



COMAC Sp. z o.o.

Firma konsultingowa w obszarze Prawa farmaceutycznego

Kapitał Zakładowy Spółki 452 000, 00 zł

Rok założenia 1988 – 31 lat w służbie chorym i potrzebującym

OPINIA

W sprawie możliwości zastąpienia produktu leczniczy Ikervis / jedyne krople do oczu z cyklosporyną A dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej/ preparatami recepturowymi zawierającymi cyklosporynę A

Warszawa, lipiec 2019

Siedziba :05 – 252 Dąbrówka , ul. . Łąkowa 2

Telefon / 22 /799-49-17 , Handy ; 0-604-076-000, FAX / 29 / 742-01-10

E-mail : c@data.pl , www.comacpharma.pl

Rejestr Przedsiębiorców nr KRS 0000045836, Regon 002154859 , NIP 524-23-23-005

Spis omówionych zagadnień :

1/ Leki wytwarzane w aptece.

2/ Cyklosporyna A - opis .

3/ Kliniczne stosowanie cyklosporyny A.

4/ Ewidencjonowane działania niepożądane, specjalne ostrzeżenia, interakcje produktów leczniczych zawierające cyklosporynę A.

Ad 5/ Argumenty przeciwko zabezpieczeniu ludności w leki okulistyczne wykonywane w aptece zamiast produktów leczniczych wytwarzanych przemysłowo

Ad 1/ Leki wytwarzane w aptece.

Lek recepturowy / lek magistralny /– produkt leczniczy sporządzony w aptece według recepty lekarskiej lub jej odpisu, zgodnie z posiadaną przez farmaceutę wiedzą fachową i zasadami dobrej praktyki aptekarskiej. Przepisanie leku recepturowego umożliwia lekarzowi dobranie składu jakościowego i ilościowego preparatu do stopnia zaawansowania choroby i indywidualnych cech chorego.

Lek recepturowy sporządza się na podstawie recepty, na której lekarz (lub felczer) określa skład leku oraz jego formę końcową. Leki te sporządzane są z chemicznych lub roślinnych surowców farmaceutycznych o potwierdzonej jakości, a także z niektórych leków gotowych. Pełna lista leków, które mogą stanowić surowce farmaceutyczne w Polsce, znajduje się w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 6 listopada 2012.

Leki recepturowe w Polsce mogą być sporządzane wyłącznie w aptekach dysponujących odpowiednim zapleczem lokalowym wraz z wyposażeniem, jak również uprawnionym do tego personelem. Leki recepturowe nie mogą być przygotowywane w punktach aptecznych, gdyż w wykazie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w punktach aptecznych nie umieszcza się surowców do wykonywania leków recepturowych.

Lek apteczny /preparat galenowy /– produkt leczniczy, który zgodnie z ustawodawstwem polskim jest sporządzony w aptece wg przepisu zawartego w Farmakopei Polskiej lub farmakopeach uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej i jest przeznaczony do wydawania bezpośrednio w tej aptece.

Leki apteczne nie są – podobnie jak leki recepturowe – lekami gotowymi, wyprodukowanymi w fabryce farmaceutycznej, ale w odróżnieniu od recepturowych, sporządzane są według receptur opracowanych i opublikowanych w farmakopei krajowej lub któregoś z państw UE. Leki takie nie są zatem sporządzane - w odróżnieniu od recepturowych - na zapotrzebowanie konkretnego pacjenta, zapisane w recepcie od lekarza, tylko "na skład", po to, aby w razie pojawienia się zapotrzebowania były natychmiast dostępne.

Leki do oczu

Leki oczne stanowią poważny dział w recepturze aptecznej z powodu szczególnych wymagań technologicznych stawianych lekom ocznym oraz ścisłej zależności między techniką sporządzania a efektem terapeutycznym leku.

Preparaty do oczu są jałowymi płynnymi, półstałymi lub stałymi preparatami przeznaczonymi do podania na gałkę oczną i/lub do umieszczenia w worku spojówkowym.

Rodzaje preparatów do oczu:

1. Krople do oczu.

Są jałowymi wodnymi lub olejowymi roztworami, emulsjami albo zawiesinami jednej lub kilku substancji czynnych przeznaczonymi do wprowadzania do oka. Krople do oczu w postaci roztworów są praktycznie przezroczyste i praktycznie wolne od nierozpuszczalnych cząstek. Mogą zawierać substancje pomocnicze. Wodne preparaty w pojemnikach wielodawkowych zawierają odpowiedni środek konserwujący. Preparaty wielodawkowe umieszczane są w pojemnikach zapewniających wielokrotne podawanie kropli. Pojemniki zawierają najwyżej 10 ml preparatu, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone. Na etykiecie należy podać okres po pierwszym otwarciu pojemnika, po którym preparat nie nadaje się do użycia (okres ten nie przekracza 4 tygodni, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone). Krople do oczu nie zawierające środków konserwujących, umieszcza się w pojemnikach jednodawkowych lub wielodawkowych zabezpieczających zawartość przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi po otwarciu. Krople przeznaczone do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych nie zawierają środków konserwujących. Krople do oczu w postaci zawiesin mogą ulegać sedymentacji. Wstrząśnięcie powinno spowodować uzyskanie jednolitego rozproszenia, wystarczająco trwałego do podania właściwej dawki leku. Wielkość cząstek: żadna z cząstek nie jest większa niż 90 μm ; każda próbka preparatu odpowiadająca 10 μg stałej substancji czynnej zawiera nie więcej niż 20 cząstek, których największy wymiar przekracza 25 μm i nie więcej niż dla 2 z tych cząstek największy wymiar przekracza 50 μm .

2. Roztwory do oczu.

Są jałowymi, wodnymi roztworami przeznaczonymi do przemywania i płukania oczu lub nasycania opatrunków do oczu. Są praktycznie przezroczyste i praktycznie wolne od nierozpuszczalnych cząstek. Mogą zawierać substancje pomocnicze. Wodne preparaty w pojemnikach wielodawkowych zawierają odpowiedni środek konserwujący. Pojemniki na preparaty wielodawkowe zawierają najwyżej 200 ml roztworu, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone. Na etykiecie należy podać okres po pierwszym otwarciu pojemnika, po którym preparat nie nadaje się do użycia (okres ten nie przekracza 4 tygodni, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone). Jeżeli roztwory do oczu nie zawierają środków konserwujących, umieszcza się je w pojemnikach jednodawkowych. Roztwory przeznaczone do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych lub do udzielania pierwszej pomocy nie zawierają środków konserwujących i umieszczane są w pojemnikach jednodawkowych. Na etykiecie należy podać, że zawartość ma być podana jednorazowo.

3. Proszki do sporządzania kropli lub roztworów do oczu.

Występują w formie suchych i jałowych substancji do rozpuszczania lub zawieszania w odpowiednim rozpuszczalniku bezpośrednio przed podaniem. Po rozpuszczeniu lub zawieszeniu we wskazanym rozpuszczalniku, preparaty spełniają wymagania odpowiednio dla kropli lub roztworu do oczu. Mogą zawierać substancje pomocnicze: ułatwiające rozpuszczanie lub rozpraszanie, zapobiegające zbijaniu się osadu, regulujące ciśnienie osmotyczne, regulujące lub stabilizujące pH, zapewniające trwałość preparatu.

4. Półstałe preparaty do oczu.

Są jałowymi maściami, kremami lub żelami przeznaczonymi do stosowania na spojówkę lub na brzegi powiek. Zawierają jedną lub kilka substancji czynnych rozpuszczonych lub

rozproszonych w odpowiednim podłożu – podłoże nie ma działania drażniącego na spojówkę oka. Mają jednorodny wygląd. Spełniają wymagania monografii Praeparationes molles ad usum dermicum. Opakowania są małe, jałowe tuby z dopasowaną lub dołączoną oddzielnie końcówką. Zawierają maksymalnie 10 g preparatu, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone. Tuby muszą być dobrze zamknięte, aby zabezpieczyć przed zanieczyszczeniem drobnoustrojami. Pojemniki lub końcówki tub posiadają kształt ułatwiający podanie leku, bez zanieczyszczenia. Mogą być również pakowane do odpowiednich jednodawkowych pojemników. Wielkość cząstek: żadna z cząstek nie jest większa niż 90 μm ; każda próbka preparatu odpowiadająca 10 μg stałej substancji czynnej zawiera nie więcej niż 20 cząstek, których największy wymiar przekracza 25 μm i nie więcej niż dla 2 z tych cząstek największy wymiar przekracza 50 μm . Na etykiecie należy podać okres po pierwszym otwarciu pojemnika, po którym preparat nie nadaje się do użycia (okres ten nie przekracza 4 tygodni, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone).

5. Wkładki do oczu.

Są jałowymi, stałymi lub półstałymi preparatami o odpowiedniej wielkości i kształcie, przeznaczonymi do umieszczania w worku spojówkowym, w celu uzyskania odpowiedniego działania. Zasadniczo składają się ze zbiornika substancji czynnej o budowie matrycowej lub z błoną regulującą szybkość uwalniania substancji czynnej. Substancja czynna mniej lub bardziej rozpuszczalna w płynie łzowym, uwalniana jest przez określony czas. Umieszcza się je pojedynczo w jałowych pojemnikach. W procesie wytwarzania wkładek do oczu muszą być zachowane warunki zapewniające odpowiedni profil uwalniania. Na etykiecie należy podać całkowitą ilość substancji czynnej zawartą we wkładce do oczu oraz wielkość dawki uwalnianej w jednostce czasu.

