encimi, mikroflora in prenašalci. Objavljene študije biološke uporabnosti navajajo, da je hitrost absorpcije pri novorojenčkih in otrocih počasnejša kot pri starejši pediatrični populaciji.
- bukalna absorpcija – konkretnih študij, ki bi dokazovale večjo permeabilnost ustne sluznice pri otrocih, ni, vendar naj bi bilo splošno znano, da je absorpcija večja kot pri odraslih.
- intramuskularna absorpcija – dokazana naj bi bila večja absorpcija učinkovin pri mlajši populaciji, saj je mišičje bolj prepleteno s kapilarami kot pri starejši populaciji.
- topikalna absorpcija – razmerje med površino in telesno maso je pri otrocih večje kot pri odraslih, prav tako je povrhnjica (Stratum corneum) tanjša in epidermis (Stratum

epidermidis) bolj prekrvavljen, zato dosejajo učinkovine višje krvne koncentracije in večji sistemski učinek, ki pri topikalnih farmacevtskih oblikah ni zaželen in se kaže v neželenih učinkih (npr. pri uporabi kortikosteroidov).

- rektalna absorpcija – predmet obravnave pri mlajši pediatrični populaciji, biološka uporabnost variira.
- pljučna absorpcija – ugodno za dostavljanje učinkovin v sistemski obtok, neugodno za lokalno delovanje.
- nazalna absorpcija – dobra prekrvavljenost nosne sluznice omogoča sistemske učinke; pri tem je potrebno upoštevati draženje sluznice in sekrecijo, ki ovira samo absorpcijo.

Porazdelitev

Delež vode na kg telesne mase je pri novorojenčkih visok in s starostjo pada, povečuje pa se delež maščobnega tkiva, ki doseže maksimum nekje pri starosti enega leta. Za otroke je značilen večji delež ekstracelularne tekočine. Hidrofilne učinkovine (npr. aminoglikozidi) imajo zato večji volumen porazdelitve pri otrocih, medtem ko hidrofobne (npr. diazepam) pri dojenčkih, ki imajo večji delež maščevja.

Pri preučevanju porazdelitve je potrebno upoštevati tudi krvne proteine, na katere se vežejo endogene snovi in učinkovine, ter njihovo kompetenco.

Presnova

Glavni organ za presnovo učinkovin so jetra, kjer potekajo reakcije I. in II. faze z namenom izboljšanja vodotopnosti molekul in izločanje iz telesa. Glavni reakciji I. faze sta oksidacija in redukcija s pomočjo jetrnega encima CYP P450. Ti encimi so ob rojstvu odsotni oz. še nerazviti in dosežejo svoj maksimum pri drugem letu starosti. Jetrni očistek na kg telesne mase je zato pri otrocih te starosti za nekatere učinkovine večji kot pri odraslih (npr. teofilin, karbamazepin). II. faza zajema glukuronizacijo in sulfatacijo. Tu je vključenih več encimskih sistemov, zato presnova učinkovin v otroštvu variira tako kvalitativno kot kvantitativno.

Izločanje

Vodotopne učinkovine ali njihovi presnovki se lahko izločajo z glomerulno filtracijo (npr. gentamicin) ali s tubulno sekrecijo (npr. penicilini), vendar noben od procesov pri novorojenčkih še ni povsem zrel. Njun razvoj se pričakuje pri starosti enega leta.

Glede na razlike med pediatričnimi subpopulacijami ni mogoče razviti farmacevtske oblike, ki bi bila hkrati idealna tako za novorojenčke kot za mladostnike. Pri samih formulacijskih študijah je zato potrebno pretehtati več dejavnikov:

- zagotoviti čim manjšo pogostnost odmerjanja,
- zagotoviti uporabnost farmacevtske oblike pri čim večjem deležu pediatrične populacije,
- enostavnost uporabe zdravila,
- toksičnost pomožnih snovi.

1. 5. FARMACEVTSKE OBLIKE

1. 5. 1. Farmacevtske oblike za peroralno uporabo

1. Tekoče peroralne farmacevtske oblike

Običajno so to raztopine, emulzije ali suspenzije, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin v ustreznem topilu; lahko so tudi učinkovine v tekoči obliki, ki jih uporabljamo kot take.

Razlikujemo več vrst tekočih peroralnih farmacevtskih oblik:

- peroralne raztopine, emulzije in suspenzije,
- praške in zrnca za peroralne raztopine in suspenzije,
- peroralne kapljice,
- praške za peroralne kapljice,
- sirupe,
- praške in zrnca za sirupe.

Tekoče peroralne farmacevtske oblike lahko vsebujejo ustrezne konzervanse, antioksidante in druge pomožne snovi, na primer za dispergiranje, suspendiranje, zgoščevanje, emulgiranje, pufranje, močenje, solubiliziranje, stabiliziranje, korigense vonja in okusa, sladila in dovoljena barvila. Najprimernejše so za pediatrično populacijo, ki še ni sposobna požiranja tablet in kapsul, tj. do približno osmega leta starosti. Koncentracijo učinkovine je potrebno prilagoditi volumnu, ki ga bo bolnik lahko zaužil. Za otroke do petega leta starosti je priporočen odmerni volumen ≤ 5 ml, za starejše pa ≤ 10 ml. Večji volumni niso sprejemljivi tako za otroka kot za starše oz. skrbnike, čeprav se z nižjimi koncentracijami

učinkovine doseže boljša sprejemljivost tekoče farmacevtske oblike. Za peroralne raztopine majhnih volumnov, kot so kapljice in koncentrati, bi morali proizvajalci zagotoviti podatke o sprejemljivih topilih, s katerimi bi zagotovili optimalno stabilnost učinkovine ter dobro prekrivanje okusa. Pomembno je, da so končni volumni čim manjši, saj pri velikih volumnih pogosto prihaja do nepopolnega zaužitja in posledično do nižjih krvnih koncentracij učinkovine.

Suspenzije so predmet izbora, kadar je učinkovina slabo topna, slabega okusa ali pa se želi doseči prirejeno sproščanje.

2. Šumeče tablete, zrnca, praški

Uporabljajo se za vgrajevanje učinkovin, ki so v vodi nestabilne. Proizvajalec naj bi navedel najmanjši sprejemljiv volumen tekočine, v katerem se tableta oz. prašek popolnoma raztopita. Pri otrocih je zaželeno, da so ti volumni majhni. V splošnem vsebujejo kisle snovi in karbonate oziroma hidrogenkarbonate, ki v stiku z vodo hitro reagirajo ter sproščajo ogljikov dioksid. Z namenom zmanjšanja vnosa hidrogenkarbonata, je otroke oz. njihove starše potrebno poučiti o pravilnem postopku priprave raztopine. Posebna previdnost je potrebna pri ledvičnih bolnikih, saj raztopine vsebujejo visoko koncentracijo natrija in/ali kalija. V primerjavi s tekočimi farmacevtskimi oblikami imajo to prednost, da so bolj prenosljive.

3. Peroralni praški

Njihova uporaba je indicirana, kadar je učinkovina nestabilna ali pa s korigenski vonja in okusa ne dosežemo ustrezne sprejemljivosti tekoče farmacevtske oblike. Na voljo so lahko kot eno ali večodmerni praški, ki se ponavadi pred aplikacijo vmešajo v hrano ali pijačo, ki jo proizvajalec navede kot kompatibilno.

4. Orod disperzibilne farmacevtske oblike

Mednje štejemo orodisperzibilne tablete, liofilizirane oblepke ter tanke filme, ki se na jeziku raztopijo ali raztalijo. Posebej primerne so za mlajše otroke, ki niso sposobni požiranja tablet: te oblike se hitro dispergirajo, kar zmanjša možnost izpljunka farmacevtske oblike; po drugi strani pa je povečana potreba po korigensih vonja in okusa, s čimer pa so proizvajalci omejeni, zato posegajo po drugih pristopih, kot so tvorba netopnih soli ali oblaganje delcev.

5. Zdravilni žvečilni gumiji

Niso pogosta pediatrična farmacevtska oblika, v preteklosti so vanje vgrajevali le dimenhidrinat ter fluorid. Glede na to, da je aplikacija izredno enostavna, poleg tega se lahko zaužije kjerkoli, saj ne zahteva dodatnega zaužitja vode, je ta farmacevtska oblika zanimiva za pediatrično populacijo, starejšo od šest let. Proizvajalec bi moral navesti najkrajši čas, v katerem se sprosti ustrezna količina učinkovine. Starše bi bilo potrebno opozoriti, da shranjujejo žvečilne gumije izven dosega otrok, saj je povečano tveganje za zastrupitev.

6. Tablete in kapsule

Imajo mnogo prednosti pred tekočimi farmacevtskimi oblikami, saj zagotavljajo večjo stabilnost učinkovin, točnejše odmerjanje ter boljšo toleranco. Največji omejitveni faktor pri pediatrični populaciji je zmožnost požiranja, ki je individualno pogojena in se jo je možno s strokovno pomočjo priučiti, zlasti v situaciji, ko je otrok podvržen kronični terapiji ali tekoči farmacevtski obliki z neugodnim okusom. Proizvajalci naj bi zato razvijali majhne tablete oz. tablete z razdelilnimi zarezi, ki bi omogočale ustrezno pediatrično odmerjanje.

1. 5. 2. Farmacevtske oblike za oralno uporabo

Glede na to, da z njimi lahko dosežemo sistemski in lokalni učinek, je pri uporabi pri otrocih potrebno upoštevati pomembnost okusa ter možnost, da otrok farmacevtsko obliko predčasno izpljune, pogoltne ali aspirira.

1. Bukalne in podjezične tablete

Namenjene so sistemski absorpciji. Izbira mesta sproščanja je odvisna od učinkovine in velikosti tablete. Bukalno se aplicira tablete, ki so namenjene podaljšanemu sproščanju, podjezično pa manjše tablete, kjer se učinkovina hitro sprosti in povzroči takojšen učinek.

2. Mukoadhezivne farmacevtske oblike

Prav tako so namenjene sistemski absorpciji skozi ustno sluznico in so na voljo kot mukoadhezivne bukalne tablete ali druge mukoadhezivne trdne oziroma poltrdne farmacevtske oblike. Primerne so tudi za mlajše otroke, saj se adherirajo na ustno sluznico in jih težje predčasno izpljunejo ali pogoltnejo.

3. Pastile

So trdne enoodmerne farmacevtske oblike za sesanje, ki so največkrat namenjene lokalnemu zdravljenju v ustih in grlu. Primerne so le za starejše otroke in mladostnike.

4. Zdravilni žvečilni gumiji

So trdne, enoodmerne farmacevtske oblike, katerih podlaga je navadni žvečilni gumi in so namenjene tako lokalni kot sistemski uporabi. Običajno so formulirani tako, da se zdravilna učinkovina sprosti v času od 10 do 20 minut, preostanek pa se izpljune. Primerni so za otroke, starejše od 6 let.

5. Oralne kapljice, oralna pršila in podjezična pršila

So raztopine, emulzije in suspenzije z lokalnim ali sistemskim učinkom. Apliciramo jih z vkapavanjem ali razprševanjem v ustno votlino oziroma na specifičen del ustne votline.

1. 5. 3. Farmacevtske oblike za nos

Farmacevtske oblike za nos so tekoče, poltrdne in trdne farmacevtske oblike za uporabo v nosni votlini. Velika večina je namenjenih lokalnemu zdravljenju, prevladujejo dekonjestivi ter protivnetne učinkovine za zdravljenje simptomov rinitisa in alergij. Prehod teh učinkovin v sistemski krvni obtok povzroča neželene učinke; lokalno lahko povzročajo draženje sluznice. Nosna sluznica ima veliko površino in je dobro prekrvavljena, zato predstavlja alternativo parenteralni aplikaciji za doseganje sistemskih učinkov. Midazolam in S ketamin se že uporabljata pri pediatrični populaciji za uvod v anestezijo, razvoj je usmerjen tudi v področje postoperativne in travmatske analgezije. Velik napredek bi bil dosežen z nazalno aplikacijo peptidov ter cepiv, saj bi s tem pripomogli k zmanjšanju stresa, ki ga povzročijo invazivne aplikacije. Po drugi strani pa se je potrebno zavedati, da je nosna sluznica izredno občutljiva in hitro pride do vnetja, kar ima za posledico izgubo njene osnovne funkcije.

1. Kapljice za nos

So raztopine, emulzije in suspenzije za vkapavanje v nosno votlino, običajno na voljo v večodmernih vsebnikih, opremljenih z ustreznim aplikatorjem. Namenjene so lokalnemu zdravljenju, saj kapljanje ne zagotavlja ustreznega odmerjanja za doseganje sistemskih

učinkov. Pogosto se uporabljajo pri otrocih, saj ena do dve kapljici zadostujeta za celotno površino nosne sluznice.

2. Tekoča pršila za nos

So raztopine, emulzije ali suspenzije za pršenje v nosni votlini in so na voljo v vsebnikih s pršilnim nastavkom ali vsebnikih pod tlakom, ki so opremljeni z ustreznim adapterjem z ali brez odmernega ventila. S tlačnim razprševanjem dosežemo ustrezni odmerek ter porazdelitev učinkovine po nosni sluznici, medtem ko sistemi z mehanskim razprševanjem omogočajo aplikacijo nestabilnih formulacij, kar dosežemo z večpreklatnimi vsebniki, ter prilagajanje pršilnih nastavkov posamezni populaciji.

3. Praški za nos

So namenjeni vpihanju v nosno votlino s primerno napravo. Predstavljajo farmacevtsko obliko izbora za učinkovine, ki so stabilne v trdnem stanju, kar je značilno za peptide in cepiva.

1. 5. 4. Farmacevtske oblike za rektalno uporabo

Uporabljajo se za doseganje lokalnih ali sistemskih učinkov:

- kadar bolnik peroralno ne more zaužiti farmacevtske oblike oz. je ta način uporabe kontraindiciran, tj. v primeru slabosti in bruhanja, nezavesti ali obstrukcije zgornjega dela gastrointestinalnega trakta. Najpogosteje uporabljene učinkovine so paracetamol, diklofenak, karbamazepin in domperidon,
- kadar je zaželen hiter nastop učinka, npr. pri epileptičnih bolnikih rektalna raztopina diazepam za obvladovanje ponavljajočih se epileptičnih napadov,
- kadar želimo doseči lokalni učinek, npr. laksativni ali protivnetni,
- kadar bolnik zavrača peroralni način uporabe zaradi slabega okusa farmacevtske oblike.

Najbolj razširjena je uporaba svečk, medtem ko se ostale oblike, tj. rektalne kapsule, praški in tablete za rektalne raztopine, emulzije in suspenzije, poltrdne rektalne farmacevtske oblike, rektalne pene in tamponi bolj poredko uporabljajo. Večina rektalnih farmacevtskih oblik na trgu je razvitih za odraslo populacijo, zato bi bilo potrebno za pediatrične bolnike razviti ustrezne jakosti in velikosti.

1. 5. 5. Farmacevtske oblike za dermalno in transdermalno uporabo

Koža je največji organ, ki ga v grobem sestavljajo epidermis ali povrhnjica, dermis ali usnjica ter subcutis ali podkožje. Struktura dermisa se popolnoma razvije v 3-5 mesecih po rojstvu, zato je v tem obdobju, še posebej pri nedonošenčkih, bolj propustna od kože odraslih. Večjo prepustnost kože omogočata tudi dobra hidriranost epidermisa in zmanjšana presnovna aktivnost. Učinkovitost ter lokalna in sistemska varnost pogosto sovpadata z razmerjem med telesno površino in telesno maso, ki je pri novorojenčkih in dojenčkih tudi do dvakrat večje kot pri odraslih.

Dermalne farmacevtske oblike

Prehajanje učinkovin, namenjenih lokalnemu zdravljenju, skozi nepoškodovano kožo v sistem je majhno, a ne zanemarljivo, zato obstaja potreba po razvoju farmacevtskih oblik z ustreznimi koncentracijami učinkovin. Na boljše prehajanje učinkovin v sistem lahko vpliva vrsta dejavnikov, kar je seveda pri dermalnih farmacevtskih oblikah nezaželeno in predstavlja tveganje za pojav neželenih učinkov:

- pri novorojenčkih in dojenčkih je uporaba dermalnih farmacevtskih oblik omejena zaradi velikega indeksa med telesno površino in težo, še posebej na poškodovani koži;
- nepropustni materiali, kot so pleničke ali obliži, in lipofilne mazilne podlage, ki prekrivajo mesto nanosa dermalne farmacevtske oblike, lahko vplivajo na višjo sistemska izpostavljenost;
- povišana telesna temperatura in izpostavljenost zunanjemu viru toplote prav tako poviša možnost prehoda učinkovin v sistem.

Transdermalni obliži

S transdermalnimi obliži lahko zagotavljamo stalen in neboleč prehod učinkovin v sistem, kar predstavlja alternativo parenteralni aplikacije analgetikov, sedativov, antiemetikov, kardiovaskularnih in respiratornih učinkovin. Kljub temu je na trgu malo transdermalnih obližev, namenjenih zdravljenju pediatrične populacije. Proizvajalci bi morali stremeti k razvoju obližev z možnostjo individualnega odmerjanja. Vseh obližev namreč ni mogoče deliti, npr. membranskega, saj pride do takojšnje sprostitve učinkovine ('dose dumping') in neželenih učinkov, celo smrti, saj so v transdermalne sisteme ponavadi vgrajene učinkovine z ozkim terapevtskim indeksom.

1. 5. 6. Farmacevtske oblike za parenteralno uporabo

So sterilne farmacevtske oblike za aplikacijo z injiciranjem, infundiranjem ali implantiranjem v človeško telo. Lahko vsebujejo pomožne snovi za izotoniziranje, uravnavo pH, povečanje topnosti ter zagotavljanje stabilnosti učinkovin in ustreznih mikrobioloških lastnosti. Med parenteralne farmacevtske oblike prištevamo raztopine za injiciranje, infundiranje, koncentrate za pripravo raztopin za injiciranje ali infundiranje, praške za pripravo raztopin za injiciranje in infundiranje, gele za injekcije in implantate. Najpogostejša oblika parenteralne aplikacije je intravenska aplikacija. Pri hospitaliziranih bolnikih se v izogib bolečini in strahu, ki ga povzroča sam način uporabe, uporablja venske kanile. Te se lahko uvedejo v periferni ali centralni venski sistem, od česar je odvisno, kako koncentrirane farmacevtske oblike bomo uporabili. Periferni venski pretok je manjši, zato ob uporabi neizotoničnih raztopin hitreje pride do flebitisov, tromboflebitisov in tkivnih poškodb. Farmacevtske oblike je potrebno ustrezno razredčiti z ustreznimi diluenti. Podatke o razredčevanju in hitrosti same aplikacije (mg/kg/min) morajo proizvajalci navesti v informacijah o zdravilu. Aplikacija v centralni venski sistem je manj problematična, saj je pretok krvi večji, zato pride do hitre razredčitve uporabljene farmacevtske oblike na mestu aplikacije. Veliko učinkovin je v vodi nestabilnih, zato so na trgu v obliki praškov, iz katerih se po navodilu proizvajalca pripravi raztopino neposredno pred uporabo. Ker na trgu ne obstajajo ustrezne pediatrične jakosti, pogosto prihaja do neustreznega odmerjanja, ki vodi v neučinkovitost ali povečan pojav neželenih učinkov, oziroma do povečanih stroškov, saj je preostanek raztopin potrebno zavreči. Pri uporabi večjih volumnov je potrebno upoštevati starost in telesno maso pediatričnega bolnika ter zahteve po priporočenih dnevni količinah tekočine in natrija. To predstavlja problem pri resnih bolezenskih stanjih bolnikov, katerih zdravljenje zahteva kombinacijo učinkovin.

Preostali možni načini aplikacije so še:

- subkutana aplikacija, kjer gre za dajanje zdravila v podkožje, s čimer se omogoča podaljšano sproščanje učinkovine, kar pomeni za otroka zmanjšanje stresa. Upoštevati je potrebno, da volumen injiciranega zdravila ne sme presegati 1 ml, pomemben pa je tudi pH. V primeru, da odstopa od fiziološkega, je potrebno uporabiti pufrski sistem.
- intramuskularna aplikacija, kjer gre za injiciranje zdravila v mišico, kar je ponavadi zelo boleče. Zaradi tega se daje prednost intravenskemu načinu aplikacije. Pogosto

prihaja tudi do miotoksičnosti ali kontrakcij same mišice, kar ovira pretok krvi in posledično sproščanje učinkovine.

- intradermalna aplikacija je dajanje zdravila v dermis ali usnjico. Pri vseh subpopulacijah je ta način injiciranja zdravila težko doseči, saj novorojenčki in dojenčki te plasti še nimajo dokončno razvite. Ta način se uporablja pri diagnostiki tuberkuloze ali aplikaciji cepiv.

1. 5. 7. Farmacevtske oblike za inhaliranje

Farmacevtske oblike za inhaliranje so tekoče ali trdne oblike za aplikacijo v obliki pare ali aerosolov v pljuča. Farmacevtske oblike z vgrajenimi učinkovinami s sistemskim učinkom imajo dober potencial za nadomestek parenteralne aplikacije peptidov in proteinov. Na trgu so prisotna le zdravila, s katerimi dosegamo lokalne učinke in se uporabljajo pri zdravljenju astme, pljučnih okužb in cistične fibroze. Pri pediatrični populaciji so farmacevtske oblike za inhaliranje indicirane od 5. leta naprej.

Na podlagi vprašalnika, ki ga je izpolnilo 40 pediatrov, farmacevtov in staršev iz različnih evropskih držav, je bila pripravljena preglednica ustreznosti farmacevtskih oblik pri določeni subpopulaciji. Pri nižjih starostih se kategorizacija nanaša predvsem na ustreznost načina uporabe, medtem ko pri starejših odraža predvsem sprejemljivost farmacevtske oblike.

Preglednica I: Ustreznost farmacevtskih oblik pri določeni pediatrični populaciji, kjer pomeni stopnja 5 farmacevtsko obliko izbire

Farmacevtska oblika	nedonošenčki	novorojenčki	dojenčki	predšolski otroci	šolski otroci	mladostniki
Peroralne						
Raztopine/kapljice	2	4	5	5	4	4
Emulzije/suspenzije	2	3	4	5	4	4
Šumeče farm. oblike	2	4	5	5	4	4
Praški	1	2	2	4	4	5
Tablete	1	1	1	3	4	5
Kapsule	1	1	1	2	4	5
Orodisperzibilne tablete	1	2	3	4	5	5
Žvečljive tablete	1	1	1	3	5	5

Nazalne						
Raztopine	3	4	4	4	4	4
Poltrdne farm. obl.	2	3	3	4	4	4
Rektalne						
Svečke	4	5	5	4	3	2
Raztopine	5	4	4	3	3	2
Rektalne kapsule	2	3	4	4	4	3
Topikalne/Transdermalne						
Poltrdne farm. oblike	4	4	4	5	5	5
Tekoče farm. oblike	4	4	4	5	4	4
Transdermalni obliži	1	2	2	4	4	5
Parenteralne						
Intravenske	5	4	4	4	4	3
Intramuskularne	3	3	3	4	4	3
Subkutane	4	4	4	4	4	3
Črpalke	5	4	4	4	4	3
Pulmonarne						
Nebulizator	2	3	4	5	4	3
Odmerni inhalator	1	3	4	5	4	4
Inhalator za suhe praške	1	1	3	4	5	5
Okularne						
Kapljice za oko	3	4	4	4	5	5
Poltrdne farmacevtske oblike	2	3	4	4	4	4

1. 6. MODIFIKACIJE FARMACEVTSKIH OBLIK

Veliko zdravil na trgu, bodisi z ali brez odobrene uporabe pri otrocih, nima ustrezne farmacevtske oblike in/ali jakosti za pediatrično uporabo, zato so zdravstveni delavci in starši oz. skrbniki primorani obstoječe farmacevtske oblike modificirati. Z modifikacijami, kot so npr. deljenje in drobljenje tablet, vplivamo tudi na biološko uporabnost, zato CHMP spodbuja k razvoju pediatričnih farmacevtskih oblik. Dokler pa te ne bodo dostopne na trgu, navaja nekaj smernic:

- za domačo uporabo naj bi bile sprejemljive le preproste modifikacije, kot je lomljenje tablet z razdelilno zarezo, drobljenje tablet in odpiranje kapsul, ki jih zaradi velikosti pediatrična populacija ni sposobna pogoltniti;
- zahtevnejše modifikacije, kot so spremembe farmacevtskih oblik in jakosti za odrasle v pediatrične, naj bi se izvajale le v bolnišničnih lekarnah. Kot vir učinkovin naj bi se primarno uporabljale čiste učinkovine; v kolikor te ne bi bile dostopne, bi se lahko uporabila tudi učinkovina, ki je že vgrajena v farmacevtsko obliko;
- oseba, ki je pooblaščen za modifikacijo farmacevtske oblike v pediatrično, bi morala vedno v glavnem povzetku lastnosti zdravila preveriti, ali vsebuje za pediatrično populacijo nesprejemljive pomožne snovi;
- pri modifikaciji farmacevtskih oblik se načeloma naj ne bi dodajalo nepotrebnih pomožnih snovi; če se jih že uporabi, je potrebno ugotoviti kompatibilnost z učinkovino.

1. Lomljenje/razpolavljanje tablet

Nekatere tablete imajo razdelilne zareze, ki omogočajo prepolovitev tablete oz. odmerka, kar sloni na predpostavki, da je učinkovina v tableti enakomerno porazdeljena. Za lomljenje tablet niso primerne trdne farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem in z nehomogenim matriksom. Napake pri takšnem odmerjanju so najbolj značilne za tablete brez razdelilnih zarez, majhne tablete ali tablete z nizkimi vsebnostmi učinkovin.

2. Drobljenje tablet ter odpiranje kapsul

Z drobljenjem tablet v homogene praške se pediatrični populaciji omogoča ta prilagajanje odmerkov in olajšanje zaužitja farmacevtskih oblik. Proizvajalec bi moral v povzetku glavnih značilnosti zdravila navesti podatke o primernosti farmacevtske oblike za drobljenje, kompatibilnih pomožnih snoveh, kadar se pripravlja praške z nižjimi jakostmi, kompatibilnosti s hrano in pijačo ter vse razpoložljive podatke o biološki uporabnosti modificirane oblike.

3. Disperzije praškov

Gre za raztapljanje ali suspendiranje praškov, ki jih pripravijo z drobljenjem tablet ali odpiranjem kapsul, v ustreznem topilu, da se dosežejo nižji odmerki. Pri tem se pojavi

vrsta procesov, ki vplivajo na napake pri odmerjanju, npr. sedimentacija pri suspenzijah, hidroliza v vodnih topilih.

4. Deljenje svečk

Zopet se predpostavlja enakomernost porazdelitve učinkovine po svečki. Delile naj bi se na podlagi vizualne ocene. Zaradi nepravilnih oblik, je vertikalna delitev primernejša od horizontalne.

5. Uporaba raztopine za injiciranje za druge načine uporabe

Pri peroralni uporabi je potrebno preveriti vsebnost konzervansov, ki so pri novorojenčkih in dojenčkih kontraindicirani, kot npr. benzilni alkohol, propilenglikol.

Uporaba raztopin za injiciranje, ki vsebujejo sulfite reducirajoče antioksidante, je pri pripravi farmacevtskih oblik za nebuliranje neprimerna, saj lahko sprožijo bronhokonstrikcijo.

1. 7. POMOŽNE SNOVI

Pri načrtovanju farmacevtskih oblik ne moremo mimo pomožnih snovi, ki naj bi bile praviloma farmakološko neaktivne, pa vendar lahko povzročajo neželene učinke, še posebej, če farmacevtska oblika ni razvita za pediatrično populacijo. Zavedati se moramo dejstva, da organski sistemi novorojenčkov in dojenčkov še niso dokončno razviti, zato presnova in izločanje nista primerljiva s procesi, ki potekajo pri odraslih. Dodatki, ki so dovoljeni za uporabo pri farmacevtskih oblikah, so identični aditivom, ki se uporabljajo v živilski industriji, in so določeni z Direktivo 89/107/EEC z dne 21. decembra 1988 o približevanju zakonodaj držav članic o aditivih za živila, ki se smejo uporabljati v živilih, namenjenih za prehrano ljudi, dopolnjeno s tremi direktivami:

- Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta št. 94/35/ES z dne 30. junija 1994 o sladilih za uporabo v živilih,
- Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta št. 94/36/ES z dne 30. junija 1994 o barvilih za uporabo v živilih,
- Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta št. 95/2/ES z dne 20. februarja 1995 o aditivih za živila razen barvil in sladil.

Dodatne uporabne informacije nudi tudi Evropska Komisija, ki je, na podlagi nacionalnih podatkov na svoji spletni strani objavila tabelo o dejanski uporabi aditivov tako pri odraslih kot pri otrocih (11).

Konzervansi

Konzervans, kakršen je npr. benzilalkohol, ki je pogosto uporabljen v farmacevtskih oblikah za injiciranje, za odrasle oz. osebe z dokončno razvitimi organskimi sistemi, ni problematičen. Njegova uporaba pri nedonošenčkih in novorojenčkih oziroma otrocih do tretjega leta starosti pa je kontraindicirana. Normalno poteka presnova z oksidacijo do benzojske kisline, v jetrih nato poteče konjugacija z glicinom in se izloči kot hipurna kislina. Pri kontraindicirani populaciji pa se zaradi nerazvitosti jetrne funkcije metabolizem zaustavi na stopnji benzojske kisline, ki se kopiči in povzroča metabolično acidozo. Od tod tudi bolečina na mestu injiciranja.

Sladila

Saharoza je najpogosteje uporabljeno sladilo. Disaharid se v črevesju hidrolizira do fruktoze in glukoze, zato ni priporočljiva uporaba pri bolnikih s fruktozno intoleranco in diabetesom. Prav tako naj bi se tej obliki prekrivanja okusa izogibali pri farmacevtskih oblikah, ki so namenjene kroničnemu zdravljenju, saj povzroča padec pH v ustni votlini in posledično zobni karies.

Fruktoza povzroči porast krvnega sladkorja, zato ni priporočljiva za diabetike. Kontraindicirana je pri bolnikih z dedno fruktozno intoleranco ali hipoglikemijo. V visokih peroralnih odmerkih ima odvajalni učinek.

Sorbitol in ksilitol sta monosaharida, ki se v gastrointestinalnem traktu ne absorbirata, zato sta primerna za diabetične bolnike, vendar lahko povzročata osmotsko diarejo. Sorbitolu se v farmacevtskih oblikah za injiciranje izogibajo, saj se lahko presnovi do fruktoze, ki je kontraindicirana pri bolnikih z dedno fruktozno intoleranco in hipoglikemijo. V najhujših primerih pride lahko tudi do hude poškodbe jeter, ki se konča s komo in smrtjo.

Aspartam je metilni ester dipeptida asparaginske kisline in fenilalanina, ki je 150-200 krat bolj sladek od saharoze. Fenilalaninska komponenta je škodljiva za otroke s fenilketonurijo

in kontraindicirana pri homozigotih. Fenilketonurija je redka dedna avtosomno recesivna bolezen (1/8000 otrok), kjer gre za okvaro gena za encim fenilalanin hidroksilaza, ki pretvarja fenilalanin v tirozin. Če je vrednost encima zmanjšana oz. odsotna, se fenilalanin prične kopičiti v centralnem živčnem sistemu, kar se odraža v psihofizični zaostalosti in epileptičnih napadih. Presejalni test na fenilketonurijo se od leta 1979 izvaja pri novorojenčkih rutinsko.

Polnila in topila

Laktoza je disaharid, ki se v gastrointestinalnem traktu s pomočjo encima laktamaza hidrolizira do glukoze in galaktoze. V odmerkih nad 3 g deluje laksativno, pri bolnikih z laktozno intoleranco pa lahko njeno uživanje privede do resne diareje, dehidracije in metabolične acidoze. Seveda je občutljivost od osebe do osebe različna, zato je mogoče, da že odmerki, nižji od 3 g, povzročijo opisane simptome.

Etanol se uporablja kot topilo v peroralnih tekočih farmacevtskih oblikah. Pri njegovi uporabi se je potrebno zavedati nevarnosti akutnih in kroničnih zapletov. Medtem ko so akutni učinki na centralni živčni sistem dobro raziskani, pa študija vpliva kroničnega uživanja na hepatorenalno funkcijo pri otrocih še ni bila izvedena.

Propilenglikol se uporablja kot topilo za slabo topne učinkovine, kot so fenobarbital, fenitoin in diazepam v peroralnih, dermalnih kot tudi farmacevtskih oblikah za injiciranje. V telesu se presnavlja s pomočjo alkoholne dehidrogenaze, ki pa je pri otrocih, mlajših od 4 let, še insuficientna, zato se uporaba pri tej starostni skupini odsvetuje. Visoke krvne koncentracije propilenglikola imajo inhibitorni učinek na centralni živčni sistem, pri lokalni uporabi pa pogosto prihaja do kontaktnega dermatitisa.

Okus, vonj in tekstura farmacevtskih oblik

Razvoj brbončic se prične v 7. in 8. tednu gestacije, vidne so v 13. do 15. tednu, olfaktorno zaznavanje pa se razvije šele po rojstvu. Razvoj tega čuta poteka do petega leta starosti.

Pri razvoju farmacevtske oblike za otroke je potrebno doseči, da je otroci ne odklanjajo in pri čemer velja splošno pravilo, da se je potrebno izogibati neobičajnim in kompleksnim okusom. Zanimivo je dejstvo, da sirup rjave barve z jagodnim okusom otroci prepoznajo

kot čokoladni sirup, kar kaže na močno povezanost čutov. Na okus vplivajo tudi socialni in kulturni faktorji. Marketinške raziskave so pokazale, da so za posamezna kulturna področja značilni posebni okusi in slajenje.

1. 8. PREDKLINIČNE IN KLINIČNE ŠTUDIJE

Pričetek pediatričnih preskušanj je odvisen od samega zdravila, bolezenskega stanja, varnostnih zadržkov ter varnosti in učinkovitosti obstoječega zdravljenja. Smernica ICH E 11 definira tri skupine:

- zdravila, ki se bodo uporabljala pretežno ali izključno pri pediatrični populaciji – za ta zdravila bodo vse raziskave, razen začetne varnosti in lokalne toksičnosti na odraslih, potekale pri pediatrični populaciji. Izjema so le učinkovine, katerih izpostavljanje odraslim osebkom ne bi dalo ustreznih povratnih informacij, ali bi celo izpostavljale osebe neprimernemu tveganju (respiratorni distresni sindrom, metabolne genetske bolezni).
- zdravila, ki se bodo uporabljala za zdravljenje resnih in življenje ogrožajočih bolezni pri odraslih in otrocih in za katere trenutno ne obstaja alternativne terapije oz. je le-ta omejena. Tu je pomembna zgodnja iniciacija pediatričnih študij, zato se zahteva le ocena začetne varnosti in dokaz, da zdravilo predstavlja potencialni napredek v zdravljenju.
- zdravila, ki bodo namenjena zdravljenju ostalih bolezenskih stanj – če zdravilo predstavlja bistven napredek v zdravljenju bolezni, ki ni življenje ogrožujoča, je prav tako zaželeno, da se pediatrične študije izvedejo po pridobitvi začetne varnosti in da se podatki predložijo pristojnemu organu za zdravila skupaj z ostalimi študijami. V primeru, da za indikacijo obstajajo alternativne terapevtske možnosti, pa se s pediatričnimi študijami počaka do zaključka 2. faze, saj veliko učinkovin zaradi neprimerne varnostnega profila in učinkovitosti ne preide v naslednjo fazo kliničnega preskušanja. Če obstajajo varnostni zadržki, se lahko študija zavleče v postmarketinško fazo.