6. Nowoczesne postacie leków do oczu.

Systemy żelowe: hydrożele – woda i ciecz hydrofilowe żelowane przy pomocy odpowiednich substancji wytwarzających strukturę sieciową; polimery o wyższych masach cząsteczkowych charakteryzujące się właściwościami mukoadhezyjnymi (tworzące niekonwalencyjne wiązania z cząsteczkami mucyny).

Rodzaje preparatów hydrożelowych: konsystencja półstała - tradycyjne hydrożele (pochodne celulozy, kwas hialuronowy, alkohol poliwinylowy); tworzące hydrożel in situ – sporządzane są z tzw. polimerów inteligentnych mających zdolność do zmiany konsystencji pod wpływem czynników fizjologicznych, takich jak temperatura, odczyn pH, aktywność jonowa, obecność enzymów.

Zalety: wyższa biodostępność substancji leczniczej, zmniejszenie częstotliwości aplikacji, łatwość stosowania, mała inwazyjność, lepsza tolerancja niż maść, mniejsze zakłócenia zdolności widzenia niż w przypadku maści, dobrze akceptowane przez pacjentów.

Wady: nieznaczne zaburzenia widzenia, niecałkowity efekt spowolnionego uwalniania, nieskuteczne w leczeniu tylnego odcinka oka.

Inserty: postaci leku o konsystencji stałej lub półstałej; w kształcie krążka lub pierścienia, o wielkości dogodnej do aplikacji do oka; wykonane z poliakrylamidów, powidonu, pochodnych celulozy (MC, EC), octanopropionianu celulozy, Eudragitu RL/RS, alginianów; rozpuszczalne lub nierozpuszczalne (systemy osmotyczne i dyfuzyjne).

Zalety: efekt przedłużonego działania, dokładne dawkowanie, brak środków konserwujących, duża trwałość.

Wady: trudności z aplikacją, tolerancja systemu (uczucie ciała obcego), zaburzenia widzenia, możliwość wypadnięcia insertu podczas snu, wysoki koszt produkcji.

Implanty: system zapewniający stałe i kontrolowane stężenie substancji leczniczej; aplikacja wymaga ingerencji chirurgicznej; nie wywołują działań niepożądanych związanych z wielokrotną aplikacją leku; niebiodegradowalne i biodegradowalne.

Zalety: przedłużone działanie, dokładne dawkowanie, alternatywa dla iniekcji.

Wady: inwazyjna aplikacja, konieczność usuwania implantów niebiodegradowalnych, niecałkowicie kontrolowany profil uwalniania w implantach biodegradowalnych.

„Suche” krople: to liofilizacyjne systemy do oczu otrzymywane przez rozpuszczenie substancji leczniczej w roztworze hydrofilowego polimeru, wyjąłowanie i liofilizację z równoczesnym osadzeniem na hydrofobowym nośniku; aplikacja polega na otwarciu końcówki paska polimeru zawierającego substancję leczniczą o brzeg powieki; po podaniu do oka w wyniku kontaktu ze spojówką liofilizat ulega rehydratacji i oddzieleniu od nośnika; pozbawione środków konserwujących; stabilne.

Układy wielokompartментowe: stanowią nowoczesne rozwiązania technologiczne; celem jest modyfikacja biodostępności substancji leczniczej; substancja lecznicza rozdzielona jest na liczne mikrocząsteczki, które stanowią nośnik leku.

- **mikrocząsteczki i nanocząsteczki** -

są to polimerowe, koloidalne struktury zbudowane z biodegradowalnych składników, takich jak polimery, lipidy, fosfolipidy a nawet metale; jako polimery stosuje się głównie pochodne syntetyczne, głównie kwas polimlekowy (PLA), kwas poliglikolomlekowy (PLGA), polialkilocyjanokrylan; w zależności od budowy wyróżniamy mikro- i nanosfery (budowa matrycowa, a substancja czynna jest rozpuszczona lub zawieszona) oraz mikro- i nanokapsułki (system pęcherzykowy, substancja lecznicza jest umieszczona wewnątrz kapsułki zbudowanej z polimeru

- **mikroemulsje** -

są to płynne, izotropowe układy stanowiące dyspersję dwóch faz – wodnej i olejowej; stabilizowane dodatkiem surfaktantu i kosurfaktantu; układy przezroczyste, o małej lepkości i termodynamicznie trwałe; wielkość cząstek fazy rozproszonej wynosi poniżej 1 µm; prosta metoda otrzymywania; możliwe wyjąłowanie metodą termiczną lub przez sączenie

- **samoemulgujące układy lipofilowe** -

są to izotropowe mieszaniny oleju i surfaktantu, często z dodatkiem hydrofilowego rozpuszczalnika i kosolwentu; w wyniku łagodnego mieszania w środowisku wodnym oka, układ ten tworzy emulsje o/w; wielkość kropeł fazy rozproszonej wynosi 100-300 nm; umożliwiają zwiększenie rozpuszczalności i poprawę biodostępności dla substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie

- **liposomy** -

są to kuliste pęcherzyki, których rdzeń stanowi roztwór wodny, natomiast otoczkę podwójna warstwa fosfolipidów; wielkość 80 nm-10 µm; w składzie zawierają fosfolipidy oraz cholesterol; mają zdolność wiązania zarówno substancji hydrofilowych, jak i lipofilowych; mogą poprawić rogówkową absorpcję leków; nietrwałe, problemy ze sterylizacją

- **dendrymery** -

są to mikrocząsteczki posiadające liczne odgałęzienia zlokalizowane wokół centralnego rdzenia; charakteryzują się właściwościami bioadhezyjnymi; swoista budowa dendrymerów jest przyczyną obecności w ich cząsteczkach wolnych przestrzeni, tzw. jam, które mogą być wykorzystywane jako specyficznego rodzaju kieszenie, w których można umieścić różne cząsteczki

Zalety: przedłużone działanie, dokładne dawkowanie, wzrost dostępności biologicznej, zmniejszenie częstotliwości aplikacji.

Wady: niezadowalająca trwałość, ograniczona pojemność dla substancji leczniczej, trudny i kosztowny proces produkcji.

Jontoforetyczne systemy oczne: są to nieinwazyjne, aktywne systemy dostarczania substancji leczniczej; wykorzystują one zdolność niektórych substancji leczniczych do tworzenia jonów pod wpływem prądu elektrycznego; transport substancji leczniczej przez błony komórkowe odbywa się na drodze dwóch mechanizmów: migracji i elektroosmozy.

Promotory wchłaniania: ich stosowanie w kroplach do oczu przyczynia się do wzrostu przenikania substancji leczniczej przez nabłonek rogówki; zwiększają efektywność terapeutyczną leków; najczęściej stosuje się surfaktanty, chlorek benzalkoniowy, sole kwasów żółciowych, EDTA, saponiny, inhibitory włókien aktywnych, cyklodekstryny.

Wymagania stawiane lekom do oczu:

1. Jałowość
2. Izotonia
3. Izohydria, euhydria
4. Odpowiednia lepkość
5. Odpowiednia czystość mikrobiologiczna
6. Brak nierozpuszczalnych zanieczyszczeń

Substancje pomocnicze stosowane w kroplach do oczu:

Powinny być jałowe i klarowne. Nie powinny: wywierać własnego działania farmakologicznego, w użytych stężeniach wywoływać nadmiernego miejscowego działania drażniącego, wpływać niekorzystnie na zamierzone działanie lecznicze, wchodzić w interakcje z lekiem i innymi substancjami pomocniczymi, rozkładać się podczas wyjaławiania termicznego, zawierać zanieczyszczeń nierozpuszczalnych.

1. Rozpuszczalniki.

Aqua ad iniectabile (woda do wstrzykiwań)

Aqua purificata (woda oczyszczona)

Aqua pro use officinale (woda do receptury aptecznej): woda do bezpośredniego użycia spełnia wymagania monografii Aqua ad iniectabilia część „Woda do wstrzykiwań produkcyjna” lub monografii Aqua purificata; woda w pojemnikach spełnia wymagania monografii Aqua purificata część „Woda oczyszczona w pojemnikach” i wymagania dodatkowe lub woda w pojemnikach do sporządzania leków pozajelitowych, która spełnia wymagania monografii Aqua ad iniectabilia część „Woda do wstrzykiwań wyjałowiona”.

Oleum pro iniectio (oleje naturalne; rafinowane alkalicznie pochodzenia roślinnego – arachidis oleum raffinatum, olivae oleum raffinatum, ricini oleum raffinatum; półsyntetyczne – miglyole 812). Wymagania: jałowe, trwałe, mała liczba kwasowa (nie większa niż 1,0), mała liczba nadtlenkowa (nie większa niż 5,0), substancji niezmydlających się (nie więcej niż 0,5%). Cel stosowania: przedłużone działanie leku, zniwelowanie działania drażniącego leku, rozpuszczenie substancji leczniczej o charakterze lipofilnym. Oleje nie wymagają dodatku środków konserwujących, buforujących i izotonizujących. Wyjaławianie suchym gorącym powietrzem – 170°C przez godzinę w otwartych naczyniach.