Predklinične študije

Predklinične (farmakološko-toksikološke) raziskave zdravil za uporabo v humani medicini se morajo izvajati v skladu z dobro laboratorijsko prakso (DLP), Zakonom o zdravilih (Ur. list RS, št. 31/06 in 45/08), Pravilnikom o načinu in postopku analiznega,

farmakološko-toksikološkega in kliničnega preskušanja zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 86/2008 z dne 05.09.2008), Pravilnikom o kliničnem preskušanju zdravil in drugimi podzakonskimi akti, ki urejajo to področje v Republiki Sloveniji in so v skladu z Direktivo 2001/83/ES ter smernicami, ki jih je objavila Evropska komisija. Vrste predkliničnih študij so naslednje:

- Subakutna toksičnost – gre za karakterizacijo toksikološkega profila substance po večkratni aplikaciji točno določenemu številu glodalcev ali neglodalcev. Poskuša se določiti prizadetost posameznega organa ter razmerje med izpostavljenostjo učinkovine in prizadetostjo organa (ali gre za časovno odvisnost oz. odvisnost od odmerka) ter morebitno reverzibilnostjo.
- Študije vpliva na pomembne organe (varnostna farmakologija) se izvajajo pri novih kemijskih ter biotehnoških entitetah, uporabljajo pa se tudi pri že znanih substancah, pri pojavu novih neželenih učinkov, vpeljavi novega načina uporabe zdravila ali uporabi pri novi populaciji. Namen teh študij je identificirati, ovrednotiti in raziskati mehanizme neželenih farmakodinamskih učinkov, ki jih ima substanca ter njeni metaboliti in sorodne substance na fiziološke funkcije, ter natančneje določiti odvisnost neželenih učinkov od apliciranega odmerka (11). Testi se izvajajo *in vivo* (na živalih), *ex vivo* in *in vitro*, slednje bolj kot podporna pot do želenih podatkov. Običajno temeljijo na enkratnih odmerkih in na načinu uporabe, ki naj bi bil identičen načinu uporabe v kliničnih preskušanjih, preverjajo pa se učinki na vitalne organe, osrednji živčni sistem, respiratorni in kardiovaskularni sistem. Od primera do primera se oceni možnost vpliva na ostale sisteme, npr. renalnega ali gastrointestinalnega. Teh študij ni potrebno izvajati pri učinkovinah, namenjene lokalni aplikaciji (farmacevtske oblike za dermalno in okularno uporabo), kjer je dokazana nizka sistemska absorpcija in s tem zanemarljiv vpliv na vitalne funkcije. Enako velja za citotoksične učinkovine z znanim mehanizmom delovanja, ki so namenjena zdravljenju zadnjega stadija rakavih obolenj.
- Genotoksično testiranje (mutagenost) – cilj je odkriti posredne ali neposredne vplive substanc na DNA, kot so genske mutacije, kromosomske aberacije. Obstaja več različnih pristopov, s katerimi se da ovrednotiti mutagenost substanc:
 - Test povratnih mutacij (*in vitro*) na bakterijah *Salmonella typhimurium* in *Escherichia coli*, s katerim odkrijemo spremembe na genu, genotoksičnost za glodalce,
 - testi za določanje kromosomskih aberacij na sesalskih celicah (*in vitro*),

- testi za določanje kromosomskih aberacij na hematopoetskih celicah glodalcev (*in vivo*).
- Juvenilne študije - organ, pristojen za zdravila, zahteva oceno vpliva zdravila na organizem v razvoju, ki temelji na podatkih o varnosti in farmakokinetiki, predhodno pridobljenih v nekliničnih in kliničnih preskušanjih (12). Razlike v varnostnih profilih med odraslo in pediatrično populacijo so pogoste in so lahko kvalitativnega in/ali kvantitativnega značaja, takojšnje in/ali zakasnjene. S standardnimi predkliničnimi študijami vseh teh razlik ni mogoče predvideti, predvsem vpliva na organske sisteme, ki se še razvijajo, tj. na možgani (do odraslosti), pljuča (do 2. leta starosti), ledvica (do dopolnjenega 1. leta starosti), imunski (do 12. leta starosti) in reprodukcijski sistem (do odraslosti). CHMP je pripravil smernico *Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals on human pharmaceuticals for paediatric indications*, ki vodi proizvajalce pri načrtovanju in izvedbi študij (12). S predhodnih predkliničnih študij in kliničnih preskušanj na odraslih se predvideva, ali je juvenilne študije potrebno izpeljati pred vključitvijo pediatrične populacije v klinično študijo. Trajanje same študije je odvisno od razvoja samega organskega sistema. Če se sumi, da ima učinkovina vpliv na živčni sistem, je potrebno živali opazovati do odraslosti. Ta čas je krajši pri učinkovinah, ki prizadenejo npr. ledvica ali pljuča. Za študije so najprimernejše podgane in psi obeh spolov, seveda je potrebno upoštevati farmakokinetiko in farmakodinamiko, lahko se izvajajo tudi *in vitro* na izoliranih organih juvenilnih živali. Uporabijo se višji odmerki, kot so bili uporabljeni pri odraslih živalih, saj skušamo ugotoviti, ali so mladiči bolj občutljivi na učinkovino in kakšen je dejanski vpliv na organe. Zasleduje se rast celotnega organizma ter organskih sistemov; če je potrebno se izvedejo tudi histopatološke preiskave.

Klinične študije

Pri načrtovanju pediatrične študije je potrebno upoštevati naslednje smernice ICH:

- E4 Določitev odvisnosti učinka od odmerka,
- E5 Vpliv etničnih faktorjev,
- E6 Dobra klinična praksa,
- E10 Izbira kontrolne skupine pri načrtovanju klinične študije.

Če se študija izvaja regionalno, je pri ekstrapolaciji podatkov na ostale regije potrebno upoštevati dejavnike, ki vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila, tako ekstrinzične npr. dieta, kot tudi intrinzične, npr. farmakogenetika.

Pri zdravilu, ki ima dovoljenje za promet pri odraslih in pri katerem se želi dokazati varnost in učinkovitost za enako indikacijo tudi pri pediatrični populaciji, pri kateri je potek in zdravljenje bolezni podobno, se to lahko doseže z ekstrapolacijo učinkovitosti, dokazane pri odrasli populaciji. V tem primeru zadostujejo farmakokinetične študije na ciljni pediatrični populaciji, da se določijo odmerki, ki zagotavljajo krvne koncentracije učinkovine, ki je pri odraslih dokazano učinkovita, skupaj s študijami varnosti. Predhodno mora proizvajalec opraviti farmakokinetične študije na odraslih. Enaka ekstrapolacija je mogoča tudi s starejše pediatrične populacije na mlajšo.

V primerih, ko učinek ne korelira s krvno koncentracijo učinkovine, je potrebno določiti odnos med farmakološkim in kliničnim učinkom, da se določi ustrezne odmerke in krvne koncentracije, ti. farmakokinetične/farmakodinamične (PK/PD) študije.

Pri učinkovinah, ki niso namenjene sistemskemu zdravljenju, se učinkovitost ekstrapolira na podlagi farmakodinamskih učinkov, zahtevajo pa se tudi podatki o lokalni toksičnosti.

Pri novi pediatrični indikaciji in v primeru, ko se potek zdravljenja pri otrocih razlikuje od odraslih, pa so študije učinkovitosti neizogibne.

Farmakokinetika

S farmakokinetičnimi študijami se določi farmakokinetične parametre v ciljnih pediatričnih subpopulacijah, ustrezno farmacevtsko obliko in odmerjanje. Relativna biološka uporabnost pediatrične farmacevtske oblike se praktično izvede na odraslih, ostale farmakokinetične študije, s katerimi se določa ustrezne odmerke, pa se izvajajo na oboleli pediatrični populaciji.

Za zdravila, ki imajo pri odraslih linearno farmakokinetiko, zadoščajo za določanje odmerka enoodmerne farmakokinetične študije na pediatrični populaciji. Te podatke se lahko podpre tudi s klinično študijo po večkratnem dajanju odmerka, kjer se uporabi razpršeno vzorčenje.

Vsaka nelinearnost v absorpciji, porazdeljevanju in izločanju učinkovine pri odraslih pa zahteva pediatrične klinične študije v stacionarnem stanju.

Odmerjanje se priporoča v miligramih na kilogram telesne mase, saj odmerjanje na telesno površino predstavlja preveliko tveganje za napačno odmerjanje. Kljub temu se slednje uporablja pri učinkovinah z ozkim terapevtskim indeksom, kot so onkološka zdravila.

Velik problem farmakokinetičnih študij pri pediatrični populaciji je zbiranje vzorcev krvi. V protokolu so navedeni maksimalni volumni, ki se lahko odvzamejo v raziskovalne namene. Izraženi so v ml/kg ali kot odstotek celotnega volumna krvi. Ker so proizvajalci s količino krvnih vzorcev omejeni, se poslužujejo naslednjih pristopov:

- uporaba občutljivejših metod, ki zahtevajo manjše volumne vzorcev,
- vzorci, ki se odvzamejo za klinično namene, se hkrati uporabijo tudi v študiji,
- uporaba katetrov z namenom zmanjšanja stresne situacije bolnikov,
- uporaba populacijske farmakokinetike in razpršenega vzorčenja z namenom zmanjšanja števila vzorcev pri posameznem bolniku.

Pri dokazovanju učinkovitosti se to najenostavneje izvaja pri učinkovinah, kjer farmakodinamičen učinek korelira s krvno koncentracijo. Kjer te korelacije ni, se poslužujejo PK/PD modelov, s katerimi se določa odnos med apliciranim odmerkom, krvno koncentracijo, farmakološkim odzivom in trajanjem samega učinka.

Farmakokinetični podatki se lahko ekstrapolirajo z indikacije na indikacijo le v primeru, da bolezensko stanje in sočasno uporabljena zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko preiskovane učinkovine.

Pri samem načrtovanju farmakokinetičnih in PK/PD študij pri pediatrični populaciji je potrebno upoštevati farmakokinetične značilnosti (učinek v odvisnosti od časa in koncentracije, izločanje, aktivni presnovki, vezava na proteine, itd.), način uporabe zdravila, terapevtski indeks, populacijo, možnosti zbiranja krvnega vzorca, občutljivost analiznih metod, metode obdelave in samo uporabnost dobljenih podatkov, farmakokinetične lastnosti učinkovin s podobnim farmakokinetičnim profilom (jetrni očistek, encimi vpleteni v metabolizem ter glavne metabolne poti). Pri izbiri preiskovane populacije se lahko vključi le subpopulacijo, kjer se predvideva največje odstopanje od populacije, s katere želimo podatke nato ekstrapolirati. Lahko se v študijo vključi tudi celotna pediatrična populacija, kar se najpogosteje uporablja v praksi. Za oceno interindividualne variabilnosti med subpopulacijami mora biti število bolnikov primerljivo.

Učinkovitost

Kadar ekstrapolacija s starejše populacije ni mogoča, je potrebno načrtovati študije učinkovitosti, pri tem pa je potrebno upoštevati naslednje ICH smernice:

- E6 Dobra klinična praksa,
- E9 Statistični pristopi pri načrtovanju klinične študije,
- E10 Izbira kontrolne skupine pri načrtovanju klinične študije.

Varnost

ICH smernici, ki se nanašata na varnost:

- E2 Upravljanje s kliničnimi podatki o varnosti,
- E6 Dobra klinična praksa.

Neželjeni učinki, ki se poročajo, morajo biti posledica ustreznega odmerjanja pri ciljni pediatrični populaciji. Varnost preiskovanih zdravil se pri otrocih velikokrat razlikuje od varnosti pri odraslih, saj je organizem še nerazvit, zato se učinki odrazijo s časovnim zamikom. Predvsem pri učinkovinah, ki so namenjene kroničnemu zdravljenju, se zahtevajo dolgotrajne študije in študije preživetja, da se določi potencialen vpliv na razvoj okostja, obnašanje, spolni in imunski razvoj ter vedenjske in kognitivne sposobnosti. Te študije so že del postmarketinških študij, tj. po prihodu zdravila na trg.

1. 9. ETIKA

EMA je objavila priporočila glede izvajanja kliničnih študij na pediatrični populaciji, tj. od rojstva pa do dopolnjenega 18. leta starosti (13). Otroci niso pomanjšani odrasli, zato so nekatere študije nujno potrebne in predstavljajo napredek v pediatrični terapiji. Izvedba kliničnih študij temelji na treh etičnih principih: spoštovanje, korist in pravičnost, kjer je korist definirana kot etična obveza delati dobro in izogibati se škodljivosti zdravju, pravičnost pa kot transparentni prikaz koristi in tveganja raziskave.

Etična načela, ki so uporabljena v tem dokumentu, so v skladu s Helsinško deklaracijo (14), ki jo je oblikovalo Svetovno zdravniško združenje (WMA - *World medical association*; WMA je mednarodna organizacija, ustanovljena po drugi svetovni vojni, s sedežem v Parizu, ki skrbi za napredek na področju medicinske znanosti, izobraževanja, etike in bolnikove oskrbe), Konvencijo o otrokovih pravicah, ki jo je sprejela generalna

skupščina Združenih narodov, Listino Evropske Unije o temeljnih pravicah (2000), Splošno deklaracijo o bioetiki in človekovih pravicah (UNESCO, 2005), Splošno deklaracijo o človeškem genomu in človekovih pravicah (UNESCO, 1997), Mednarodno deklaracijo o človeških genetskih podatkih (UNESCO, 2003), Splošno deklaracijo o človekovih pravicah (1948) ter Evropsko konvencijo o človekovih pravicah in biomedicini. Prostovoljno soglasje/pristanek na klinično preskušanje je pisni dokument, opremljen z datumom in podpisom osebe, ki je sposobna dati soglasje (tj. ko dopolni 18 let), oziroma njenih staršev ali zakonitih zastopnikov. Če zadevna oseba ni sposobna pisati, lahko v izjemnih primerih, v prisotnosti vsaj ene priče, izreče ustno soglasje. Priča mora biti polnoletna in neodvisna od sponzorja študije ter raziskovalca. Podpisani se s tem zaveže, da je ustrezno seznanjen z naravo, pomenom, posledicami in tveganji kliničnega preizkušanja. Prostovoljno soglasje je dinamičen proces, ki se ne konča s pridobitvijo podpisa, in ki bi naj bil dokumentiran. Raziskovalec mora zadevno osebo oz. njenega zakonitega zastopnika obveščati o vseh novostih, ki bi potencialno lahko spremenile željo po sodelovanju v študiji.

Privolitev je definirana v Helsinški Deklaraciji, v Direktivi o kliničnih preizkušanjih 2001/20/EC pa ni eksplicitno navedena. Helsinška deklaracija določa, da mora raziskovalec, kadar je oseba nekompetentna, a hkrati zmožna izraziti svojo voljo, pridobiti njeno privolitev in jo predložiti skupaj s prostovoljnim soglasjem staršev oz. zakonitih skrbnikov. 4. člen Direktive o kliničnih preizkušanjih navaja, da se klinična študija pri otrocih izvaja le v primeru, če so izpolnjeni naslednji trije pogoji:

- če sponzor pridobi prostovoljno soglasje otrokovih staršev ali zakonitih zastopnikov, ki mora predstavljati otrokovo privolitev in se lahko razveljavi ob vsakem trenutku;
- da otrok dobi letom primerno strokovno pojasnilo glede tveganja in koristi klinične študije;
- da je morebitna eksplicitna želja otroka, da se ne vključi v klinično preskušanje oz. da prekine sodelovanje, obravnavana s strani glavnega raziskovalca.

Ovrednotenje otrokove privolitve ni odvisno le od starosti, ampak tudi od stopnje razvitosti ter preteklih bolezenskih stanj.

Uporaba kontrolnih skupin pri pediatričnih študijah, vključno s placebom, mora biti primerna preiskovanemu zdravstvenemu stanju in podprta z znanstvenimi dejstvi. Placebo pri otrocih je bolj omejen kot pri odraslih, še posebej pri zdravljenju življenje ogrožujočih

bolezni. Njegova uporaba je primerna v primerih, kadar nam primanjkuje podatkov o učinkovitosti zdravila, oziroma je placebo učinek variabilen (npr. pri bolečini in senenem nahodu); pri "run in periodah", s katerimi se izloči bolnike, ki ravnajo neskladno s protokolom, in izniči morebitna predhodna terapija bolnikov, ki bi potencialno lahko vplivala na rezultate; za zmanjšanje izpostavljenosti in v izogib ireverzibilnim neželenim učinkom, ki morajo biti posebej definirani v protokolu posamezne študije kot "rescue and escape procedures". Primerjalna terapija se uporablja, kadar za bolezensko stanje ne obstaja standardna terapija in je preiskovano zdravilo prvo, ki bi lahko spremenilo potek bolezni, oz. kadar je učinkovitost standardne terapije vprašljiva in jo spremlja visoka pogostnost neželenih učinkov. Ustreznejši podatki o razmerju koristi in tveganja se pridobijo v študijah, kjer se uporabi aktivno kontrolno skupino, kar pomeni, da se testirano zdravilo primerja z že uveljavljeno učinkovino. Problem se pojavi, ker je ponavadi ta učinkovina uveljavljena le pri odrasli populaciji ali pa sploh nima dovoljenja za promet. Za te študije bi bilo primerno, da se z novim zdravilom doseže boljše varnost in učinkovitost pri samem zdravljenju. Take študije imenujemo superiorne klinične študije. Dostikrat pa se z novim zdravilom dokazuje le ekvivalentnost s primerjanim zdravilom. Vsa ta problematična področja so predmet dela Komisije za medicinsko etiko, ki je neodvisen organ. Sestavljajo ga zdravstveni delavci ter nemedicinski člani. Odgovoren je za varstvo pravic, varnost in dobrobit preizkušancev.

Študija mora biti načrtovana tako, da je pediatrična populacija deležna minimalne bolečine, stresa in strahu. Otroci se morajo v okolju predvsem dobro počutiti, če je le mogoče, se jim omogoči stalen stik s starši. Problematično je predvsem jemanje krvnih vzorcev, zato se poslužujejo centralno venskih katetrov, topikalne anestezije in populacijske farmakokinetike, kjer s pristopom razpršenega vzorčenja zmanjšajo število krvnih vzorcev pri posameznem bolniku.

Ocena tveganja

Tveganje je definirano kot potencialna verjetnost za realne ali teoretične in škodljive posledice kliničnega preskušanja, ki so lahko fizične, psihične ali socialne, časovno gledano pa takojšnje ali zakasnjene. V povzetku je potrebno zajeti tveganje testiranega zdravila, aktivne kontrole in v nekaterih primerih tveganje bolezni. Ocena tveganja je torej odvisna od mnogih dejavnikov (učinkovina, farmacevtska oblika, časovni pričetek študije,

invazivnost metod), ki morajo biti navedeni v protokolu študije. Tveganje je potrebno zasledovati do zaključka študije, saj ne gre za statičen proces. Definirati je potrebno dogodke, ki povzročijo zaustavitev celotnega procesa. Ti so največkrat povezani z varnostnim profilom in nekomplianco. Nadzor nad tveganjem naj bi imela ekspertna skupina (DSMB - *Data and Safety Monitoring Board*), ki ni pod vplivom sponzorjev in raziskovalcev in katere člani bi bili tudi eksperti s področja pediatrije. Sponzorji bi morali v primeru dolgoročnih študij etični komisiji podajati letna varnostna poročila, v katerih bi vsakič znova ocenili stopnjo tveganja.

Določanje koristi

Korist je definirana kot napredek v zdravljenju, preventivi ali diagnozi za posameznika ali pediatrično skupino. Tako se lahko nanaša na izboljššan profil varnosti in učinkovitosti oz. doprinese bolniku prijaznejši način odmerjanja, ustrenejši odmerni interval ter pripomore k zmanjšanju napak pri odmerjanju z ustrezno farmacevtsko obliko.

Razmerje koristi in tveganja

To razmerje je osnova za odobritev klinične študije s strani etične komisije. Sponzor predloži podatke o tveganju, etična komisija pa nato poda oceno. Razmerje med tveganjem in koristjo se primerja z resnostjo obravnavanega bolezenskega stanja in obstoječim alternativnim zdravljenjem. Primeri, ko dosežemo ravnovesje med koristjo in tveganjem:

- tveganje je v primerjavi s koristjo za posameznike ali skupine minimalno,
- tveganje je v primerjavi s koristjo za posameznike ali skupine primerljivo razmerju, ki ga dosežemo z alternativnim zdravljenjem,
- tveganje je v primerjavi s koristjo za posameznike večje, vendar ima boljše razmerje med tveganjem in koristjo v primerjavi z obstoječim zdravljenjem.

Etična komisija preverja tudi način jemanja vzorcev za oceno kliničnega preskušanja. V protokolu se določi količina in časovna razporeditev odvzema krvnih vzorcev. Zaželeno je, da se pri farmakokinetičnih študijah uporabljajo alternativne metode jemanja vzorcev (urin, slina). Smernice določajo, da izguba krvi v 4 tednih ne bi smela preseči 3 % skupnega volumna krvi (2,4 ml krvi/kg telesne mase) in enkratni odvzem krvi ne 1 %. Skupni volumen krvi je ocenjen 80-90 ml/kg telesne mase.

Izjemoma se izvajajo klinične študije na zdravi pediatrični populaciji, kadar se izvajajo:

- študije sprejemljivosti farmacevtskih oblik in prekrivanja neprijetnega okusa,
 - študije imunogenosti cepiv, vendar mora biti predvidena korist preizkušane populacije,
 - študije intermitentnih bolezni, saj so tudi v stadiju remisije odzivni na terapijo,
- vendar se v te vključi najstarejšo možno pediatrično subpopulacijo.

2. NAMEN DELA

Pediatrična uredba v svojem 42. členu obvezuje vse države članice EU, da zberejo razpoložljive podatke o vseh obstoječih uporabah zdravil pri pediatrični populaciji in jih do 26. januarja 2009 posredujejo EMEA. PDCO je pripravil smernice glede podatkov, ki jih je potrebno zbrati in oblike, v kateri jih je bilo potrebno posredovati. Na podlagi posredovanih informacij se bo oblikoval seznam terapevtskih potreb, ki bo služil:

- farmacevtskim družbam pri poslovnem razvoju;
- PDCO pri presoji PIP, opustitev in odlogov;
- zdravnikom kot informacijski medij pri predpisovanju zdravil pediatrični populaciji.

V Sloveniji študija o uporabi zdravil pri pediatrični populaciji še ni bila opravljena, medtem ko so nekatere evropske države objavile vrsto člankov o uporabi zdravil pri pediatrični populaciji, in sicer na vseh treh ravneh zdravstvene dejavnosti. Prav tako v Sloveniji ne obstaja noben zbornik ali baza podatkov, od koder bi lahko črpali pediatrično doktrino. Tako je bila sprejeta odločitev, da se zgledujemo po francoski enodnevni presečni študiji (15), ki je bila opravljena v 95 ambulantah primarne zdravstvene dejavnosti. Ambulante so zbrale podatke o vseh pediatričnih bolnikih, ki so bili obravnavani na dan študije, in njim predpisanih zdravilih, ki so jih nato posredovali v zbirni center, kjer je potekala obdelava podatkov.

Naša presečna študija za razliko od francoske zajema vse tri ravni zdravstvene dejavnosti. Po Zakonu o zdravstveni dejavnosti se zdravstvena dejavnost opravlja na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Zdravstvena dejavnost na primarni ravni obsega osnovno zdravstveno dejavnost in lekarniško dejavnost. Zdravstvena dejavnost na sekundarni ravni obsega specialistično ambulantno in bolnišnično dejavnost, medtem ko zdravstvena dejavnost na terciarni ravni obsega opravljanje dejavnosti klinik in inštitutov ter drugih pooblaščenih zdravstvenih zavodov. Z enodnevnim presekom statistično reprezentativnih podatkov ne moremo doseči že zaradi dejstva, da so nekatera bolezenska stanja pogojena z letnim časom, s tem pa tudi uporaba zdravil. Podatke o predpisanih zdravilih bomo primerjali z odobrenimi v informacijah o zdravilih (povzetek glavnih značilnosti zdravila) ter določili odstotke uporabe zdravil v skladu z dovoljenjem za promet, zdravil, katerih

uporaba odstopa od odobrenega dovoljenja za promet, zdravil, ki dovoljenja za promet v RS niso pridobila, ter zdravil, ki se interventno uvozijo ali pa so na seznamu nujno potrebnih zdravil. Rezultati bodo primerjani s stanjem predpisovanja zdravil pediatrični populaciji v ostalih evropskih državah, ki so te študije že opravile. Sestavili bomo tudi seznam učinkovin, za katere ni dokazane ustrezne varnosti in učinkovitosti za uporabo pri pediatrični populaciji, in ga primerjali z obstoječim seznamom pediatričnih potreb, ki ga je EMEA objavila na svoji spletni strani (16). Učinkovine je razdelila po subspecialnih enotah, opredelila njihove odobrene indikacije, odmerke in pogostnost odmerjanja, farmacevtske oblike ter indikacije, za katere bi bilo potrebno varnost in učinkovitost še dokazati, ter potrebe po ustreznih farmacevtskih oblikah.

3. MATERIALI IN METODE

Izvedli smo enodnevno časovno presečno študijo na vseh treh ravneh zdravstvene dejavnosti. V študijo so bile vključene naslednje ustanove:

Terciarna zdravstvena dejavnost, ki zajema dejavnost klinik, kliničnih inštitutov ali kliničnih oddelkov

1. Pediatrična klinika, UKCL, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, subspecialne enote:
 - Služba za alergologijo in revmatske bolezni
 - Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni
 - Služba za gastroenterologijo
 - Služba za hematologijo in onkologijo
 - Služba za kardiologijo
 - Klinični oddelek za nefrologijo
 - Služba za neonatologijo
 - Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
 - Služba za pedopsihiatrijo
 - Služba za pulmologijo
2. Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Enota za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov (EINTN)
3. Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Zaloška cesta 2
4. Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
5. Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pediatrijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, enota za intenzivno nego in terapijo otrok

Sekundarna zdravstvena dejavnost, ki zajema specialistične ambulante in bolnišnično dejavnost

1. Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, SI-9000 Murska Sobota, Slovenija
2. Javni zavod Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje
3. Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

4. Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pediatrijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Primarne zdravstvene dejavnosti, ki zajema osnovno zdravstveno dejavnosti in lekarniško dejavnost

1. Zdravstveni dom Ljubljana Bežigrad, Kržičeva ulica 10

Podatke smo zbirali s pomočjo lečečega zdravnika na osnovi vprašalnika (Priloga) s temperaturnih listov in kartotek. Vsako zdravilo, ki je bilo predpisano, je bilo dokumentirano na svojem vprašalniku. Popisali smo vsa zdravila, ki so bila na dan obiska predpisana pediatričnim bolnikom, z izjemo raztopin za perfuzijo, krvnih nadomestkov in kisika. Osnovni podatki, ki smo jih najprej zabeležili, so bili zaporedna številka vprašalnika ter kraj in čas študije. Sledili so osnovni osebni podatki, ki smo jih potrebovali pri kasnejši obdelavi podatkov, kot so starost bolnika, spol ter telesna masa in višina. Pediatrično populacijo smo razdelili v subpopulacije po ICH klasifikaciji na:

- nedonošenčke
- novorojenčke (0-27 dni)
- dojenčke (28 dni – 23 mesecev)
- otroke (2-11 let)
- mladostnike (12-18 let)

Glede na to, da študija vključuje zbiranje osebnih (katerikoli podatek, ki se nanaša na posameznika, ne glede na obliko, v kateri je izražen) in občutljivih osebnih podatkov (zdravstveno stanje bolnika), smo pri svojem delu ravnali v skladu z Zakonom o varstvu osebnih podatkov (Uradni list RS, št. 94/07; v nadaljnjem besedilu ZVOP-1). Ta v šesti točki 12. člena navaja, da se občutljivi osebni podatki lahko obdelujejo, če jih za namene zdravstvenega varstva prebivalcev in posameznikov ter vodenja ali opravljanja zdravstvenih služb, obdelujejo zdravstveni delavci in zdravstveni sodelavci v skladu z ustreznim zakonom. Primerno zakonsko podlago v našem primeru predstavlja Pediatrična uredba.

Lečeči zdravnik nam je pojasnil diagnozo vsakega pediatričnega bolnika, predpisano terapijo in terapevtske indikacije. Zabeležili smo naslednje podatke o terapiji:

- lastniško ime zdravila,
- INN ime,
- namen terapije – ali gre za zdravljenje, terapijo ali diagnozo,
- enkratni odmerek zdravila,
- odmerni interval,
- dejansko aplicirana farmacevtska oblika,
- način uporabe zdravila,
- testiranje funkcijskih sposobnosti organov (renalni očistek, jetrni testi, drugi specifični testi),
- merjenje krvnih koncentracij učinkovine, kjer je to zahtevano.

Vsakemu zdravilu smo nato določili status:

1. zdravilo ima dovoljenje za promet v RS po:
 - nacionalnem postopku (NP),
 - postopku z medsebojnim priznavanjem (MRP),
 - decentraliziranem postopku (DCP),
 - centraliziranem postopku (CP).
2. zdravilo ni pridobilo dovoljenja za promet v RS:
 - magistralni pripravek za uporabo v humani medicini - je zdravilo, ki ga izdelajo v lekarni po receptu za določenega uporabnika;
 - galenski izdelek za uporabo v humani medicini - je zdravilo, ki ga pripravijo v galenskem laboratoriju lekarne v skladu z veljavnimi farmakopejami in je namenjen za izdajo na drobno v zadevni lekarni;
 - interventno uvoženo zdravilo - je zdravilo, ki se v nujnih primerih posamičnega zdravljenja na predlog pravne osebe, ki opravlja terciarno zdravstveno dejavnost, lahko uvozi v RS na podlagi dovoljenja za uvoz, ki ga izda JAZMP;
 - nujno potrebna zdravila - seznam z nelastniškimi imeni učinkovin (INN) odobri pristojni minister za zdravila, ki nimajo dovoljenja za promet, vendar so po mnenju medicinske stroke nujna za izvajanje zdravstvenega varstva. Lahko se izdajajo tudi v lekarnah, v kolikor ni določeno drugače. Veljavni seznam nujno potrebnih zdravil za uporabo v humani medicini je objavljen v Uradnem listu RS, št. 77/08 (17).

Za vsako zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet v RS, smo nato v:

- bazi podatkov o zdravilih v RS (18) in
- evropski bazi podatkov (19)

našli ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila (SmPC), v katerih smo se osredotočili na poglavja:

- 4.1 Terapevtske indikacije – ali je indikacija, za katero je zadevno zdravilo predpisano, navedena v tem poglavju;
- 4.2 Odmerjanje in način uporabe – ali je za obravnavanega pediatričnega bolnika navedeno ustrezno odmerjanje;
- 4.3 Kontraindikacije – ali je zdravilo pri obravnavanem bolniku kontraindicirano;
- 4.4 Posebna opozorila in varnostni ukrepi glede pomožnih snovi.

Iz teh podatkov smo določili, ali je bilo zdravilo predpisano v skladu z

1. odobreno indikacijo:
 - indikacija v poglavju 4.1. SmPC-ja ni navedena,
 - indikacija je odobrena le za uporabo pri odraslih,
 - indikacija je odobrena pri starejši pediatrični populaciji,
2. odmerjanjem,
3. odobreno farmacevtsko obliko – zaradi neprimernih farmacevtskih oblik za pediatrično uporabo, je potrebna modifikacija v ustrezne oblike ter jakosti,
4. načinom uporabe,
5. pogostnostjo odmerjanja,
6. nekatera zdravila so odstopala v več parametrih, kar smo zavedli kot kombinacije.

V SmPC smo zasledili, da ni poenotenega navajanja podatkov o uporabi zdravil pri otrocih. Nekateri proizvajalci manjkajoče podatke o varnosti in učinkovitosti uporabe pri pediatrični populaciji izpostavljajo in navajajo, da uporaba ni primerna, medtem ko ostali uporabe pri otrocih sploh ne omenjajo.

V primeru, da pri obravnavanem bolniku zdravilo ni imelo odobrene indikacije za uporabo, obravnave podatkov po točkah 2, 3, 4 in 5 nismo izvajali.

Nepopolno izpolnjene vprašalnike smo pri obdelavi podatkov izločili iz študije (<1 %).

Pri analizi posameznega zdravila smo podatke zbirali v Excelovi tabeli, ki je bila tudi orodje za nadaljnjo deskriptivno statistično obdelavo podatkov.

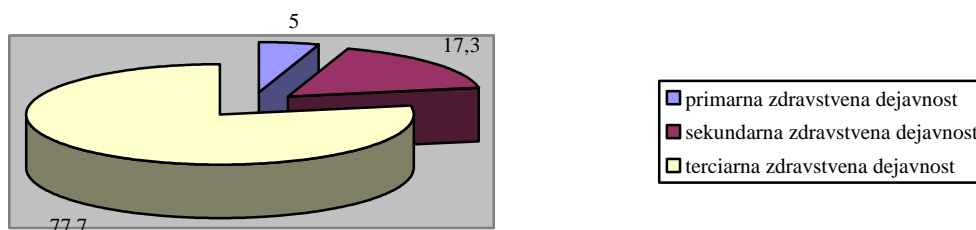
4. REZULTATI

4.1. CELOSTNA ANALIZA

Na vseh treh ravneh zdravstvene dejavnosti je bilo skupaj predpisanih 578 zdravil 208 pediatričnim bolnikom, od tega 122 (58,7 %) moškega spola ter 86 (41,3 %) ženskega spola. Po ICH klasifikaciji je razdelitev naslednja:

- nedonošenčki 28 (13,5 %),
- novorojenčki 20 (9,6 %),
- dojenčki 42 (20,2 %),
- otroci 84 (40,4 %),
- mladostniki 33 (15,9 %).

Graf 1 v nadaljevanju prikazuje delež zdravil, predpisanih na posamezni ravni zdravstvene dejavnosti v izvedeni študiji.



Graf 1: Deleži zdravil na posamezni ravni zdravstvene dejavnosti

Preglednica II: Deleži predpisanih zdravil, razvrščenih po ATC klasifikaciji

ATC klasifikacija – 1. nivo	Delež (%)
A - Zdravila za bolezni prebavil in presnove	24,7
B - Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	7,4
C - Zdravila za bolezni srca in ožilja	5,7
D - Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	1,4
G - Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	0,2
H - Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov	2,7
J - Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	19,6
L - Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	1,7
M - Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	2,8
N - Zdravila z delovanjem na živčevje	18,2

P - Antiparazitiki, insekticidi in repelenti	0,2
R - Zdravila za boleznih dihal	11,1
S - Zdravila za boleznih čutil	3,8
V - Razna zdravila	0,5

Najpogosteje so bila predpisana zdravila za boleznih prebavil in presnove, zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij ter zdravila z delovanjem na živčevje. Vrstni red bi bil najverjetneje drugačen, če bi študijo izvajali v zimskem letnem času, ko je pogostnost respiratornih okužb največja, posledično pa tudi poraba zdravil za sistemsko zdravljenje okužb.

Od 578 zdravil, kolikor jih je bilo uporabljenih pri celotni pediatrični populaciji, jih je bilo 36 % predpisanih v skladu z dovoljenjem za promet. 16,4 % predpisanih zdravil v RS ni pridobilo dovoljenja za promet, medtem ko uporaba 47,6 % zdravil ne ustreza navedbam poglavij 4.1. Terapevtske indikacije ter 4.2. Odmerjanje in način uporabe povzeta glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Med zdravili brez dovoljenja za promet so bili:

- Magistralni pripravki - kadar zdravilo na trgu ni dosegljivo ali je dosegljivo v neprimernih farmacevtskih oblikah ali jakosti, ga pripravijo v lekarni oz. bolnišnični lekarni. V izvedeni študiji so bili uporabljeni peroralni praški vitamina E, ki se dodaja nedonošenčkom za preprečevanje hipovitaminoze, peroralni praški kofeina in teofilina pri respiratornem distresnem sindromu (bolezen hialinih membran) ter peroralni praški kloralhidrata za sedacijo pediatričnih bolnikov. V vseh primerih se uporabljajo čiste učinkovine in ne gre za modifikacijo že obstoječih farmacevtskih oblik.
- Interventni uvoz naj bi bil primarno namenjen za uvoz zdravil na podlagi zahteve lečečega zdravnika klinike oziroma inštituta na njegovo osebno odgovornost za potrebe posameznega bolnika. Kot vse majhne države članice EU se tudi RS srečuje s problemom dostopnosti zdravil. Veliko zdravil, ki so pridobila DzP na slovenskem trgu, je bilo zaradi premajhnega tržnega deleža ukinjenih. Imetnik DzP mora v skladu z določbami zakona pred ukinitvijo zdravila obvestiti JAZMP, še posebej, če je njegovo zdravilo edina terapevtska možnost na tržišču. Glede na potrebe klinične stroke se takšno zdravilo uvrsti na seznam nujno potrebnih zdravil, ki ga odobri minister za zdravje. Sekundarna zdravstvena dejavnost pa možnosti pridobitve dovoljenja za uvoz zdravila nima, zaradi česar lahko

govorimo o pojavu diskriminacije. Naslednja sporna točka interventnega uvoza so informacije o zdravilu, ki niso nikjer javno dostopne, saj predlagatelj teh dokumentov ni dolžan predložiti JAZMP. Največkrat se morajo zdravstveni delavci zadovoljiti z navodilom za uporabo v tujem jeziku.