2. Substancje konserwujące:

Powinny wykazywać działanie bakteriobójcze i grzybobójcze, działać możliwie szybko i zapewniać utrzymanie jałowości leku, mimo nieaseptycznego pobierania z opakowania.

Konserwowaniu nie podlegają leki do oczu: w opakowaniach jednodawkowych; przeznaczone do leczenia oka zranionego; stosowane u pacjentów po zabiegach

chirurgicznych; krople olejowe, ponieważ to środowisko nie sprzyja rozwojowi drobnoustrojów.

Cechy środków konserwujących: zniszczenie drobnoustrojów w możliwie niskim stężeniu; łatwo rozpuszczać się w środowisku leku; wykazywać dobre właściwości lipo- i hydrofilne; nie powinny powodować nabywania oporności przez drobnoustroje; nie mogą wpływać na działanie farmakologiczne leku, nawet w trakcie długiego przechowywania; nie powinny wykazywać smaku i zapachu oraz niezgodności recepturowych; nie mogą działać alergizująco i drażniąco.

Mechanizm działania substancji konserwujących: adsorpcja na powierzchni komórki – zmiana ładunku elektrostatycznego, zmiana przepuszczalności błony cytoplazmatycznej, związki konserwujące wnikają do wnętrza komórki (czwartorzędowe związki amoniowe, chlorheksydyna, alkohol β -fenyloetylowy); koagulacja białka – koagulacja części białkowej enzymu, zaburzenia w cytoplazmie (chlorheksydyna, chlorek benzalkoniowy); zablokowanie grup sulfhydrylowych na powierzchni komórki bakteryjnej – uszkodzenie części białkowej (boran fenylortęciowy); antagonizm chemiczny – środek konserwujący wykazuje większe powinowactwo do substratu enzymowego niż substrat do enzymu, zniszczenie trzecio- i czwartorzędowej struktury białek (związki fenolowe, aldehydy, związki metaloorganiczne).

Substancje konserwujące w kroplach do oczu: stosuje się VII grup środków konserwujących w postaci mieszanin, w celu spotęgowania działania przeciwdrobnoustrojowego.

I. Chlorek benzalkoniowy 0,05 [g/L] i Octan lub glukonian chlorheksydyny 0,10 [g/L]

II. Chlorek benzalkoniowy 0,05 [g/L] i Alkohol β -fenyloetylowy 4,00 [g/L]

III. Boran fenylortęciowy 0,01 [g/L] i Alkohol β -fenyloetylowy 4,00 [g/L]

IV. Azotan fenylortęciowy 0,02 [g/L] i Alkohol β -fenyloetylowy 4,00 [g/L]

V. Tiomersal 0,02 [g/L] i Alkohol β -fenyloetylowy 4,00 [g/L]

VI. Boran fenylortęciowy 0,01 [g/L]

VII. Hydroksybenzoesan metylu 0,65 [g/L], Hydroksybenzoesan propylu 0,35 [g/L] i Alkohol β -fenyloetylowy 4,00 [g/L]

Zalecane substancje konserwujące należy stosować według podanej kolejności, z punktu widzenia mikrobiologicznego jest najskuteczniejszy.

Roztwory pomocnicze środków konserwujących wg FP V

Ponieważ krople oczne przepisywane są najczęściej w ilościach od 5 g do 20 g, więc masy środków przeciwbakteryjnych, które należy do nich dodać, są bardzo nikłe, np. do 10 g kropli ocznych powinno się dodać 0,0001 g (0,1 mg) boranu fenylortęciowego. W warunkach aptecznych odważanie substancji w ułamkach miligrama nastręcza nieco kłopotów, dlatego też przygotowuje się roztwory pomocnicze środków konserwujących i oznacza następującymi symbolami:

K-1A Chlorek benzalkoniowy 5 g/L

K-1B Octan lub glukonian chlorheksydyny 10 g/L

K-2 Chlorek benzalkoniowy 5,0 g/L

K-3 Boran fenylortęciowy 1,0 g/L

K-4 Azotan fenylortęciowy 2,0 g/L

K-5 Tiomersal 20,0 g/L

K-6 Alkohol β -fenyloetylowy 0,4 g/L

K-7 Nipaginy 1,0 g/L

W warunkach aseptycznych należy odważyć odpowiednie ilości gramów substancji przeciwbakteryjnych, wsypać je do kolby miarowej o pojemności 100 ml zawierającej niewielką ilość wody destylowanej i mieszać do rozpuszczenia. Następnie uzupełnić wodą

destylowaną do kreski. Otrzymany roztwór przesączyć klarująco, np. przez sącdek Schotta G4, przelać do butelki ciśnieniowej, zakryć butelkę jałowym gumowym korkiem oraz metalową nakrętką i poddać termicznemu wyjałowieniu w autoklawie ($T = 122 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, $t = 20 \text{ min.}$). W miarę potrzeby, przy użyciu jałowej strzykawki, należy przenieść część roztworu pomocniczego środka konserwującego do jałowej 10-gramowej buteleczki zaopatrzonej w jałowy zakraplacz i z niej dodawać konserwant do kropli ocznych.

Długotrwałe stosowanie kropli do oczu zawierających konserwanty prowadzi często do podrażnienia rogówki. Środki konserwujące mogą działać destabilizująco na film łzowy jako układ wodno-lipidowo-polisacharydowy, mogą wywoływać reakcje uczuleniowe.

Rozwiązaniem problemu są nowoczesne opakowania jednodawkowe (minimisy) lub unikalne systemy dozujące (ABAK, COMOD).

Substancje konserwujące w maściach: stosuje się w celu zakonserwowania fazy wodnej

I. Chlorek benzalkoniowy 0,05 [g/l] i Octan lub glukonian chlorheksydyny 0,10 [g/L]

II. Bronopol 0,5 [g/L] i Alkohol β -fenyloetylowy 4,00 [g/L]

3. Substancje izotonizujące

Płyn łzowy jest układem mukoidowo-wodno-lipidowym. Obecność elektrolitów i białek wyznacza odpowiednią wielkość ciśnienia osmotycznego od 280 – 300 mOsm/l. Krople do oczu powinny być izotoniczne z płynem łzowym tzn., że ciśnienie osmotyczne kropli powinno odpowiadać 0,9% roztworu chlorku sodu. USP 23 określa tolerancję roztworów o ciśnieniu osmotycznym odpowiadającym roztworom chlorku sodu o stężeniu w granicach od 0,6% do 2% (280-334 mOsm/l). FP V dopuszcza odchylenie od izotonii w granicach obniżenia temperatury krzepnięcia od 0,52 $^\circ\text{C}$ do 0,62 $^\circ\text{C}$. Zakres tolerancji przez oko: krople hipertoniczne 301-334 mOsm/l, krople hipotoniczne 260-280 mOsm/l. Roztwory hipertoniczne są lepiej tolerowane przez oko niż hipotoniczne i stosowane są w celu poprawy dostępności biologicznej substancji leczniczej. Stężenie substancji leczniczej w kroplach do oczu nie przekracza zwykle 3%, dlatego należy je izotonizować zgodnie z wytycznymi farmakopealnymi.

Roztwory izotonizujące:

Roztwór chlorku sodu 9,0 g/l (0,9%) (A)

Roztwór azotanu potasu 16,0 g/l (1,6%) (B)

Roztwór kwasu borowego 19,0 g/l (1,9%) (C)

Roztwór glukozy 50,0 g/l (5%) (H)

Zasady stosowania roztworów izotonizujących:

Substancję leczniczą należy rozpuścić w ilości wody podanej w tabeli (FP V) - „Dobór właściwych środków pomocniczych i metody sporządzania kropli do oczu” i uzupełnić odpowiednim roztworem izotonizującym. Jeżeli ilość wody podana w tabeli nie przekracza 20% - substancję należy rozpuścić w samym roztworze izotonizującym. Jeżeli ilość wody podana w tabeli przekracza 90% - substancję należy rozpuścić w samej wodzie. Otrzymany roztwór należy przesączyć przez sącdek klarujący i wyjałowić w autoklawie w temperaturze $122 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ w ciągu 20 min. Roztwory te należy przechowywać w jałowych, hermetycznie zamkniętych naczyniach ze szkła obojętnego.

4. Izohydia, euhydia

Euhydia – kompromis pomiędzy wartością pH leku fizjologiczną a jego trwałością, rozpuszczalnością, biodostępnością i akceptowalnością dla oka.

pH kropli do oczu powinien być zbliżony do pH płynu łzowego ok. 7,0 – 7,4, którego wartość związana jest z rozpuszczalnymi w wodzie wodorowęglanami i proteinami płynu łzowego. Z uwagi na zapewnienie wymaganej trwałości substancji leczniczych FP VI dopuszcza: pH kropli

w zakresie 3,5 – 8,5; pH płynów w zakresie 5,0 – 8,5. Rozpuszczalność wielu substancji w roztworze izohydrycznym jest ograniczona. Dobór odpowiednich buforów pozwala na uzyskanie pH euhydrycznego. Buforowanie kropli ocznych dopuszczalne jest ze względu na: brak trwałości substancji leczniczej w roztworze o odczynie izohydrycznym; słabą rozpuszczalność lub niewystarczającą dostępność biologiczną substancji leczniczych. Buforuje się krople do oczu z antybiotykami. O wyborze buforu powinny decydować takie czynniki, jak: zgodność ze składnikami preparatu; aktywność terapeutyczna substancji leczniczej; pojemność buforowa roztworu, która powinna zapewnić stabilność preparatu przez deklarowany czas oraz brak wpływu na zmianę pH płynu łzowego (zmiana pH może być jedynie chwilowa bezpośrednio po podaniu kropli do worka spojówkowego).