- Nujno potrebna zdravila predstavljajo 2,9 % vseh predpisanih zdravil. Nujno potrebna zdravila so tista, ki so na podlagi zadnjih dognanj v biomedicinskih znanostih in strokah ter sistemskih opredelitev v okviru nacionalnih zdravstvenih prioritet nujno potrebna za izvajanje zdravstvenega varstva. Največkrat uporabljena učinkovina je bil fenobarbiton, ki se v nižjih odmerkih uporablja za preventivo epileptičnih napadov, v višjih odmerkih pa za sedacijo.
- Zdravila, ki jim je poteklo DzP predstavljajo 2,4 % vseh predpisanih zdravil. Velik delež predstavlja ampicilin (Penbritin), ki bo uvrščen na seznam nujno potrebnih zdravil.

Zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet, vendar za uporabljeno indikacijo nimajo izvedene klinične študije na pediatrični subpopulaciji:

1. Indikacija ni navedena v poglavju 4.1. Terapevtske indikacije

- amoksicilin, klavulanska kislina – indikacija provokacijski test na penicilin,
- ciprofloksacin – vnetje zunanjšega ušesa (otitis externa),
- cisplatin – osteogeni sarkom; odobrena indikacija je tumor testisov; potreba po vplivu cisplatina na vse odzivne tumorje in kjer se izkaže kot potencialno učinkovito zdravilo, se izvedejo še študije varnosti in učinkovitosti,
- deksametazon, neomicin, polimiksin – rinitis ter vnetje srednjega ušesa (otitis media),
- dornaza alfa (rekombinantna) – nekrotizantna pljučnica,
- enalapril – proteinurija – ta indikacija je odobrena v Avstriji, vendar le za otroke s telesno maso nad 20 kg,
- epoetin alfa – preprečevanje anemije pri nedonošenčkih; ta indikacija je odobrena za epoetin beta,
- fenoterol, ipratropijev bromid – bronhiolitis, bronhopnevmonija,

- fentanil – analgezija, raztopina za injiciranje je odobrena le za indikacijo anestezija,
- flutikazon – bolezen hialinih membran ter bronhopulmonalna displazija,
- fozinopril – nefrotski sindrom,
- holekalciferol – imperfektna osteogeneza – lomljive kosti,
- kalcijev karbonat – osteopenija, osteoporoza, Chronova bolezen, osteodistrofija,
- kalcitriol – kortikosteroidna osteopenija,
- levodopa/karbidopa – mišična distrofija,
- metilprednizolon – akutni bronhiolitis,
- mometazon – vnetje srednjega ušesa,
- nitrazepam – sedacija,
- olanzapin – depresivne motnje, nervozna anoreksija,
- omeprazol – preprečevanje ulkusa zaradi terapije z NSAID,
- pamidronska kislina – sekundarna osteoporoza, imperfektna osteogeneza,
- pravastatin – hiperlipidemija, kot posledica hipoproteinemije, v sklopu nefrotskega sindroma
- promazin – psihomotorična retardiranost,
- ranitidin – preprečevanje ulkusa zaradi kortikosteroidne terapije,
- salbutamol – akutni bronhiolitis, respiratorni infekt in bronhopulmonalna displazija, ki je tudi navedena na EMEA seznamu
- sildenafil – pljučna hipertenzija – indikacija je odobrena za zdravilo Revatio, vendar je varnost in učinkovitost dokazana le za odrasle,
- spironolakton – standardna terapija po koarktaciji aorte,
- tobramicin – otalgija,
- tropisetron – preprečevanje slabosti po obsevanju,
- ursodeoksiholna kislina – cistična fibroza,
- valprojska kislina – spinalna mišična atrofija.

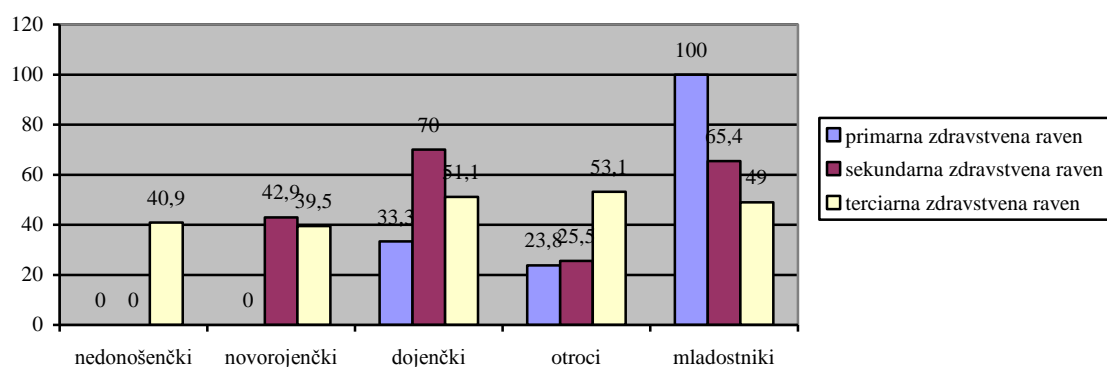
2. Varnost in učinkovitost je za terapevtske indikacije dokazana le pri odraslih

- acetilsalicilna kislina – stanje po možganskem infarku, preprečevanje arterijske tromboze,
 - adrenalin – angioedem,
 - amiodaron – aritmije,
 - amlodipin – hipertenzija,
 - dalteparin – zdravljenje in preprečevanje globoke venske tromboze,
 - dobutamin – kardiogeni šok – indikacija že odobrena v Španiji in Nemčiji,
 - dopamin – kardiogeni šok,
 - enalapril – hipertenzija in odpoved srca,
 - escitalopram – depresivne motnje,
 - hidrokortiazid – edemi,
 - kalijev citrat, kalijev hidrogenkarbonat, citronska kislina – kronična ledvična odpoved,
 - ketoprofen – analgezija, indikacija je odobrena na Finskem, za otroke s telesno maso nad 20 kg,
 - klotrimazol – lokalna glivična okužba,
 - levobupivakain – lokalna anestezija,
 - metilprednizolon – Chronova bolezen,
 - mikofenolna kislina – imunosupresija po transplantaciji ledvice,
 - natrijev hidrogenkarbonat – kronična ledvična odpoved,
 - omeprazol – preprečevanje stresnega gastritisa, ulkusa,
 - pantoprazol - preprečevanje stresnega gastritisa, ulkusa,
 - ranitidin – ezofagitis, želodčne in duodenalne ulceracije,
 - risperidon – obsesivno kompulzivne motnje,
 - rituksimab – NeHodgkinov limfom,
 - varfarin – preprečevanje in zdravljenje tromboze,
 - verapamil – aritmije,
 - zolpidem – motnje spanja.
3. Varnost in učinkovitost zdravila za terapevtsko indikacijo dokazani pri starejši pediatrični populaciji
- amfotericin – sepsa,

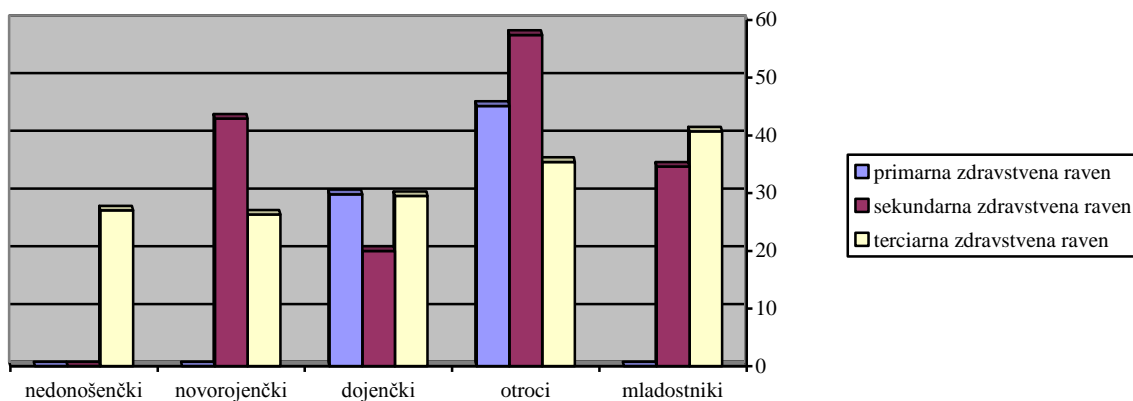
- aminofilin – respiratorni distresni sindrom,
- diklofenak – analgezija,
- epoetin beta – kronična ledvična odpoved,
- flukonazol – sistemska kandidoza,
- gabapentin – epilepsija,
- ibuprofen –migratorni artritis,
- dekstriferon – preprečevanje anemije,
- levetiracetam – epilepsija,
- mikonazol – soor v ustih,
- morfin – analgezija,
- natrijev metamizolat – povišana telesna temperatura,
- okskarbamazepin – parcialna epilepsija,
- pimekrolimus - atopični dermatitis.

Preglednica III: Analiza podatkov predpisanih zdravil na vseh ravneh zdravstvene dejavnosti

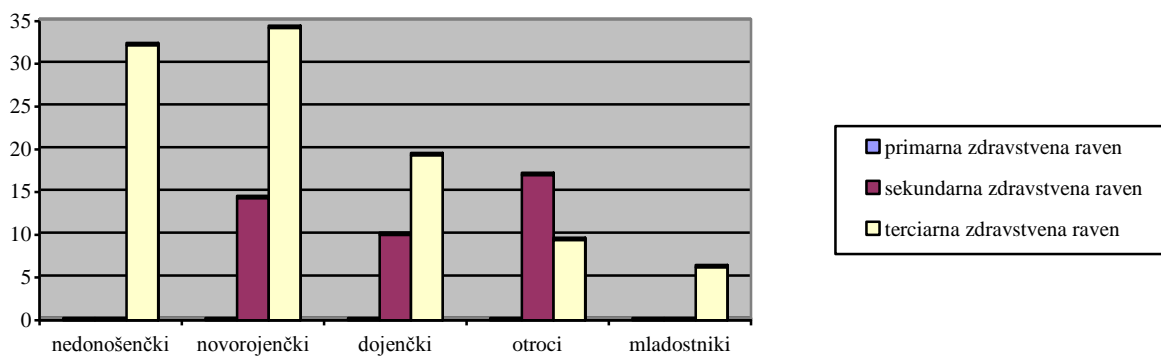
	Nedono- šenčki	Novorojenčki	Dojenčki	Otroci	Mladostniki	Vsi bolniki
Število bolnikov, n	28	20	42	84	33	208
Število predpisanih zdravil, n (%)	115 (100)	45 (100)	114 (100)	195 (100)	109 (100)	578 (100)
Zdravila predpisana v skladu z dovoljenjem za promet, n (%)	31 (27)	13 (28,9)	34 (29,8)	88 (45,1)	42 (38,5)	208 (36)
Zdravila brez dovoljenja za promet, n (%)	37 (32,2)	14 (31,1)	19 (16,7)	20 (10,3)	5 (4,6)	95 (16,4)
Interventni uvoz, n (%)	1 (0,9)	2 (4,4)	5 (4,4)	11 (5,6)	3 (2,8)	22 (3,8)
Galenski izdelek	2 (1,7)	2 (4,4)	0 (0)	3 (1,5)	0 (0)	7 (1,2)
Magistralni pripravek	26 (22,6)	1 (2,2)	6 (5,3)	1 (0,5)	1 (0,9)	35 (6,1)
Nujno potrebno zdravilo	3 (2,6)	2 (4,4)	7 (6,1)	5 (2,6)	0 (0)	17 (2,9)
Zdravilu poteklo DzP	5 (4,3)	7(15,6)	1(0,9)	0 (0)	1 (0,9)	14 (2,4)
Off label uporaba, n (%)	47 (40,9)	18 (40,0)	61 (53,5)	87 (44,6)	62 (56,9)	275 (47,6)
Indikacija ni navedena v poglavju 4.1, n (%)	4 (3,5)	4 (8,9)	18 (15,8)	26 (13,3)	14 (12,8)	66 (11,4)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1, Varnost in učinkovitost dokazani le pri odraslih, n (%)	1 (0,9)	3 (6,7)	9 (7,9)	17 (8,7)	28 (25,7)	58 (10,0)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1, Varnost in učinkovitost dokazani le pri starejših starostnih skupinah, n (%)	25 (21,7)	2 (4,4)	14 (12,3)	4 (2,1)	0 (0)	45 (7,8)
Odmerek, n (%)	3(2,6)	2 (4,4)	6 (5,3)	23 (11,8)	12 (11,0)	46 (8,0)
Pogostnost odmerjanja, n (%)	4 (3,5)	3 (6,7)	5 (4,4)	9 (4,6)	4 (3,7)	25 (4,3)
Farmacevtska oblika, n (%)	1 (0,9)	1 (2,2)	2 (1,8)	3 (1,5)	1 (0,9)	8 (1,4)
Način uporabe, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
Kombinacije, n (%)	9 (7,8)	3 (6,7)	6 (5,3)	5 (2,6)	3 (2,8)	26 (4,5)



Graf 2: Primerjava uporabe zdravil izven odobrenega dovoljenja za promet ("off label" uporaba) med pediatričnimi subpopulacijami



Graf 3: Primerjava uporabe zdravil v skladu z odobrenim dovoljenjem za promet med pediatričnimi subpopulacijami



Graf 4: Primerjava odstotkov zdravil brez dovoljenja za promet med pediatričnimi subpopulacijami

4.2. PRIMARNA RAVEN ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI

V Zdravstvenem domu Ljubljana Bežigrad je bila v študijo vključena ena ambulanta, kjer je bilo obravnavanih 23 bolnikov (15 moškega in 7 ženskega spola), od tega 5 dojenčkov, 17 otrok in 1 mladostnik. Bolnikov, ki terapije niso prejeli, nismo beležili. Predpisanih je bilo 29 zdravil, 9 bolnikov je prejelo eno ali dve zdravili, ki nista bili predpisani v skladu z dovoljenjem za promet. 69 % zdravil je bilo predpisanih v skladu z dovoljenjem za promet, 31 % pa ni sledilo odobrenim indikacijam in odmerjanju, navedenim v SmPC. V 13,8 % je bil razlog 'off label' uporabe odmerka, v 6,9 % pa je šlo za kombinacije odstopanj. 6,9 % zdravil je bilo predpisano za indikacije, pri katerih je varnost in učinkovitost dokazana le za odrasle, eno zdravilo pa je bilo predpisano za indikacijo, ki ni navedena v poglavju 4.1 Terapevtske indikacije.

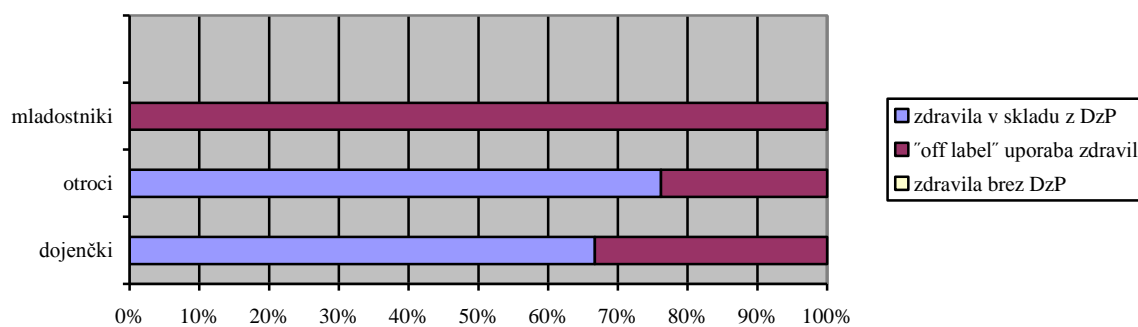
Preglednica IV: Predpisana zdravila glede na ATC klasifikacijo

ATC klasifikacija – 2. nivo	Število predpisanih zdravil (%)	Delež (%) zdravil, ki niso predpisana v skladu z DzP
A01 - Zdravila v zobozdravstvu	1 (3,5)	0
D01 - Antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni	1 (3,5)	100
D07 - Kortikosteroidi - Dermatiki	1 (3,5)	0
J01 - Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij	12 (41,4)	16,7
N02 - Analgetiki	4 (13,8)	0
R03 - Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni	2 (6,9)	100
R06 - Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje	3 (10,3)	33,3
S01 - Zdravila za očne bolezni	5 (17,2)	40

Preglednica V: Analiza zdravil na primarni zdravstveni ravni

	Nedono- šenčki	Novorojen- čki	Dojenčki	Otroci	Mladost- niki	Vsi bolniki
Število bolnikov, n	0	0	5	17	1	23
Število predpisanih zdravil, n (%)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	21 (100)	2 (100)	29 (100)
Zdravila predpisana v skladu z dovoljenjem za promet, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (66,7)	16 (76,8)	0 (0)	20 (69)
Zdravila brez dovoljenja za promet, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Interventni uvoz, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Galenski izdelek, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Magistralni pripravek, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nujno potrebno zdravilo, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zdravilu poteklo DzP, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Off label uporaba, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	5 (23,8)	2 (100)	9 (31,0)
Indikacija ni navedena v poglavju 4.1, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	1 (3,4)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1, varnost in učinkovitost dokazani le pri odraslih, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	1 (4,8)	0 (0)	2 (6,9)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1, varnost in učinkovitost dokazani le pri starejših starostnih skupinah, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Odmerek, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (14,3)	1 (50)	4 (13,8)
Pogostnost odmerjanja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Farmaceutvska oblika, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Način uporabe, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kombinacije, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	1 (50)	2 (6,9)

Grafični prikaz uporabe zdravil med pediatričnimi bolniki na primarni ravni zdravstvene dejavnosti



Graf 4: Primerjava deležev uporabe zdravil med pediatričnimi subpopulacijami na primarni ravni zdravstvene dejavnosti

4.3. SEKUNDARNA RAVEN ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI

Sekundarna raven zdravstvene dejavnosti študije vključuje Splošne bolnišnice Jesenice, Celje, Murska Sobota in Maribor (razen oddelka za intenzivno nego, ki smo ga obravnavali kot terciarno raven zdravstvene dejavnosti).