Substancje korygujące pH:

Roztwór cytrynianu sodu 30 g/l (3%) (D)

Bufor boranowy do 0,5% roztworu detreomycyny (Ea)

Bufor boranowy do 1% roztworu detreomycyny (Eb) i wyższych stężeń detreomycyny

Roztwór tetraboranu sodu do 1% roztworów tetracyklin (Fa)

Roztwór tetraboranu sodu do 2% roztworów tetracyklin (Fb)

Bufor fosforanowy do 2% roztworu pilokarpiny (G).

5. Substancje zwiększające lepkość.

Lepkość substancji białkowych w płynie łzowym wynosi 1,02 – 1,9 *mPa·s*. Zwiększenie lepkości kropli do oczu prowadzi do: wydłużenia czasu kontaktu leku z okiem na skutek zmniejszenia łzawienia (działanie lecznicze trwa dłużej z 5-6 min. do 60 min.); zmniejszenia podrażnienia oka – roztwory o właściwościach zmiękczających i smarujących (stany zapalne i tzw. suchość oka - „sztuczne łzy”); zwiększenia biodostępności substancji leczniczej; możliwości obniżenia stężenia substancji leczniczej lub zmniejszenia częstotliwości aplikacji. Optymalna lepkość leków do oczu wynosi 12-15 *mPa·s*. Lepkość roztworów nie powinna przekraczać 20 *mPa·s*.

Wymagania stawiane roztworom o zwiększonej lepkości: po rozpuszczeniu powinny dawać roztwory przezroczyste; obojętne wobec substancji leczniczych i środków konserwujących; nie mogą ulegać rozkładowi podczas wyjaławiania termicznego; nie mogą powodować ograniczenia w widzeniu.

Roztwory zwiększające lepkość wg FP V:

Metylocelulozy (MC) – od 2,5 g/l do 10 g/l

Polialkoholu winylowego (PVA) – od 14,0 g/l do 40 g/l

Hydroxyetylocelulozy (HEC) od 2,5 g/l do 5,0 g/l

Hydroxypropylometylocelulozy (HPMC) 5,0 g/l

Substancje zwiększające lepkość nie wymienione w FP V: poliwinylpirolidon (PVP), kwas poliakrylowy, kwasy hialuronowe i poliuronowe, dekstrany, lektyny.

Sporządzanie kropli do oczu o zwiększonej lepkości: rozpuszczenie substancji leczniczej w połowie przepisanej ilości wody jałowej i/lub roztworu substancji izotonizującej lub buforującej o podwójnym stężeniu (ta część stanowi połowę masy kropli); dodanie odpowiedniego środka konserwującego; sączenie wyjaławiające (sączki membranowe o średnicy por 0,22 μm); dodanie jałowego roztworu o zwiększonej lepkości o podwójnym stężeniu w ilości o połowę niższej niż masa kropli czyli na 10,0 kropli daje się 5,0 roztworu.

6. Przeciwutleniacze.

Stosowane w przypadku substancji wrażliwych na utlenienie. Tokoferol zalecany w przypadku roztworów olejowych; siarczyn i pirosiarczyn sodu oraz wersenian disodowy w przypadku roztworów wodnych.

7. Związki powierzchniowo czynne.

Celem stosowania jest lepsze zwilżanie lipofilowego nabłonka rogówki po aplikacji wodnego roztworu substancji leczniczej. Najczęściej stosuje się: niejonogenne substancje powierzchniowo czynne (Polisorbat 80), IV-rzędowe sole amoniowe. Napięcie powierzchniowe związków powierzchniowo czynnych nie może być większe od wartości krytycznego napięcia powierzchniowego nabłonka rogówki tj. 28 mN/m.

Interakcje związków powierzchniowo czynnych: w postaci związków kompleksowych z niektórymi składnikami leku; zmniejszenie efektywności działania niektórych środków konserwujących; zwiększenie szybkości przenikania substancji przez rogówkę.

Podłoża maściowe:

Wymagania: brak zanieczyszczeń nierozpuszczalnych; trwałe; chemicznie obojętne; pH w zakresie 6,6 – 7,6; brak działania drażniącego oko.

W aptece maści do oczu sporządza się w warunkach aseptycznych wykorzystując jałowe podłoże. Hydrofilowe podłoże wyjąłwia się nasyconą parą wodną, natomiast podłoże lipofilowe bezwodne suchym gorącym powietrzem.

Uniwersalne podłoże wg FP V – Unquentum ophthalmicum pro oculis – skład: Lanolinum anhydricum 10,0 / Parafinum liquidum 10,0 / Vaselinum album 80,0.

Podłoża oraz składniki podłoż wg FP V i nie wymienione w FP V: Eucerinum pro oculis, Lanolinum pro oculis, Paraffinum liquidum pro oculis, Vaselinum album pro oculis, Unquentum cholesteroli pro oculis.

Sporządzanie leków jałowych:

Wymagania ogólne:

Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności. Elementem filtrującym są warstwy włókien szklanych lub poliamidowych tworzących tzw. filtry absolutne, HEPA (High Efficiency Particulate Air). Dla tego rodzaju systemów istotnym jest ich wprowadzenie do pomieszczeń z określoną regulowaną szybkością i jednostajnym przepływem powietrza, tak aby prąd wprowadzonego strumienia był bez wirów i przeciwprądów.

Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnieniem pojemników powinny przebiegać w oddzielnych pomieszczeniach obszaru czystego.

Pomieszczenia czyste, w których są wytwarzane produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska.

Do rzadkości należy rozdzielanie pracy receptury standardowej od receptury aseptycznej. Jednak takie rozwiązanie dodatkowo sprzyja zapewnieniu poziomu jałowości przy sporządzaniu leku aseptycznego.

Połączenie receptury standardowej i zlokalizowanie w niej łoża z przepływem laminarnym poziomym lub pionowym powietrza do wykonania leku aseptycznego nakłada na aptekę obowiązek przygotowania walidowanej procedury dla wszystkich krytycznych etapów wykonania leku. Jednym z takich etapów jest badanie czystości mikrobiologicznej powietrza wykonywane przez uprawnione laboratoria. Wynik przedstawiany jest w formie orzeczenia o spełnieniu wymagań mikrobiologicznych powietrza dla klas A. Raport z badania czystości

mikrobiologicznej powierzchni z zastosowaną metodą odciskową przy użyciu płytek R.O.D.A.C zawiera informacje dotyczące ilości drobnoustrojów na 25 cm³ (CFU/25).

Apteka przygotowując krople oczne z cyklosporyną A stosuje dostępne i zatwierdzone farmakopealnie ogólnie podłoża-nosniki ciekłe.

Ich skład może odbiegać od specyfikacji producenta opisanej w zamkniętej części Drug Master File.

Stąd biodostępność cyklosporyny podawanej do oka jest różna w zależności od miejsca wytwarzania przemysł farmaceutyczny versus apteka.

Ma to znaczenie dla substancji aktywnych, toksycznych, podawanych w niskich stężeniach i rzadko np. raz dziennie.

W sytuacji podawania pacjentowi zamiast cyklosporyny w postaci leku Ikervis cyklosporynę wykonaną jako lek recepturowy dotykamy problemu substytucji.

Cyklosporyna nie jest substancją aktywną dobrą do takiej zamiany ze względu na wąski index terapeutyczny, nieliniowa farmakokinetykę i omówione powyżej możliwe odchylenie biorównoważności.

Wydaje się, że podawanie cyklosporyny A w leku recepturowym winno być traktowane jako wymuszona a nie zalecana substytucja.

Wyjaławianie (sterylizacja):

Wybór metody sterylizacji: musi być sprawdzony wpływ procesu sterylizacji na produkt i opakowanie; każdy etap procesu sterylizacji przed zastosowaniem musi być zwalidowany; tam, gdzie to możliwe należy prowadzić sterylizację w pojemniku końcowym (w przypadku braku tej możliwości przewidziano sączenie przez filtr zatrzymujący bakterie lub wytwarzanie w warunkach aseptycznych); dopuszcza się modyfikacje i łączenie metod sterylizacji; parametry krytyczne każdej metody sterylizacji podlegają stałej kontroli.

Wyjaławianie przeprowadzane jest za pomocą czynników:

a) termicznych

- sterylizacja suchym gorącym powietrzem -

przeprowadzana w suszarkach umożliwiających wymuszoną cyrkulację powietrza; wyjaławiane preparaty muszą znajdować się w pojemnikach końcowych lub być opakowane; warunki odniesienia: temp. minimalna 160°C, czas nie krótszy niż 2 godziny. Wartość SAL (Sterility Assurance Level) powinna być równa lub niższa 10⁻⁶; parametry wyjaławiania suchym gorącym powietrzem: 3h 140°C / 2h 160°C / 1h 170°C / 0,5h 180°C

- sterylizacja parą wodną -

metoda wskazana tam gdzie jest to możliwe (szczególnie w przypadku roztworów wodnych); przeprowadza się ją w autoklawach; wartość SAL powinna być równa lub niższa 10⁻⁶; parametry wyjaławiania parą wodną pod ciśnieniem: 30min. 115-118°C 70-80kPa / 20min. 121°C 101,4kPa / 15min. 121-124°C 101,4-130kPa / 5min. 134°C 202,6kPa

Kontrola procesu sterylizacji prowadzona jest z użyciem wskaźników biologicznych i chemicznych. Zaleca się w trakcie prowadzonej kontroli sterylizacji umieszczać wskaźniki biologiczne w miejscach gdzie dostęp do czynnika sterylizującego jest najmniejszy. Spory Bacillus atrophaeus są wykorzystywane w testach biologicznych przewidzianych dla suszarek na suche gorące powietrze. W przypadku sterylizacji parą wodną wskaźnikiem biologicznym wykorzystywanym do kontroli procesu są spory drobnoustroju Geobacillus

stearothermophilus. Dodatkowo podczas prowadzonych sterylizacji wykorzystywane są wskaźniki chemiczne np. taśmy zawierające indykator, służące między innymi do oklejania materiału opakowania zewnętrznego wyjąłwanego wsadu lub specjalne markery do opisywania pakietów, które po sterylizacji zmieniają zabarwienie.

b) mechanicznych

- sączenie -

metoda ta stosowana jest wyłącznie do sterylizacji ciał płynnych, roztworów właściwych oraz gazów ; w praktyce aptecznej wykorzystuje się strzykawkowe sączki membranowe lub sączki szklane typu Schotta; sterylizacja końcowa na drodze filtracji przez filtr uznany za wystarczający do zatrzymania drobnoustrojów; liczba zatrzymanych drobnoustrojów nie mniejsza niż 10^7 CFU na cm^2 aktywnej powierzchni sączka; wielkość porów sączka: 22 μm lub mniejsza.

Kontrolę procesu sączenia wyjąłwiającego przeprowadza się przy użyciu wskaźnika biologicznego *Pseudomonas diminuta*.

c) chemicznych

- sterylizacja gazowa - wyjąłwanie tlenkiem etylenu

d) promieniowania

- sterylizacja promieniowaniem jonizującym -

Raczej w aptekach ogólnodostępnych nie spotyka się prowadzenie procesu sterylizacji za pomocą promieni jonizujących i sterylizacji gazowej.

Czynności wykonywane podczas sporządzania leków jałowych w aptece:

1. Przygotowanie stanowiska pracy i aparatury.

Przygotowanie pomieszczeń i łoży z nawiewem laminarnym.

Umycie wszystkich powierzchni świeżo przygotowanym roztworem detergentu. Odkazenie środkiem dezynfekującym zmienianym co 3 miesiące (np. etanolem 70°, 1% bromkiem lub chlorkiem benzalkoniowym, 2% roztworem aldehydu glutarowego, 0,5% roztworem glukonianu chlorheksydyne). Zaleca się stosowanie środków z różnych grup naprzemiennie. Do mycia należy używać gąbki - nie używać ligniny, waty i tkanin pozostawiających na mytej powierzchni włókien.

Umieszczenie w łoży potrzebnego sprzętu i substancji.

Włączenie lamp emitujących promieniowanie UV na 30 minut.

Włączenie nawiewu jałowego powietrza na 15 minut przed rozpoczęciem pracy.

Sprzęty stosowane do sporządzania preparatów muszą być poddawane rutynowej kontroli i kalibracji w odpowiednich odstępach czasu.

2. Przygotowanie personelu.

W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników.

Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Nie powinno się nosić zegarków, biżuterii ani stosować makijażu. Zmiana odzieży i mycie powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami. Ręce należy dokładnie umyć mydłem, spłukać bieżącą ciepłą wodą, osuszyć w strumieniu powietrza i zdezynfekować (70° etanolem, kremem do rąk z chlorheksydyną czy Spitadermem - na bazie alkoholu i chlorheksydyne). Zasadne jest także założenie jałowych rękawic. Rodzaj odzieży i jej jakość powinny być dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem. Praca w warunkach aseptycznych powinna być wykonywana możliwie szybko i w jednym toku czynności.

3. Przygotowanie surowców recepturowych.

Surowce farmaceutyczne odpowiedniej jakości, rozpuszczalniki powinny być jałowe, należy użyć wody jałowej.

4. Przygotowanie utensyliów, w tym przygotowanie opakowania końcowego leku gwarantującego jego jakość w okresie stosowania.

Przygotowanie utensyliów wiąże się z wykorzystaniem dopuszczalnych technik sterylizacji i dezynfekcji:

Para wodna pod ciśnieniem (autoklaw) temp. $122^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/20$ min: rozpuszczalniki (woda i roztwory: izotonizujące, korygujące pH, substancje konserwujące, o zwiększonej lepkości); butelki, zlewki szklane, moździerz, szpatałki metalowe, sączki ze szkła spiekanego, lignina, podkładki wagowe (opakowane w materiał paroprzepuszczalny); przedmioty gumowe (zamknięte z 5-krotną ilością wody destylowanej).

Suche gorące powietrze (sterylizator powietrzny) $170^{\circ}\text{C}/1\text{h}$ lub $160^{\circ}\text{C}/2\text{h}$: podłoża maściowe i oleje; butelki, zlewki szklane, moździerz, szpatałki metalowe (opakowane w folię aluminiową).

Chemicznie – roztwory substancji bakteriobójczych: 1) zanurzenie w 5% r-rze chlorku benzalkoniowego $70^{\circ}\text{C}/1\text{h}$ i następnie temp. pokojowa /14-16h: zakraplacze, zakrętki i inne termolabilne przedmioty z tworzyw sztucznych; 2) zanurzenie w 0,1% r-rze boranu fenylortęciowego temp. pokojowa /24h: zakraplacze, zakrętki i inne termolabilne przedmioty z tworzyw sztucznych; 3) zanurzenie w 1% r-rze chlorku benzalkoniowego temp. pokojowa/1h: tuby aluminiowe; 4) zanurzenie 1,5% r-rze Sekusept forte temp. pokojowa/1h: tuby aluminiowe.

Przed wyjałowieniem, wszystkie przedmioty (utensylia) potrzebne do wykonania preparatów, powinny być umyte bieżącą gorącą wodą ($60-70^{\circ}\text{C}$) i kilkakrotnie przepłukane wodą destylowaną (3-5x).

Po wyjałowieniu roztworami substancji bakteriobójczych należy wszystkie przedmioty przemyć jałową wodą destylowaną (5x) i wysuszyć w suszarce w temp 80°C .

5. Sporządzenie leku recepturowego jałowego

Wytwarzanie aseptyczne obejmuje aseptyczne napełnianie i zamykanie pojemników, aseptyczne mieszanie składników i następujące po nim aseptyczne napełnianie oraz aseptyczne pakowanie. Miejsce wykonania, personel, powierzchnie krytyczne, procedury sterylizacji, mieszanie, maksymalny czas przetrzymywania produktu przed napełnianiem pojemników, rodzaj użytego pojemnika – te wszystkie wymienione elementy powinny podlegać procesowi walidacji.

Jałowość produktu finalnego można uzyskać stosując metody sterylizacji opisane powyżej, z koniecznym uwzględnieniem stabilności substancji w wysokich temperaturach. W przypadku braku możliwości zastosowania sterylizacji końcowej, w odniesieniu do roztworów rzeczywistych, można zastosować sączenie przez filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 mikrometra lub mniejszej, zatrzymujący bakterie. Podczas sączenia należy unikać strat substancji rozpuszczonej w roztworze poprzez jej zaadsorbowanie na filtrze. Technika ta nie może być zastosowana przy pozyskiwaniu produktu w postaci np. zawiesin czy roztworu koloidalnego. W tych przypadkach brak możliwości użycia omawianych metod sterylizacji sprowadza wykonanie leku do przygotowania go w warunkach aseptycznych, z wykorzystaniem jałowych surowców.

Olejowe krople do oczu:

Oleje stosowane do sporządzania leków do oczu odpowiadają wymogom monografii FP VI Oleum pro iniectione: jałowe, trwałe, mała liczba kwasowa (nie większa niż 1,0), mała liczba nadtlenkowa (nie większa niż 5,0), substancji niezmydlających się (nie więcej niż 0,5%). Są to oleje naturalne, rafinowane alkalicznie pochodzenia roślinnego – arachidis oleum raffinatum, olivae oleum raffinatum, ricini oleum raffinatum; półsyntetyczne – miglyole 812.

Cel stosowania: przedłużone działanie leku, zniwelowanie działania drażniącego leku, rozpuszczenie substancji leczniczej o charakterze lipofilnym. Oleje nie wymagają dodatku środków konserwujących, buforujących i izotonizujących. Wady: zakłócanie widzenia po zakropleniu; jełczenie oleju, czyli przebieg złożonych procesów chemicznych obniżających jakość oleju pod wpływem światła, powietrza, wilgoci i innych czynników. Wyjaławianie suchym gorącym powietrzem – 170°C przez godzinę w otwartych naczyniach.