Splošna bolnišnica Jesenice

Obravnavanih je bilo 8 pediatričnih bolnikov (5 ženskega in 3 moškega spola; 2 dojenčka, 5 otrok, 1 mladostnik), katerim je bilo predpisanih skupno 22 zdravil. 5 bolnikov je prejelo zdravilo, ki ni bilo predpisano v skladu z DzP, 3 pa so bili na terapiji z zdravili, ki v RS nimajo dovoljenja za promet. Pri analizi smo ugotovili, da:

- je bilo 45,5 % vseh zdravil predpisanih v skladu z DzP,
- je odstotek uporabe zdravil, ki odstopa od odobrenih indikacij in odmerjanja, 22,7 %,
- 31,8 % predpisanih zdravil ni pridobilo DzP v RS.

Splošna bolnišnica Celje

Na dan presečne študije je terapijo prejemale 6 bolnikov (2 ženskega in 4 moškega spola; 2 dojenčka, 4 otroci), katerim je bilo predpisanih 13 zdravil. Po obdelavi podatkov smo prišli do naslednjih rezultatov:

- 53,8 odstotkov zdravil je bilo predpisanih v skladu z dovoljenjem za promet,
- 46,2% zdravil je odstopalo od odobrene uporabe,
- zdravil, ki nimajo DZP v RS, ta dan ni bilo predpisanih.

Univerzitetni klinični center Maribor

Zajeli smo splošni pediatrični oddelek ter kirurgijo, kjer je bilo hospitaliziranih 21 bolnikov (11 ženskega in 10 moškega spola; 1 novorojenček, 4 dojenčki, 10 otrok, 6 mladostnikov) in predpisanih 47 zdravil, od tega:

- 48,9 % v skladu z DzP,
- 48,9 %, ki so odstopala od odobrenega DzP,
- 2,2 % zdravil brez DzP v RS.

Splošna bolnišnica Murska Sobota

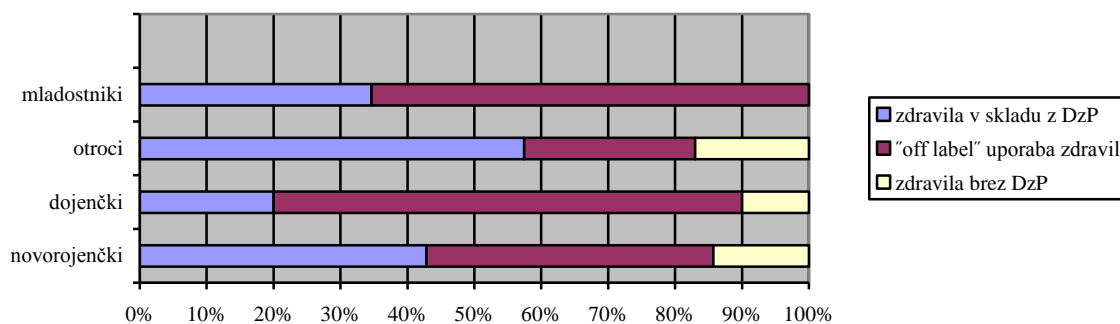
Obravnanih je bilo 7 bolnikov (4 ženskega in 3 moškega spola; 2 novorojenčka, 3 dojenčki, 2 mladostnika), katerim je bilo skupaj predpisanih 18 zdravil, od tega:

- 16,7 % v skladu z DzP,
- 66,7 % zdravil, ki so odstopala od odobrene uporabe,
- 16,7 % zdravil ni pridobilo DzP v RS.

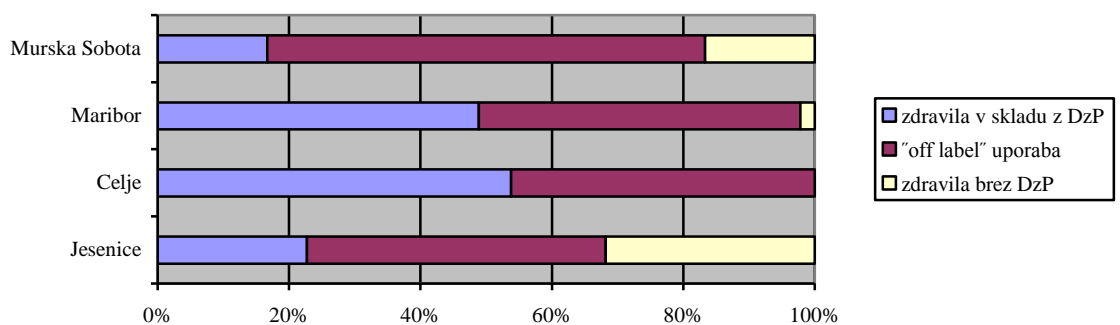
Preglednica VI: Analiza zdravil na sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti

	Nedono- šenčki	Novorojen- čki	Dojenčki	Otroci	Mladost- niki	Vsi bolniki
Število bolnikov, n	0	3	11	19	9	42
Število predpisanih zdravil, n (%)	0 (0)	7 (100)	20 (100)	47 (100)	26 (100)	100(100)
Zdravila predpisana v skladu z dovoljenjem za promet, n (%)	0 (0)	3 (42,9)	4 (20,0)	27 (57,4)	9 (34,6)	43 (43,0)
Zdravila brez dovoljenja za promet, n (%)	0 (0)	1 (14,3)	2 (10,0)	8 (17,0)	0 (0)	11 (11,0)
Interventni uvoz, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	5 (10,6)	0 (0)	6 (6,0)
Galenski izdelek	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6,4)	0 (0)	3 (3,0)
Magistralni pripravek	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nujno potrebno zdravilo	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Zdravilu poteklo DzP	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Off label uporaba, n (%)	0 (0)	3 (42,9)	14 (70,0)	12 (25,5)	17 (65,4)	46 (46,0)
Indikacija ni navedena v poglavju 4.1, n (%)	0 (0)	1 (14,3)	7 (35,0)	2 (4,3)	5 (19,2)	15 (15,0)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1., Varnost in učinkovitost pri dokazani le pri odraslih, n (%)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	1 (2,1)	7 (26,9)	9 (9,0)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1., Varnost in učinkovitost dokazani le pri starejših starostnih skupinah, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (15,0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,0)
Odmerek, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	6 (12,8)	4 (15,4)	11 (11,0)
Pogostnost odmerjanja, n (%)	0 (0)	1 (14,3)	2 (10,0)	3 (6,4)	0 (0)	6 (6,0)
Farmacevtska oblika, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Način uporabe, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kombinacije, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	1 (1,0)

Grafa prikazujeta deleže uporabe zdravil na sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti.



Graf 5: Primerjava deležev uporabe zdravil med subpopulacijami na sekundarni zdravstveni ravni



Graf 6: Primerjava deležev uporabe zdravil med splošnimi bolnišnicami

4.4. TERCIARNA RAVEN ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI

Terciarni nivo zdravstvene dejavnosti predstavljajo klinike in inštituti, kjer se obravnavajo najzahtevnejši primeri bolezenskih stanj. V študijo smo zajeli vse obstoječe subspecialne enote v okviru Pediatrične klinike, kirurgijo v okviru Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, otroški oddelek v okviru Infekcijske klinike, perinatalni oddelek v okviru Porodnišnice Ljubljana ter oddelek za intenzivno nego Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Skupaj je bilo obravnavanih 142 pediatričnih bolnikov. Predpisanih je bilo 449 zdravil, od tega:

- 32,3 % v skladu z DzP,
- 18,7 %, ki nimajo DzP v RS,
- 49 % uporabljenih izven meja odobrenih indikacij in odmerjanja.

Preglednica VII: Analiza podatkov po subspecialnih enotah

Subspecialna enota	Število bolnikov, n	Število predpisanih zdravil, n (%)	Število zdravil v skladu z DzP, n (%)	Število zdravil brez DzP, n (%)	Število zdravil - Off label uporaba, n (%)
Nevrologija	8	23(100)	5 (21,7)	8 (34,8)	10 (43,5)
Pulmologija	6	16 (100)	9 (56,3)	0 (0)	7 (43,8)
Kirurgija	21	80 (100)	25 (31,3)	13 (16,2)	42 (52,2)
Intenzivna nega		34 (100)	11 (32,4)	17 (50)	6 (17,6)
Pedopsihiatrija	7	10 (100)	4 (40)	0 (0)	6 (60)
Endokrinologija	4	14 (100)	4 (28,6)	1(7,1)	9 (64,3)
Kardiologija	6	21 (100)	3 (14,3)	3 (14,3)	15 (71,4)
Hematologija	10	38 (100)	19 (50)	5 (13,2)	14 (36,8)
Neonatalogija	8	14 (100)	3 (21,4)	4 (28,6)	7 (50)
Perinatalogija	20	57 (100)	15 (26,3)	30 (52,6)	12 (21,1)
Infektologija	20	28 (100)	15 (53,6)	2 (7,1)	11 (39,3)
Alergologija	9	23 (100)	7 (30,4)	1 (4,3)	15 (65,2)
Gastroenterologija	2	12 (100)	4 (33,3)	0 (0)	8 (66,6)
Nefrologija	6	31 (100)	9 (29)	1 (3,2)	21 (67,8)
Intenzivna nega MB	15	82 (100)	23 (28,1)	16 (19,5)	43 (52,4)

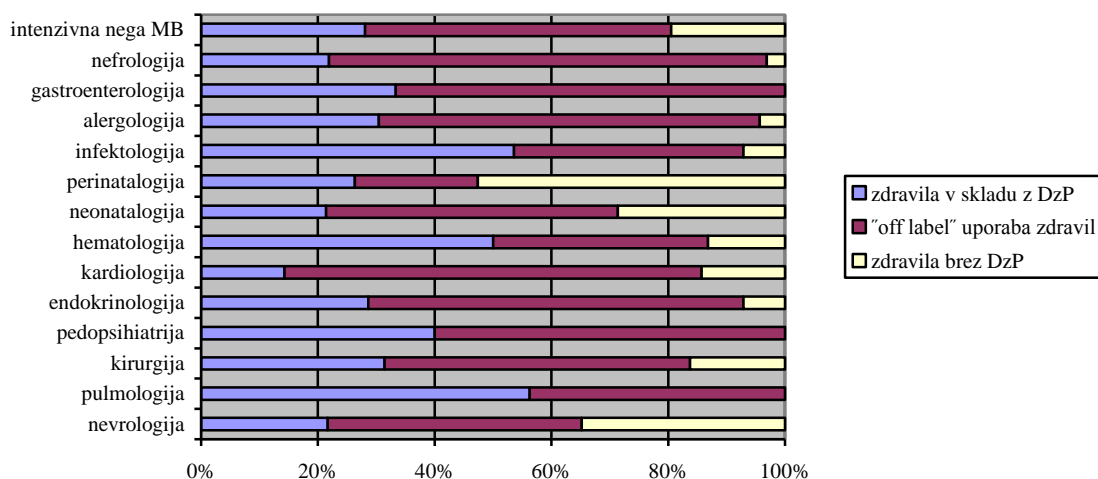
Preglednica VIII: Analiza zdravil na terciarni ravni zdravstvene dejavnosti

	Nedono- šenčki	Novorojenčki	dojenčki	otroci	Mladostniki	Vsi bolniki
Število bolnikov, n	28	17	26	48	23	142
Število predpisanih zdravil, n (%)	115 (100)	38 (100)	88 (100)	127 (100)	81 (100)	449 (100)
Zdravila predpisana v skladu z DzP, n (%)	31 (27,0)	10 (26,3)	26 (29,5)	45 (35,4)	33 (40,7)	145 (32,3)
Zdravila brez DzP, n (%)	37 (32,2)	13 (34,2)	17 (19,3)	12 (9,4)	5 (6,2)	84 (18,7)
Interventni uvoz, n (%)	1 (0,9)	2 (5,3)	4 (4,5)	6 (4,7)	3 (3,7)	16 (3,6)
Galenski izdelek	2 (1,7)	2 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0,9)
Magistralni pripravek	26 (22,6)	1 (2,6)	6 (6,8)	1 (0,8)	1 (1,2)	35 (7,8)
Nujno potrebno zdravilo	3 (2,6)	2 (5,3)	6 (6,8)	5 (3,9)	0 (0)	16 (3,6)
Zdravilo, ki mu je DzP poteklo	5 (4,3)	6 (15,8)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,2)	13 (2,9)
"Off label" uporaba, n (%)	47 (40,9)	15 (39,5)	45 (51,1)	70 (55,1)	43 (53,1)	220 (49,0)
Indikacija ni navedena v poglavju 4.1, n (%)	4 (3,5)	3 (7,9)	11 (12,5)	23 (18,1)	9 (11,1)	50 (11,1)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1, Varnost in učinkovitost dokazani le pri odraslih, n (%)	1 (0,9)	2 (5,3)	8 (9,1)	15 (11,8)	21 (25,9)	47 (10,5)
Indikacija je navedena v poglavju 4.1, Varnost in učinkovitost dokazani le pri starejših starostnih skupinah, n (%)	25 (21,7)	2 (5,3)	11 (12,5)	4 (3,1)	0 (0)	42 (9,4)
Odmerek, n (%)	3 (2,6)	2 (5,3)	5 (5,7)	14 (11,0)	17(21,0)	31 (6,9)
Pogostnost odmerjanja, n (%)	4 (3,5)	2 (5,3)	3 (3,4)	6 (4,7)	4 (4,9)	19 (4,2)
Farmacevtska oblika, n (%)	1 (0,9)	1 (2,6)	1 (1,1)	3 (2,4)	1 (1,2)	7 (1,6)
Način uporabe, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
Kombinacije, n (%)	9 (7,8)	3 (7,9)	5 (5,7)	5 (3,9)	1 (1,2)	23 (5,1)

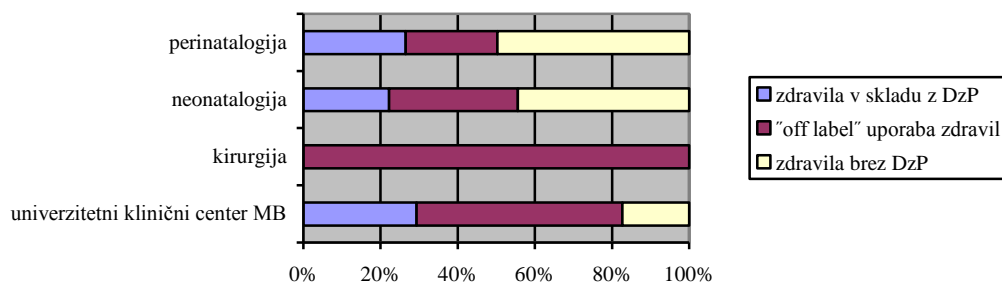
Preglednica IX: Predpisana zdravila glede na ATC klasifikacijo

ATC klasifikacija – 1. nivo	Delež predpisanih zdravil (%)
A - Zdravila za bolezni prebavil in presnove	27,8
B - Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	8,9
C - Zdravila za bolezni srca in ožilja	7,1
D - Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	1,1
G - Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	0,2
H - Hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje - razen spolnih hormonov	3,1
J - Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	17,6
L - Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	2,2
M - Zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	1,8
N - Zdravila z delovanjem na živčevje	18,5
P - Antiparazitiki, insekticidi in repelenti	0,2
R - Zdravila za bolezni dihal	8,9
S - Zdravila za bolezni čutil	1,8
V - Razna zdravila	0,7

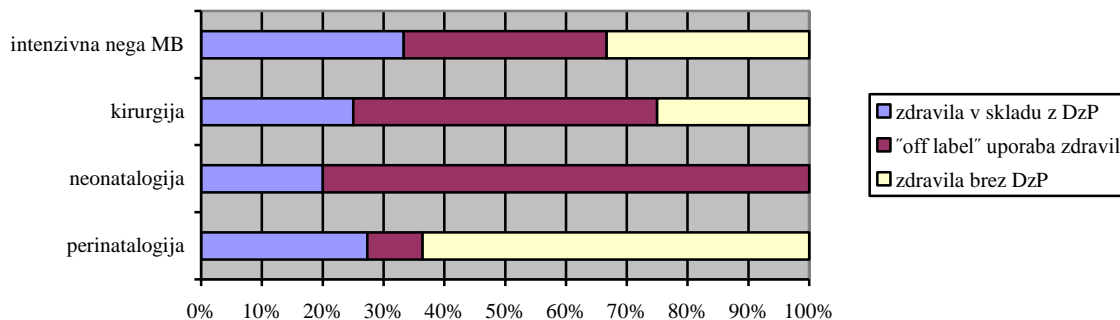
Primerjava uporabe zdravil med oddelki terciarne zdravstvene dejavnosti pri posamezni pediatrični subpopulaciji



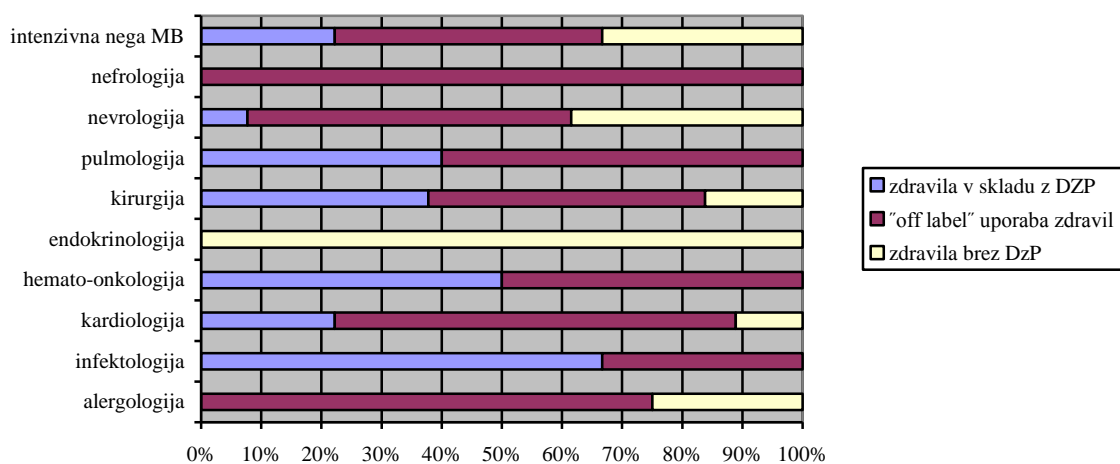
Graf 7: Primerjava uporabe zdravil med subspecialnimi enotami