Krople do oczu w postaci roztworów olejowych (FP XI) sporządza się metodą 1, a jeżeli nie jest to możliwe, metodą 3 przez rozpuszczenie substancji czynnej w jałowym oleju pozbawionym cząstek nierozpuszczalnych.

Krople do oczu z cyclosporyną:

Krople oczne z cyclosporyną mogą zostać zaordynowane przez lekarza jako lek recepturowy. Wykonuje się je w aptekach dostosowanych do sporządzania leków jałowych. Niestety, nie każda apteka dysponuje łożą aseptyczną, preparat wykonać można tylko w nielicznych aptekach w Polsce.

Do sporządzenia kropli używa się substancji czynnej zawartej w gotowych preparatach z cyclosporyną, najczęściej są to kapsułki elastyczne. Olej rycynowy należy wyjałowić w sterylizatorze powietrznym ogrzewając go w temperaturze 160°C przez jedną godzinę, przesączyć na gorąco w warunkach aseptycznych przez suchy, jałowy sączonek. Przy pomocy sterylnej igły przekłuć odpowiednią ilość kapsułek a ich zawartość przenieść do jałowej parowniczkii. Dodać niewielką ilość jałowego oleju rycynowego (ok. 3 ml). Całość dokładnie wymieszać przy pomocy jałowej kliszki. Kolejno, wytarować jałową butelkę o odpowiedniej pojemności. Zawartość parowniczkii przenieść do butelki i uzupełnić jałowym olejem rycynowym. Butelkę zakręcić sterylnym zakraplaczem i opisać na pomarańczowej sygnaturze z symbolem oka.

Krople do oczu wykonane w aptece z pewnością są słabszej jakości niż te wykonane metodą przemysłową. W przemyśle leki do oczu produkowane są w obszarach produkcyjnych o klasie czystości powietrza A w otoczeniu klasy B.

W recepturze leki do oczu wykonywane są w łoży z nawiewem laminarnego powietrza. Dla uzyskania jałowości krople do oczu są wyjaławiane przez sączenie lub metodami termicznymi w opakowaniu końcowym lub przygotowane w wyniku połączenia jałowych składników. Wytwórca zobowiązany jest do prowadzenia badań wewnętrznych, dokumentowania procesu wytwarzania leku oraz posiadania prób archiwalnych. To znaczy, że każda seria produktu jest poddawana badaniom jakościowym. W większości apteki nie posiadają prób archiwalnych leków wykonanych pod indywidualne potrzeby pacjentów. Tym samym procedura wykonania leku w aptece nie gwarantuje najwyższej jakości. Niejednokrotnie podkreśla się, że człowiek stanowi największe zagrożenie dla czystości mikrobiologicznej sporządzanego leku, ponieważ jest źródłem i nośnikiem drobnoustrojów.

Dodatkowym problemem w aptece jest zaplecze recepturowe. Pomieszczenie do pracy aseptycznej powinno być poprzedzone śluzami określanymi jako śluza brudna i śluza czysta. Jednak w większości aptek receptura poprzedzona jest wyłącznie przedSIONKIEM. Ponadto do rzadkości należy rozdzielenie pracy receptury standardowej od receptury aseptycznej.

Trwałość kropli do oczu sporządzonych w aptece jest znacznie krótsza od tych wytworzonych metodą przemysłową i wynosi 4 tygodnie, pod warunkiem przechowywania w temp. 2-8°C, a w przypadku otwarcia – 10 dni.

Cyclosporyna z uwagi na swoje właściwości fizykochemiczne występuje w lekach ocznych recepturowych w postaci roztworów olejowych, co powoduje ograniczoną biodostępność, a zatem problemy w uzyskaniu stężeń terapeutycznych. Obecnie, wśród preparatów gotowych stosowanych w postaci kropli ocznych z cyclosporyną, pojawiły się rozwiązania technologiczne dotyczące podania cyclosporyny w postaci dyspersji nanosfer lipidowych. Są to układy o budowie matrycowej, w których substancja lecznicza jest inkorporowana do matrycy polimerowej. Pozwala to na uzyskanie wyższych stężeń terapeutycznych leku w tkankach gałki ocznej.

Lek gotowy odznacza się więc wyższą jakością, skutecznością, trwałością i bezpieczeństwem niż lek wytworzony w aptece.

Wykaz leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych:

1. Aqua pro iniectione (Aqua pro iniectione), rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych.
2. Azulan (Chamomillae anthodii/Matricariae floris extractum fluidum), płyn doustny, płyn do stosowania w jamie ustnej, płyn na skórę.
3. Cardiamidum (Nicethamidum), krople doustne, roztwór.
4. Devikap (Colecalciferolum), krople doustne, roztwór.
5. Fenactil (Chlorpromazini hydrochloridum), krople doustne, roztwór.
6. Intractum Hippocastani (Hippocastani intractum), płyn doustny.
7. Intractum Hyperici (Hyperici herbae intractum), płyn doustny.
8. Juvit D3 (Colecalciferolum), krople doustne, roztwór.
9. Linomag (Lini oleum virginale), płyn na skórę.
10. Maść cynkowa (Zinci oxydati unguentum), maść.
11. Mentowal (Menthyli isovaleras), krople doustne, roztwór.
12. Injectio Natrii chlorati isotonica (Natrii chloridum), roztwór do wstrzykiwań.
13. Neospasmina (Extractum fluidum ex: Crataegi fructu et Valerianae radice), syrop.
14. Płyn Burowa (Aluminii subacetatis solutio), płyn na skórę.
15. Senospasmina (Extractum fluidum compositum ex: Crataegi fructu, Valerianae radice, Lupuli flore, Passiflorae herba), syrop.
16. Sirupus Kalii guajacolosulfonici (Sulfogaiacolum FP), syrop.
17. Sirupus Pini compositus (Pini extractum fluidum, Foeniculi tinctura, Codeini phosphas hemihydricus), syrop.
18. Succus Hyperici (Hyperici herbae succus), płyn doustny.
19. Succus Taraxaci (Taraxaci radice succus), płyn doustny.
20. Succus Urticae (Urticae herbae succus), płyn doustny.
21. Syrop prawoślazowy (Althaeae sirupus FP), syrop.
22. Syrop tymiankowy złożony (Thymi sirupus compositus FP), syrop.

23. Tussipect (Ephedrini hydrochloridum + Thymi extractum + Saponinum), syrop.
24. Vitaminum A(Retinolum), płyn doustny.
25. Vitaminum AHasco (Retinolum), krople doustne, roztwór.
26. Vitaminum A(Retinoli palmitas), krople doustne, roztwór.
27. Vitaminum A+D3 (Colecalciferolum + Retinolum), płyn doustny.
28. Vitaminum B6 (Pyridoxini hydrochloridum), roztwór do wstrzykiwań.
29. Vitaminum E (Tocopheroli acetat), płyn doustny.
30. Vitaminum E Hasco (Tocopheroli acetat), krople doustne, roztwór.
31. Vitaminum E (int-rac-alfa – Tocopheroli acetat), krople doustne, roztwór.
32. Vigantol (Colecalciferolum), krople doustne, roztwór.

Piśmiennictwo do rozdziału: Leki wytwarzane w aptece

1. Janicki S., Fiegig A.: Farmacja stosowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
2. Krówczyński L., Jachowicz R.: Ćwiczenie z receptury. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1998.
3. Farmakopee Polskie IV – IX.
4. Jachowicz R.: Receptura apteczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2010.
5. Janicki S., Szulc R., Woyczkowski B.: Receptariusz, MEDYK, Warszawa, 1992.
6. Peuke C., Dreeke – Ehrlich M.: Wskazówki racjonalnego przyrządzania leku recepturowego, MedPharm, Wrocław, 2008.
7. Bodek K. H., Bujak T., Marczyński Z., Piechota – Urbańska M., Redliński A., Samczewska G., Skibska B., Zawadzka E.: Przewodnik po recepturze aptecznej dla studentów Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, 2012.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych (Dz.U. z 2012 r. Poz. 1259).
9. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2004 r. nr 53, poz. 533 ze zm.).
10. Jachowicz R.: Farmacja praktyczna, PZWL, 2010.
11. Bodek K. H.: Sporządzanie leków w warunkach aseptycznych, Farmacja Polska, 9, 2007.
11. <http://www.docplayer.pl/65913849-Leki-do-oczu-przygotowanie-roztorow-pomocniczych-i-utensyliow.html>
12. Ogólne zasady postępowania aseptycznego w aptekach ogólnodostępnych, Aptekarz Polski, L. Bułaś, 07/2012, 71/49.
13. Farmakopea Polska XI. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych PTF, Warszawa 2017.
14. Jachowicz R. (red.): Postać leku. Optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013.
15. Sznitowska M. (red.): Farmacja stosowana technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.
16. <http://www.aptekarzpolski.pl/2015/01/12-2014-wspolczesna-receptura-apteczna-widziana-oczami-stazysty/>

Obowiązująca terminologia

Substancją czynną - jest substancja lub mieszanina substancji, która ma zostać wykorzystana do wytworzenia produktu leczniczego i która, użyta w jego produkcji, staje się składnikiem czynnym tego produktu przeznaczonym do wywołania działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego w celu przywrócenia, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych lub do postawienia diagnozy medycznej;

Sfałszowaną substancją czynną - jest substancja czynna, z wyłączeniem substancji czynnej zawierającej niezamierzoną wadę jakościową, która została fałszywie przedstawiona w zakresie:

- a) tożsamości, w tym opakowania, etykiety, nazwy lub składu w odniesieniu do jakichkolwiek składników oraz mocy tych składników,
- b) jej pochodzenia, w tym jej wytwórcy, kraju wytworzenia, kraju pochodzenia lub podmiotu odpowiedzialnego, lub
- c) jej historii, w tym danych i dokumentów dotyczących wykorzystanych kanałów dystrybucji;

Substancją pomocniczą - jest składnik produktu leczniczego inny niż substancja czynna i materiał opakowaniowy;

Surowcem farmaceutycznym - jest substancja lub mieszanina substancji wykorzystywana do sporządzania lub wytwarzania produktów leczniczych;

Systemem EudraVigilance - jest system wymiany informacji o działaniach niepożądanych, o których mowa w art. 24 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków (Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 1; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 229), zwanego dalej "rozporządzeniem nr 726/2004/WE";

Systemem nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych - jest system wykorzystywany przez podmiot odpowiedzialny oraz właściwe organy do wypełniania zadań i obowiązków wymienionych w rozdziale 21 oraz mający na celu monitorowanie bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, a także wykrywanie wszelkich zmian w ich stosunku korzyści do ryzyka.

Systemem zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego - jest ogół działań podejmowanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, których celem jest identyfikacja i opisanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego, zapobieganie takiemu ryzyku lub jego zminimalizowanie, łącznie z oceną skuteczności tych działań; do produktów leczniczych weterynaryjnych stosuje się system zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego weterynaryjnego;

Zwolnieniem serii - jest poświadczenie przez Osobę Wykwalifikowaną, że dana seria produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego została wytworzona i skontrolowana zgodnie z przepisami prawa oraz wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub warunkami rozpoczęcia prowadzenia badania klinicznego.

Uwaga lek recepturowy nie ma:

- a/ wyznaczonego podmiotu odpowiedzialnego;
- b/ indywidualnej dla leków recepturowych procedury zgłaszania działań niepożądanych;
- c/ systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych;
- d/ systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego;
- e/ kontroli aptecznej oceny ryzyka sfałszowania substancji czynnej lub surowca farmakopealnego;
- f/ zwolnienia serii poprzez osobę wykwalifikowaną bo nie ma serii a każdy lek może być inny;
- g/ zatwierdzonej ulotki dla pacjenta;
- h/ zatwierdzonej przez organ kompetentny charakterystyki produktu leczniczego

Kontroli seryjnej wstępnej podlegają jedynie surowce farmaceutyczne przed ich dystrybucją w celu sporządzania leków recepturowych i aptecznych ;
Dlatego obecnie odstępuje się od rozszerzania produkcji leków w aptece na rzecz ich wytwarzania przemysłowego.

Zgłaszanie działań niepożądanych sprowadza się do procedury obowiązującej dla leków gotowych. Procedura zakłada ,że lek jest dobrej jakości bo otrzymany z dobrych surowców /API / i przygotowany w prawidłowej procedurze wytwarzania zgodnej z GMP.

Każdy lek recepturowy po zgłoszeniu działania niepożądanego winien mieć ocenę jakości wytworzenia aby sprawdzić czy to co złego dzieje się w organizmie pacjenta nie jest spowodowane błędem jakościowym zamiast jak się sądzi działaniem niepożądanym substancji czynnej lub substancji pomocniczych.

Szansa na wykonanie następczego badania jakościowego jest nikła ze względu na dostępność leku recepturowego po zgłoszeniu działania niepożądanego oraz możliwości kontroli jakościowej i ilościowej recepturowego produktu leczniczego

Do obrotu dopuszczone są bez konieczności uzyskania pozwolenia / rejestracji /:

- 1) leki recepturowe;
- 2) leki apteczne;
- 3) produkty radiofarmaceutyczne przygotowywane w momencie stosowania w upoważnionych podmiotach leczniczych, z dopuszczonych do obrotu generatorów, zestawów, radionuklidów i prekursorów, zgodnie z instrukcją wytwórcy, oraz radionuklidy w postaci zamkniętych źródeł promieniowania;
- 4) krew i osocze w pełnym składzie lub komórki krwi pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, z wyłączeniem osocza przetwarzanego w procesie przemysłowym;
- 5) surowce farmaceutyczne **nieprzeznaczone** do sporządzania leków recepturowych i aptecznych;

Uwaga : Zakres wytwarzania leków recepturowych w aptece wyklucza odtworzenie pełnego składu substancji pomocniczych leku gotowego z powodu braku dostępu do potrzebnych wszystkich surowców farmaceutycznych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lekach recepturowych.

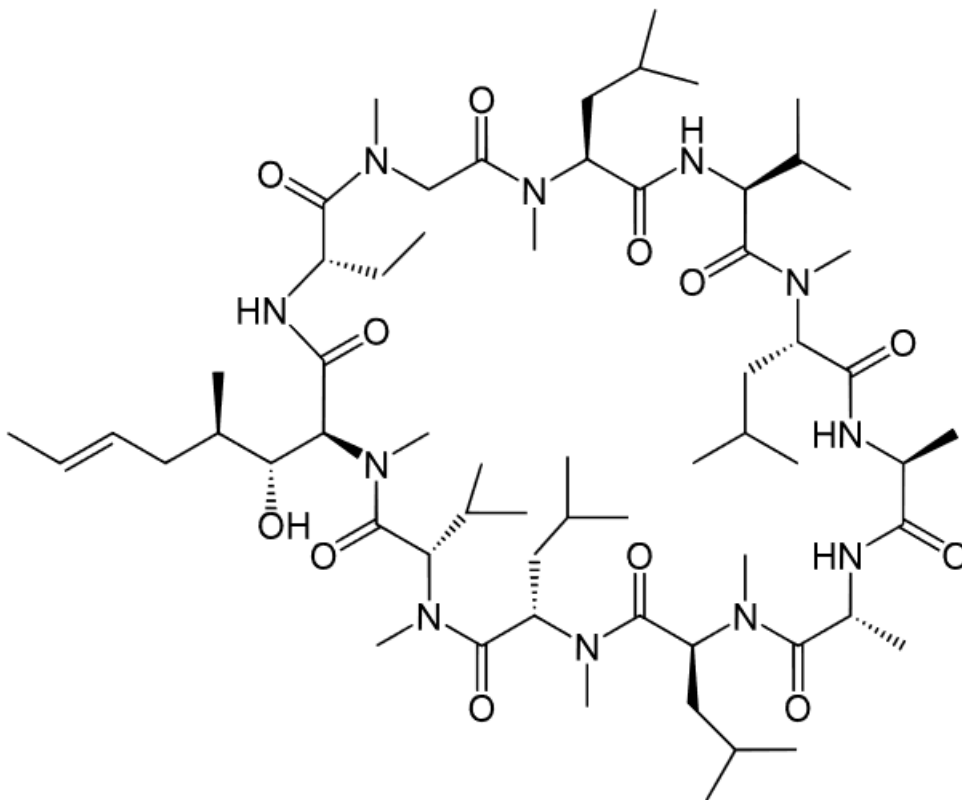
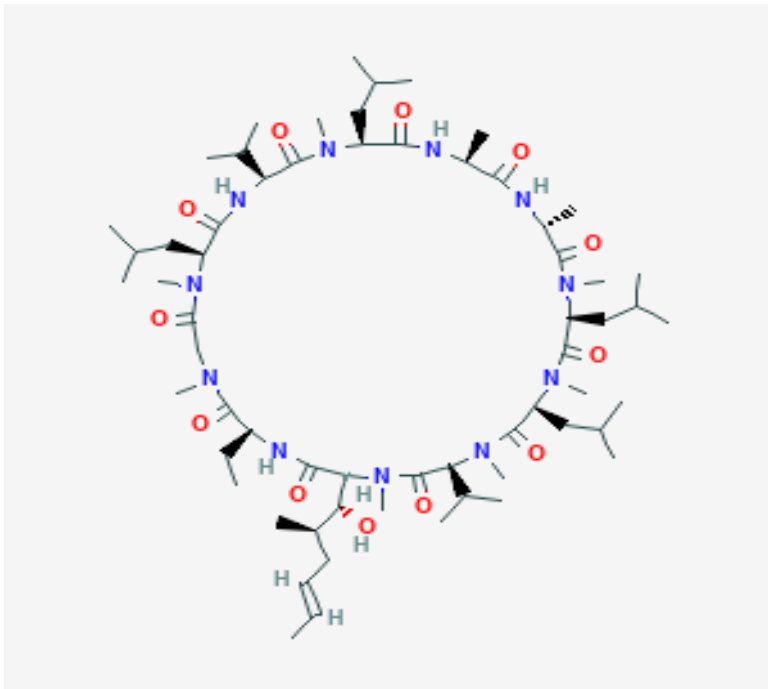
- 6) immunologiczne produkty lecznicze weterynaryjne wytworzone z patogenów lub antygenów pochodzących od zwierząt znajdujących się w danym gospodarstwie i przeznaczonych do leczenia zwierząt występujących w tym samym gospodarstwie;