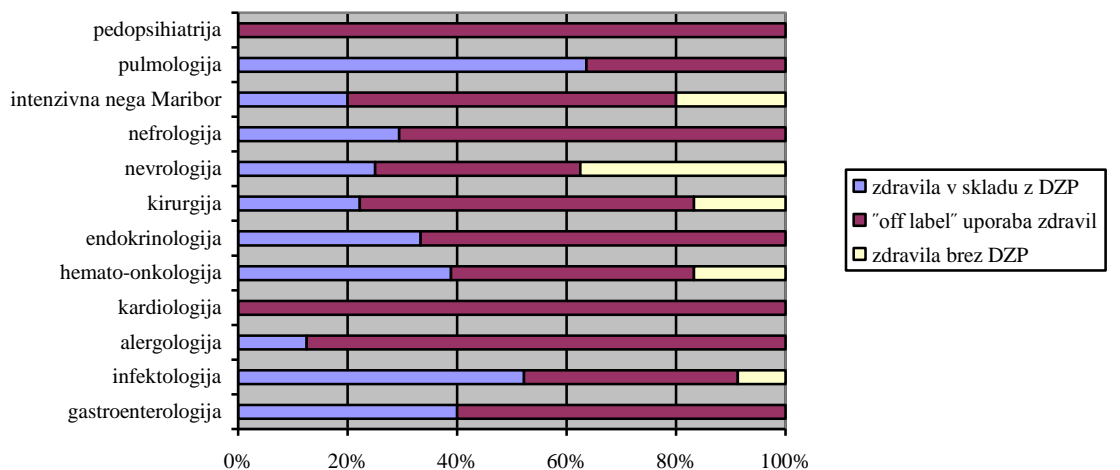
Graf 8: Primerjava uporabe zdravil pri nedonošenčkih med subspecialnimi enotami



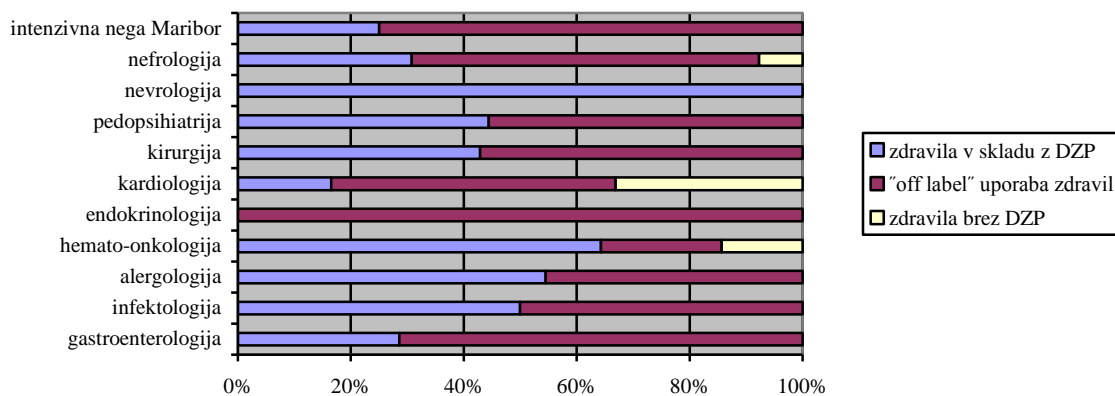
Graf 9: Primerjava uporabe zdravil pri novorojenčkih med subspecialnimi enotami



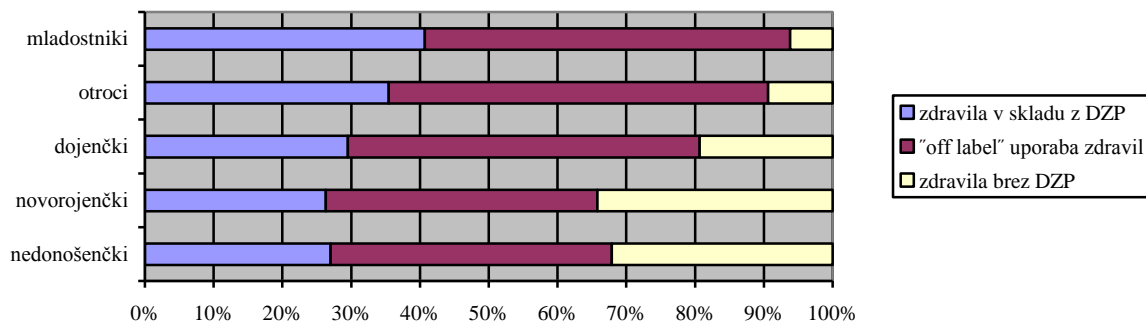
Graf 10: Primerjava uporabe zdravil pri dojenčkih med subspecialnimi enotami



Graf 11: Primerjava uporabe zdravil pri otrocih med subspecialnimi enotami



Graf 12: Primerjava uporabe zdravil pri mladostnikih med subspecialnimi enotami



Graf 13: Primerjava uporabe zdravil med subpopulacijami na terciarni ravni zdravstvene dejavnosti

5. RAZPRAVA

Študija kljub svoji nereprezentativnosti daje rezultate primerljive s podatki študij, ki jih navaja strokovna literatura. Te študije so bile v večini primerov izvedene na pobudo zdravstvenih delavcev, ki so zasledovali predpisovanje zdravil retrogradno, prospektivno ali presečno na velikem številu bolnikov, da so zagotovili statistično reprezentativnost vzorca. Naša študija je bila izvedena zaradi določbe Pediatrice uredbe glede predložitve podatkov o uporabi zdravil pri otrocih in zajema vse ravni zdravstvene dejavnosti. Zato bi bilo reprezentativnost z enodnevno presečno študijo težko doseči. Tudi število predpisanih zdravil na različnih ravneh zdravstvene dejavnosti ni primerljivo, saj primarna raven predstavlja 5 %, sekundarna 17,3 % ter terciarna 77,7 % analiziranih zdravil. Izpostavili bi naslednje dejstvo, da Ljubljana nima splošne bolnišnice, zato so vsi bolniki hospitalizirani na Pediatrice kliniki, ki ima status terciarne ustanove. Tako je lahko enaka intenzivnost obravnave v eni od splošnih bolnišnic opredeljena kot sekundarna, na Pediatrice kliniki pa kot terciarna raven.

Na primarni ravni zdravstvene dejavnosti smo določili, da je uporaba 69 % zdravil ustrezala DzP, 31 % zdravil je odstopalo od odobrenega indikacijskega območja in odmerjanja, medtem ko zdravilo brez DzP ni bilo predpisano nobenemu bolniku. 39,1 % bolnikov je prejelo vsaj eno zdravilo, ki ni bilo uporabljeno v skladu z DzP. Študija na primarni zdravstveni ravni je bila izvedena tudi v Franciji v 95 pediatrice ambulantah v okolici Pariza (15). Analizirali so 2522 zdravil, ki so bila predpisana 989 bolnikom; zdravila brez DzP in zdravila z DzP, katerih uporaba je odstopala od odobrene, so predstavljala skupaj 33 %. Podrobnejša primerjava ni možna, saj je njihova metodologija štela modifikacijo farmacevtske oblike za zdravilo, ki nima DzP, naša študija pa kot zdravilo, katerega uporaba odstopa od odobrenega DzP.

Študijo sekundarne zdravstvene dejavnosti so izvedli na Nizozemskem, kjer so v 19 tednih zbrali 1017 zdravil, ki so bila predpisana 293 pediatrice bolnikom. 28 % predpisanih zdravil je bilo brez dovoljenja za promet, 44 % pa izven odobrene uporabe (20). Najpogosteje predpisane učinkovine so bile paracetamol (14 %), cefotaksim (8 %), amoksicilin (7 %), kofein (4 %), kar je primerljivo tudi z učinkovinami, ki so bile

predpisane in uporabljene v naši študiji: paracetamol (8 %), cefuroksim (8 %), fenoterol/ipratropijev bromid (6 %), salbutamol (6 %). V študijo smo vključili 42 bolnikov (novorojenčki 7,1 %, dojenčki 26,2 %, otroci 45,2 % ter mladostniki 21,4 %), katerim je bilo predpisanih 100 zdravil. Pri obdelavi podatkov smo ugotovili, da je 43 % zdravil, predpisanih pediatrični populaciji na sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti, v skladu z DzP, 11 % obsega uporabo zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet v RS, ter 46 % zdravil, ki so bila predpisana neskladno z DzP v RS. 71,4 % bolnikov je prejelo vsaj eno zdravilo, katerega uporaba je odstopala od odobrene, 14,3 % pa jih je prejelo vsaj eno zdravilo brez DzP. Največji delež zdravil brez DzP predstavljata interventni uvoz (6 %) ter galenski izdelki (3 %), medtem ko je "off label" uporaba največkrat posledica pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri predpisani subpopulaciji. 15 % zdravil indikacije nima navedene v poglavju 4.1. Terapevtske indikacije, 9 % ima indikacijo v poglavju navedeno, a je podprta le s podatki za odraslo populacijo, 3 % zdravil, pa imajo indikacijo odobreno pri starejši pediatrični subpopulaciji. Odstopanje od odobrenega odmerjanja (navedenega v poglavju 4.2 Odmerjanje Povzetka glavnih značilnosti zdravila) zabeležili v 11 %, odstopanje pri pogostnosti odmerjanja pa v 6 %. Modifikacijo farmacevtske oblike smo zavedli v 1 %, pri tem pa ne gre zanemariti, da so modifikacije farmacevtskih oblik in ostala odstopanja, možna tudi pri zdravilih, ki nimajo odobrene indikacije pri predpisani subpopulaciji.

Deleži uporabe zdravil pri obravnavanih Splošnih bolnišnicah so med seboj primerljivi, odstopata le Splošna bolnišnica Celje, ki med zdravili ni predpisala nobenega, ki v RS ne bi pridobil DzP, ter Splošna Bolnišnica Murska Sobota, kjer je bil delež uporabe zdravil izven odobrenega DzP kar 66,7 %.

Terciarno raven zdravstvene dejavnosti predstavlja kar 77,7 % vseh predpisanih zdravil (578) ter 50,7 % vseh bolnikov (208), iz česar lahko sklepamo, da se na tem nivoju zdravstvene dejavnosti obravnavajo zahtevnejši pristopi zdravljenja in je posledično delež predpisanih zdravil na bolnika občutno višji. Porazdelitev pediatrične populacije je bila naslednja: nedonošenčki (19,7 %), novorojenčki (12 %), dojenčki (18,3 %), otroci (33,8 %) ter mladostniki (16,2 %). 32,3 % zdravil na terciarni ravni je bilo predpisanih v okviru DzP, 18,7 % zdravil v RS nima dovoljenja za promet, 49 % pa je bil odstotek zdravil, predpisanih izven odobrenih meja DzP. Pri zdravilih brez DzP največji delež (7,8 %) predstavljajo magistralni pripravki z učinkovinami, kot so vitamin E, kofein in teofilin, ki

jih uporabljajo pri standardni terapiji nedonošenčkov in kot zdravila z DzP na slovenskem trgu niso dostopna. Sledijo interventno uvožena zdravila (3,6 %), nujno potrebna zdravila (3,6 %) ter zdravila, ki jim je DzP poteklo (2,9 %). 76,1 % bolnikov je prejelo vsaj eno zdravilo, predpisano izven odobrenega DzP, 40,8 % pa vsaj eno zdravilo brez DzP.

Najbolj izstopajoča subpopulacija so nedonošenčki, katerim je bilo predpisanih 32,2 % zdravil brez DzP in 22 % magistralnih pripravkov. Gre predvsem za peroralne praške vitamina E, kofeina in teofilina. Na trgu ne obstajajo zdravila z učinkovinami, ki se uporabljajo za indikacije, specifične za nedonošenčke. Vitamin E se dodaja kot antioksidant, medtem ko sta kofein in teofilin indicirana kot bronhodilatatorja pri bolezni hialinih membran oz. respiratornem distresnem sindromu, ko pljuča zaradi nerazvitosti še ne proizvajajo dovolj surfaktanta, ki preprečuje kolaps alveolov. V 21,7 % predpisana zdravila varnosti in učinkovitosti pri tej subpopulaciji niso imela dokazane, kar je tudi največji odstotek v tej kategoriji pri vsej pediatrični populaciji. To potrjuje dejstvo, da so nedonošenčki najbolj problematična in variabilna subpopulacija. Mladostniki imajo največji delež zdravil, ki so predpisana v skladu z dovoljenjem za promet (40 %), kar smo tudi predvidevali. Velik delež pri uporabi zdravil, ki niso bila uporabljena v skladu z DzP, predstavlja odmerek, saj ni stroge meje med odraslim in mladostnikom, zaradi česar se pogosto obravnavajo kot odrasli.

Prospektivno študijo na terciarni ravni je izvedla tudi Švica, kjer so 6 mesecev zbirali podatke o terapiji 60 bolnikov, ki jim je bilo skupaj predpisanih 483 zdravil, od katerih je v 51 % uporaba ustrezala DzP, 49 % zdravil pa je bilo ali brez DzP ali predpisanih izven odobrenega DzP. V naši študiji je bil odstotek slednjih precej višji, 67,7 % (21).

Med subpopulacijami je bilo največ zdravil predpisanih na oddelkih za intenzivno nego, saj se obravnavajo najkompleksnejši primeri bolezenskih stanj. Če povzamemo enote, ki vključujejo intenzivno terapijo (perinatalogija, kirurgija, intenzivna nega Splošne bolnišnice Maribor), predstavljajo zdravila, ki so bila uporabljena v skladu z DzP, 28,3 %, zdravila, ki so bila uporabljena izven odobrenega DzP, 41,6 % in zdravila brez DzP 30,1 %.

Predpisanih je bilo tudi 6 zdravil, ki so pri obravnavani populaciji kontraindicirana (poglavje 4.3. Kontraindikacije povzetka glavnih značilnosti zdravila):

- ketoprofen – uporaba je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 15 let,

- natrijev metamizolat – uporaba je kontraindicirana pri dojenčkih, mlajših od 3 mesecev ali lažjih od 5 kilogramov,
- kalijev citrat, kalijev hidrogenkarbonat, citronska kislina – uporaba je kontraindicirana pri okvarjenem delovanju ledvic,
- epoetin beta – vsebuje benzilalkohol, zato se do tretjega leta starosti ne sme uporabljati.

Analiza po subspecialnih enotah Pediatrične klinike Ljubljana:

Nevrologija

Obravnavanih je bilo 8 bolnikov (4 dojenčki, 2 otroka, 2 mladostnika), katerim je bilo predpisanih 23 zdravil. Odstotek uporabe zdravil, ki je bila v skladu z DzP, je bil 21,7 %, medtem ko je bilo neskladno predpisanih 43,5 % zdravil. Od tega je bilo 70 % zdravil, ki nimajo odobrene pediatrične indikacije pri predpisani subpopulaciji (v 10 % indikacija ni navedena v poglavju 4.1 Indikacije povzetka glavnih značilnosti zdravila, v 20 % je indikacija odobrena le za odraslo populacijo, pri 40 % je indikacija je odobrena pri starejši starostni skupini), 20 % odstopa pri pogostnosti odmerjanja, 10 % pa pri načinu uporabe. Zdravil brez DzP je bilo uporabljenih 34,8 %, od tega 25% interventno uvoženih zdravil, 25 % magistralnih pripravkov ter 50 % nujno potrebnih zdravil. Po ATC klasifikaciji je bilo največ zdravil iz skupine N03 – Antiepileptiki (21,7 %), A11 – Vitamini (17,4 %), N02 – Analgetiki (13,1 %).

Kardiologija

Na dan presečne študije je bilo hospitaliziranih 6 bolnikov (2 dojenčka, 1 otrok, 3 mladostniki), ki so skupaj prejeli 21 zdravil. Najpogosteje predpisane učinkovine so bile acetilsalicilna kislina (14,3 %), enalapril (9,5 %), furosemid (9,5 %) ter spironolakton (9,5%). Pri analizi smo ugotovili, da je bil odstotek zdravil, uporabljenih v skladu z DzP, 14,3%, neskladno z DzP pa je bilo uporabljenih kar 71,4 % zdravil. 80 % neskladnosti je bila posledica neodobrenih indikacij, za katere je v večini varnost in učinkovitost dokazana le pri odraslih, v 20 % pa je bil vzrok v odmerkih in kombinacijah. Odstotek predpisanih zdravil brez DzP je bil 14,3 %.

Študijo na kardiološki pediatrični subspecialni enoti so med januarjem 2001 in februarjem 2003 prospektivno izvedli tudi v Beogradu. V tem času je bilo hospitaliziranih 544 bolnikov (1% novorojenčkov, 38 % dojenčkov, 33 % otrok in 27 % mladostnikov), ki jim

je bilo predpisanih 2037 zdravil. Od tega je bilo 41 % zdravil v skladu z DzP, 58 % pa je bilo zdravil brez DzP in "off label" uporabe. Najpogosteje predpisane učinkovine so bile furosemid (13 %), kaptopril (8 %), digoksin (8 %), spironolakton (7 %), linkomicin (5 %) (25).

Perinatalogija

Analizirali smo 57 zdravil, ki so bila predpisana 20 bolnikom (14 nedonošenčkov, 6 novorojenčkov). Odstotek zdravil v skladu z DzP je bil 26,3 %, medtem ko smo tu zabeležili največji delež uporabe zdravil, ki v RS niso pridobila DzP, in sicer kar 52,6 %. Od tega so 3,3 % predstavljala interventno uvožena zdravila, 23,3 % zdravila, ki jim je poteklo DzP (ampicilin, fenobarbiton za intravensko uporabo) ter 73,3% magistralni pripravki (vitamin E, kofein, teofilin). Uporaba zdravil, ki je odstopala od odobrenega DzP je bila 21,1 %, od tega v 83,3 % primerov indikacije niso bile odobrene pri nedonošenčkih in/ali novorojenčkih. Desetdnevno prospektivno študijo uporabe zdravil na neonatalni intenzivni negi so izvedli v Melburnu v Royal Women's Hospital, kjer so 97 bolnikom predpisali 1442 zdravil, 42 % je bilo v skladu z DzP, 58 % pa je bilo zdravil brez DzP in "off label" uporabe. Najpogostejši razlog uporabe zdravil izven odobrenega DzP je bila neodobrena pediatrična indikacija (24).