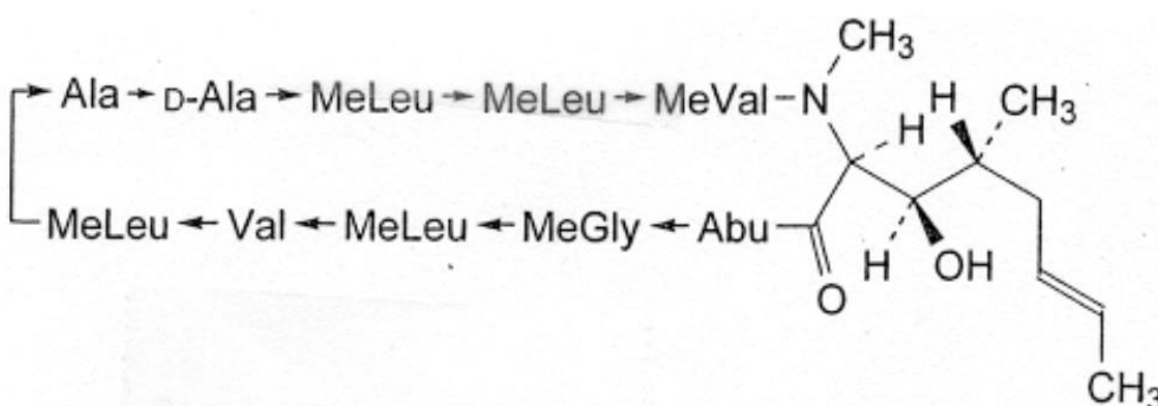
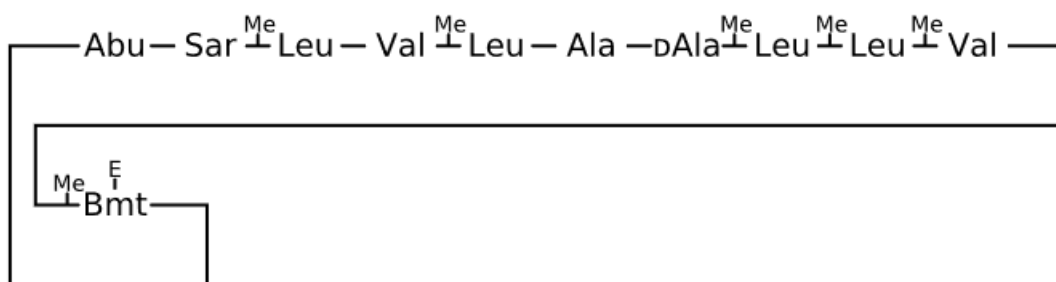
7) produkty lecznicze terapii zaawansowanej - wyjątki szpitalne.

Ad 2/ Cyklosporyna A – opis

Historia cyklosporyny rozpoczyna się 50 lat temu w **1969** roku, kiedy to naukowcy pracujący dla firmy Sandoz testowali aktywność ekstraktów pochodzących z dwóch nowych szczepów grzybów. Jak się okazało, żaden z nich nie miał istotnego działania przeciwgrzybiczego. Ekstrakty te zostały jednak wysłane do oddzielnego laboratorium badającego aktywność cytotoksyczną i immunosupresyjną z nadzieją, że w tym zastosowaniu okażą się one skuteczne. Ekstrakt 24-556, którego głównym składnikiem była właśnie cyklosporyna, wykazał silne właściwości tłumienia układu immunologicznego. Wyizolowany czysty związek umożliwił transplantację skóry i szpiku kostnego u gryzoni. Wyniki badań przedklinicznych były bardzo obiecujące. Na pierwsze próby kliniczne nie trzeba było zatem długo czekać. Po oficjalnym doniesieniu o immunosupresyjnym działaniu cyklosporyny w 1976 roku, nowym związkiem zaczęło się interesować wielu naukowców. Wśród nich byli m.in. doktorzy Calne i White z Cambridge oraz doktor Allison z Londynu, którzy po wstępnych próbach na zwierzętach przystąpili do testowania cyklosporyny u pacjentów z przeszczepioną nerką. W następnych latach donieśli oni o wielkim sukcesie zastosowanej terapii. Spośród 36 przeszczepionych organów aż 30 funkcjonowało prawidłowo, w tym aż u 15 pacjentów nie było konieczne stosowanie dodatkowych środków immunosupresyjnych. Następne badania kliniczne ugruntowały naczelną pozycję cyklosporyny we współczesnej transplantologii wykazując mniejszą śmiertelność w grupie leczonej nowym lekiem. Między innymi dzięki zastosowaniu cyklosporyny udało się zwiększyć aż do 74% roczną przeżywalność pacjentów z przeszczepioną wątrobą.

Różne wzory cząsteczkowe obrazujące cyklosporynę





IUPAC NAME/ nazwa zatwierdzona przez Unię Chemii Czystej i Stosowanej/

A/ cyclo[[(2S)-2-aminobutyryl]-sarcosyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-N-methyl-(4R)-4-[(E)-but-2-enyl]-4-methyl-L-threonyl]

lub

B/ (3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-30-ethyl-33-[(E,1R,2R)-1-hydroxy-2-methylhex-4-enyl]-1,4,7,10,12,15,19,25,28-nonamethyl-6,9,18,24-tetrakis(2-methylpropyl)-3,21-di(propan-2-yl)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecacyclotritriacontane-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecone

Isomeric SMILES / miejsca asymetrii/

CC[C@H]1C(=O)N(CC(=O)N([C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N([C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N[C@H](C(=O)N([C@H](C(=O)N([C@H](C(=O)N1)[C@@H]([C@H](C)C/C=C/C)O)C)C(C)C)CC(C)C)CC(C)C)C)C)CC(C)C)C(C)C)CC(C)C)C(C)C)CC(C)C)C

Molecular Formula / wzór sumaryczny/

C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

Postać krystaliczna wyizolowana z roztworu acetonowego : białe igły lub biały proszek

Obecnie na świecie zarejestrowanych jest ponad 50 dostawców cyklosporyny oferujących dostęp do tej substancji czynnej.

Uwaga :

W związku z różnymi modyfikacjami procesu syntezy u różnych wytwórców/dostawców możliwe jest występowanie różnych zanieczyszczeń.

Apteka przygotowująca leki recepturowe I apteczne nie jest w stanie identyfikować zanieczyszczeń występujących w stosowanych surowcach.

Poniżej historie różnych konsekwencji zanieczyszczeń leków związanych z lekceważeniem zanieczyszczeń w substancjach czynnych.

Przykład pierwszy

- **2008 rok lek przeciwzakrzepowy heparyna.**
- **Heparyna** importowana z Chin zawierała celowo sfałszowany składnik, który imitował heparynę, był trujący. Celem takiego działania miała być redukcja kosztów produkcji.
- Substancją rozpoznana jako **zanieczyszczenie był siarczan chondroityny** powodujący nagły spadek ciśnienia krwi oraz duszności występujące w ciągu 30 minut po podaniu zanieczyszczonej nim heparyny.
- Dotyczyło to firmy Baxter-zmarło kilkaset osób, tysiące zmagало się z ostrymi reakcjami alergicznymi

Przykład drugi

- **2018 rok walsartan** antagonist receptoru angiotensyny- sartany- kardiologia- stabilizacja ciśnienia tętniczego krwi.
- **Walsartan** stosowany w EU pochodzi od chińskiego dostawcy.
- Badania analityczne zgodne ze specyfikacją nie wykazywały zanieczyszczeń bo były ukierunkowane na inne ich rodzaje
- Badania analityczne poszerzone ujawniły **zanieczyszczenia N-nitrozodimetyloaminą oraz N –nitrozodietiloaminą , obie substancje w trybie przewlekłej obecności w organizmie pacjenta mogą powodować nowotwory wątroby.**

Piśmiennictwo do rozdziału Cyklosporyna A

<http://www.ebi.ac.uk/chebi/userManualForward.do#ChEBI%20Ontology>

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00091#enzymes>

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00091#transporters>

<https://livertox.nlm.nih.gov/Cyclosporine.htm>

<https://comptox.epa.gov/dashboard/DTXSID0020365>

<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+59865-13-3>

Cyclosporine [USAN:USP]

<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0059865133>

ChemIDplus Chemical Information Classification

<https://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>

European Chemicals Agency (ECHA)

<https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.119.569>

<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/66385>

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?labeltype=all&query=CYCLOSPORINE>
EU Community Register of Medicinal Products

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o196.htm>

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o791.htm>

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o360.htm>

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o455.htm>

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25012.htm>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verkazia>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ikervis>

Ambroziak et al. Kompendium Okulistyki wyd Oftal Warszawa 2008,2014,2017

Ad 3/ Kliniczne zastosowanie cyklosporyny A

A/ Wskazania transplantacyjne

Przeszczepianie narządów mięsaszowych - zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsaszowych. Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych. Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. graft-versus-host disease).

B/ Wskazania pozatransplantacyjne

Zespół nerczycowy - steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Equoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów - leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Łuszczyca - leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry - produkt leczniczy Equoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

C/ Wskazania do stosowania w leczeniu