Endokrinologija

Zabeležili smo 14 zdravil, predpisanih 4 pediatričnim bolnikom (1 dojenček, 2 otroka, 1 mladostnik). Najpogosteje predpisana zdravila so bila iz ATC skupin A11- Vitamini (21,4 %), A12 – Minerali (14,3 %) ter M05 – Zdravila za zdravljenje bolezni kosti (14,3 %). 7,1 % zdravil, ki so bila predpisana, v RS ni pridobilo DzP, 64,4 % zdravil pa je bilo predpisanih izven odobrenih indikacij in odmerjanja. Za 55,5 % zdravil indikacija ni bila navedena v poglavju 4.1 Indikacije povzetka glavnih značilnosti zdravila, v 22 % je bil vzrok v modificirani farmacevtski obliki, 22,5 % zdravil pa je odstopalo v odmerjanju ter kombinacijah.

Hemato-onkologija

Na hemato-onkološkem oddelku je bilo na dan presečne študije hospitaliziranih 10 bolnikov (2 dojenčka, 5 otrok, 3 mladostniki), ki so prejeli skupaj 38 zdravil, od tega 50% v skladu z DzP, 13,2 % brez DzP (interventno uvožena zdravila) ter 36,8 % zdravil v

neskladju z DzP. Zopet je bil v več kot polovici primerov (64,3 %) razlog v neodobreni pediatrični indikaciji pri uporabljeni suppopulaciji, v ostalih primerih pa v odmerku (14,3 %) in modificirani farmacevtski obliki (7,1 %). Najpogosteje predpisane skupine zdravil so bile J01 - Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (21,1 %) kot preventiva pred okužbami pri imunsko oslabljenih bolnikih ter A04 – Antiemetiki (10,5 %), za preprečevanje in zdravljenje slabosti ob terapiji z L01 - Zdravili z delovanjem na novotvorbe (10,5 %).

Infektologija

Na infekcijski kliniki je bilo na dan presečne študije obravnavanih 20 bolnikov, od tega je bilo 9 hospitaliziranih (2 dojenčka, 6 otrok, 1 mladostnik), 11 (1 dojenček, 10 otrok) pa obravnavanih v dnevnem hospitalu. Zabeležili smo 28 zdravil, od katerih jih je bilo 10 % brez DzP v RS, v 55 % pa je bila uporaba neskladna z DzP. V 18,2 % je bila indikacija odobrena le pri odraslih, v 72,7 % je uporaba odstopala v odmerku, v 9,1 % pa je šlo za dva ali več vzrokov (kombinacije). Najpogosteje predpisana terapevtska skupina so bili J01 – Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (60,7 %), sledili sta S01 - Zdravila za očne bolezni (7,1 %) ter J05 - Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (7,1 %). Za dnevni hospital je bili v večini primerov vzrok Lymska boreliozna.

Alergologija

Predpisanih je bilo 23 zdravil 9 bolnikom (1 dojenček, 6 otrok, 2 mladostnika). Prevladovala so zdravila terapevtskih skupin A02 - Zdravila za kislinsko pogojene bolezni (21,7 %), J01 - Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (17,4 %) ter M01 - Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom (13,1 %). 30,4 % zdravil je bilo apliciranih v skladu z odobrenimi indikacijami in odmerjanjem, medtem ko sta bila odstotka zdravil brez DzP 4,3 ter 65,2 za zdravila, ki so bila predpisana neskladno z DzP. V 86,7 % je bil vzrok neustrezne uporabe zdravil v nedokazani varnosti in učinkovitosti pri obravnavani subpopulaciji, od tega v 53,3 % indikacija ni bila navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila, v 20 % je bila indikacija odobrena pri starejši pediatrični populaciji ter v 13,3 % le pri odraslih. V 13,3 % je bil vzrok neskladnosti pogostnost odmerjanja.

Kirurgija

Zabeležili smo 80 zdravil, predpisanih 21 bolnikom (4,8 % nedonošenčkov, 23,8 % novorojenčkov, 33,3 % dojenčkov ter 33,3 % otrok). 31,3 % zdravil je bilo predpisanih v skladu z DzP, 16,2 % zdravil ni pridobilo DzP v RS, 52,2 % zdravil pa je odstopalo od odobrene uporabe. Med zdravili brez DzP smo zabeležili 5 nujno potrebnih zdravil, 3 magistralne pripravke, 2 interventno uvoženi zdravili, 2 galenska izdelka ter 1 zdravilo, pri katerem je poteklo DzP. Med vzroki za odstopanje od odobrene uporabe je bila v 59,5 % neodobrena indikacija, v 19,4 % pogostnost odmerjanja, v 16,7 % odmerek, v 4,7 % pa je šlo za kombinacije. Najpogosteje predpisane terapevtske skupine so bile J01 – Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (15 %), N02 – Analgetiki (13,8 %), C03 – Diuretiki (11,3 %), N05 – Psiholeptiki (11,3 %), N03 – Antiepileptiki (10 %).

Pedopsihiatrija

Hospitaliziranih je bilo 7 bolnikov (1 otrok, 6 mladostnikov) in predpisanih 10 zdravil. 40 % je bilo predpisanih v skladu z DzP, 60 % pa je bilo uporabljenih izven odobrenih indikacij in odmerjanja. V 83,3 % je bil vzrok neodobrena pediatrična indikacija, v ostalih primerih neustrezen odmerek. Učinkovine se po ATC klasifikaciji razvrščajo v naslednje tri razrede: N05 – Psiholeptiki (50 %), N06 – Psihoanaleptiki (40 %) in A02 - Zdravila za kislinsko pogojene bolezni (10 %).

Pulmologija

Obravnavanih je bilo 16 zdravil, ki so bila predpisana 6 bolnikom (3 dojenčki, 3 otroci). V 56,3 % je bila uporaba skladna z DzP, v 48,3 % pa je šlo za odstopanja od DzP. V 57,2 % je bila zopet vzrok neodobrena indikacija, ostalo pa predstavljata odmerek in pogostnost odmerjanja. Prevladovale so učinkovine iz R03 - Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni (37,5 %), H02 - Kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje (25 %), N02 - Analgetiki (12,5 %) in A11 – Vitamini (12,5 %).

Nefrologija

Hospitaliziranih je bilo 6 bolnikov (1 dojenček, 3 otroci, 2 mladostnika), ki je bilo predpisanih 31 zdravil. Eno zdravilo ni imelo DzP v RS, v 67,7 % pa je uporaba odstopala od odobrenih indikacij in odmerjanja. Od tega je bil v 71,4 % vzrok odstopanja neodobrena pediatrična indikacija (38,1 % indikacija ni bila navedena v poglavju 4.1 povzetka glavnih

značilnosti zdravila, v 9,5 % je bila indikacija odobrena pri starejši pediatrični populaciji ter v 23,8 % le pri odraslih), 9,5 % odstopanje smo zabeležili tudi pri odmerkih in kombinacijah, pri 4,7 % pa je šlo za pogostnost odmerjanja in farmacevtsko obliko. Najpogosteje predpisane terapevtske skupine so bile A12 – Minerali (16,1 %), B03 - Zdravila za zdravljenje slabokrvnosti (12,9 %), J01 - Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (9,6 %) in A11 – Vitamini (9,6 %).

UKC Maribor, oddelek za intenzivno nego

Na oddelku za intenzivno nego je bilo na dan presečne študije 15 bolnikom (9 nedonošenčkov, 2 novorojenčka, 2 dojenčka, 1 otrok, 1 mladostnik) predpisanih 82 zdravil. Zdravila brez DzP so predstavljaja 19,5 % vseh zdravil, od tega je bilo 43,8 % nujno potrebnih zdravil (fenobarbiton), 18,8 % takšnih, ki jim je poteklo DzP (ampicilin), 12,5 % interventno uvoženih zdravil, 12,5 % galenskih izdelkov (svečke s paracetamolom) ter 12,5 % magistralnih pripravkov. Uporaba, ki je odstopala od odobrenega DzP, se je pojavila v 52,4 %, od tega v 53,5 % zaradi neodobrene indikacije (37,2 % indikacija odobrena pri starejši pediatrični subpopulaciji, 11,6 % indikacija ni navedena v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila, 4,7 % indikacija odobrena le za odrasle), v 23,2% zaradi kombinacij, v 11,6 % zaradi odmerjanja, v 6,7 % zaradi farmacevtske oblike in v 4,7 % zaradi pogostnosti odmerjanja. Najpogosteje predpisane učinkovine so razvrščene v naslednje ATC razrede: A11 – Vitamini (19,5 %), R03 - Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni (14,6 %), N03 - Antiepileptiki (13,4 %), J01 - Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (8,5 %) ter B03 - Zdravila za zdravljenje slabokrvnosti (8,5 %).

Delež zdravil brez DzP in zdravil, katerih uporaba ni skladna z DzP, t. i. "off label" uporaba, narašča s stopnjo intenzivnosti obravnave bolnikov. Delež je največji na terciarnem nivoju, kjer se obravnava najbolj kompleksna bolezenska stanja in kjer je pogosto posameznemu bolniku predpisanih več zdravil hkrati. Zdravniki se na tej ravni bolj posvečajo akutnim kliničnim stanjem pediatričnih bolnikov in so pogosto pri tem primorani predpisati zdravilo, za katerega ni ustrezne odobrene podporne klinične dokumentacije, ampak presoja temelji na objavljeni strokovni literaturi ter dolgoletni klinični praksi. Evropska zakonodaja je s pediatrično uredbo posegla v razvoj zdravil za

uporabo pri otrocih, na nacionalni ravni pa lahko naredimo še korak naprej, in sicer z ustanovitvijo informacijskega medija - baze podatkov, kamor bi beležili "off label" uporabo zdravil. Dokumentirali bi tako pozitivne izkušnje, kot tudi poskuse zdravljenja, ki se niso izkazali za uspešne in so pri posameznem bolniku povzročili več neželenih učinkov kot koristi. S tem bi se izognili vsem nadaljnjim neustreznim terapijam ter časovno razbremenili lečeče zdravnike, ki bi lahko preučevali nadomestne možnosti zdravljenja. Baza podatkov bi bila dostopna vsej zdravstveni in farmacevtski stroki. Presečna študija je bila izvedena na podlagi zahteve evropske uredbe, z namenom ugotavljanja skladnosti z odobrenim DzP in ne preverjanja ustreznosti predpisane terapije, medtem ko je bila večina študij v ostalih evropskih državah opravljena na pobudo lečečih zdravnikov. Velik napredek pri zdravljenju pediatričnih bolnikov bi bila vključitev kliničnih farmacevtov v zdravstveni tim, vendar delovno mesto kliničnega farmacevta trenutno nima jasno definiranih dolžnosti in odgovornosti, kljub temu, da obstaja specializacijski študij že tri desetletja. Njihovo sodelovanje bi doprineslo k izboljšanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja bolnikov, ugodnejšim terapevtskim izidom ter zmanjšanju stroškov pri porabi zdravil. Verjamemo, da bo slovenski zdravstveni sistem sledil naprednejšim državam in bo status kliničnega farmacevta kmalu našel svoje mesto v slovenskem zdravstvenem sistemu.

6. SKLEP

- Študija je potrdila hipotezo, da odstotek neodobrene uporabe zdravil in zdravil brez dovoljenja za promet narašča s stopnjo intenzivnosti obravnave, najvišji je na intenzivni negi
- Celostna analiza: predpisanih 578 zdravil 208 pediatričnim bolnikom, od tega 36 % v skladu z DzP, 16,4 % brez DzP in 47,6 % zdravil izven odobrenega DzP ("off label" uporaba)
- Primarna zdravstvena raven : 29 zdravil, 23 bolnikov, od tega 69 % v skladu z DzP in 31 % zdravil izven odobrenega DzP ("off label" uporaba)
- Sekundarna zdravstvena raven: 100 zdravil, 42 bolnikov, od tega 43 % v skladu z DzP, 11 % brez DzP in 46 % zdravil izven odobrenega DzP ("off label" uporaba)
- Terciarna zdravstvena raven: 449 zdravil, 142 bolnikov, od tega 32,3 % v skladu z DzP, 18,7 % brez DzP in 49 % zdravil izven odobrenega DzP ("off label" uporaba)
- S študijo smo ugotovili, da je najpogostejši vzrok uporabe zdravil, ki ni v skladu z DzP (t.i. "off label uporaba"), neodobrena pediatrična indikacija.
- Podatke smo primerjali z rezultati študij, izvedenih v ostalih evropskih državah.

Preglednica X: Primerjava rezultatov študije z drugimi evropskimi državami

Študija Slovenija	Deleži		Deleži		Študije v drugih državah
	V skladu z DzP (%)	Brez DzP in "off label" uporaba (%)	V skladu z DzP (%)	Brez DzP in "off label" uporaba (%)	
Primarna zdravstvena raven	69	31	67	33	Francija
Sekundarna zdravstvena raven	43	57	28	72	Nizozemska
Terciarna zdravstvena raven	32,3	67,7	51	49	Švica
Perinatalogija	26,3	73,7	42	58	Avstralija
Kardiologija	14,3	85,7	41	58	Srbija

- Sestavili smo seznam učinkovin, za katere ni dokazane varnosti in učinkovitosti za indikacije pri obravnavanih subpopulacijah.
- Predlagamo ustanovitev informacijskega medija, npr. baze podatkov o "off label" uporabi zdravil, kamor bi se beležile tako pozitivne kot tudi negativne izkušnje zdravljenja s posameznimi učinkovinami z namenom, da se pri vseh nadaljnjih pediatričnih bolnikih zmanjša možnost pojava neželenih učinkov ter izboljša učinkovitost zdravljenja.
- Vključitev kliničnih farmacevtov v zdravstveni tim bi doprinesla k izboljšanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja bolnikov, ugodnejšim terapevtskim izidom ter zmanjšanju stroškov pri porabi zdravil.

7. LITERATURA

1. <http://www.dz-rs.si/index.php?id=57> , datum: 9.5.2009
2. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm
datum: 9.5.2009
3. <http://www.emea.europa.eu>, datum: 9.5.2009
4. <http://www.jazmp.si>, datum: 9.5.2009
5. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/12632704en.pdf>,
datum: 9.5.2009
6. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf, datum: 9.5.2009
7. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/49824707en.pdf>,
datum: 9.5.2009
8. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA504.pdf>, datum: 9.5.2009
9. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/Guideline_2008_C243_01.pdf,
datum: 9.5.2009
10. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>,
datum: 9.5.2009
11. http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav15_en.pdf, datum: 9.5.2009
12. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/16921505en.pdf>, datum: 9.5.2009
13. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_considerations.pdf, datum: 9.5.2009
14. <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>, datum: 9.5.2009
15. M. Chalumeau, J.M. treluyer, B. Salanave, R. Assathiany, G. Cheron, N. Crocheton, C.Rougeron, M.Mares, G. Breart: Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians; Arch Dis Child. 2000: 83: 502-505
16. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/inventory.htm>, datum: 9.5.2009
17. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200877&stevilka=3464>,
datum: 9.5.2009
18. <http://www.zdravila.net/>, datum: 9.5.2009
19. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>, datum: 9.5.2009

20. G.W. Jong, P.D. van der Linden, E.M. Bakker, N. van der Lely, I.A. Eland, B.H.C. Stricker, J.N. van den Anker: Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands, *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58: 293-297
21. Ermido R. Di Paolo, Hans Stoetter, Jacques Cotting, Peter Frey, Mario Gebri, Maja Beck Popovic, Jean-Francois Tolsa, Sergio Fanconi, Andre Pannatier: Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital, *Swiss Med WKLY* 2006; 136: 2108-222
22. Jeffrey L. Blumer, PhD, MD: Off label uses of drugs in children, *Pediatrics* Vol. 104 No. 3 September 1999
23. S Turner, AJ Nunn, K Fieldins and I Choonara: Adverse drug reactions to unlicensed and off label drugs on paediatric wards: a prospective study; Scandinavian University Press 1999, ISSN 0803-5253
24. Colm P.F. O'Donnell, Robyn J. Stone and Colin J. Morley: Unlicensed and off label drug use in an Australian Neonatal intensive care unit, www.pediatrics.org at Swets Blackwell 62897853 on My 21, 2008
25. M. Bajcetic, M. Jelisavcic, J. Mitrovic, N. Divac, S. Simeunovic, R. Samardzic, R. Gorodischer: Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology, *Eur J Clin Pharmacol* (2005) 61: 775-779

8. PRILOGA

Anonimni vprašalnik
št.

Uporaba zdravil pri pediatrični populaciji

Študija se izvaja v okviru Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) na podlagi Uredbe 1901/2006 o zdravilih za pediatrično uporabo

Datum študije:

Osnovni podatki o kraju izvajanja študije:

Ustanova:

Oddelek:

Osnovni podatki o pacientu:

Datum rojstva (dan, mesec, leto):

Spol: M Ž

Telesna masa (kg):

Višina (cm):

Osnovni podatki o terapiji:

Diagnoza:

Lastniško ime zdravila:

Nelastniško ime zdravila:

Indikacija:

Terapija: zdravljenje/ preventiva/ diagnoza

Odmerek:

Odmerni interval:

Aplicirana farmacevtska oblika:

Način uporabe zdravila:

Trajanje terapije:

Testiranje funkcijskih sposobnosti organov:

DA: jetra / ledvica / NE

Drugi testi:

Merjenje krvnih koncentracij učinkovine:

DA / NE

Analiza podatkov

Ime zdravila:

Farmacevtska oblika:

Odmerek:

Odmerni interval:

Način uporabe zdravila:

Ali ima zdravilo dovoljenje za promet v Sloveniji: DA (glej a) NE (glej b)

a)Postopek pridobitve DzP: MRP / NP / CP / DCP

b)Zdravilo brez DzP: interventni uvoz/ magistralni pripravek/ galenski izdelek/zdravilo s preteklim DzP
/nujno zdraviloAli je indikacija odobrena za pediatrično populacijo: DA NE

Poglavja 4.1 (Indikacije) in 4.2 (Odmerjanje) in 4.3 (Kontraindikacije) 4.4 (Posebna opozorila)SmPC-ja: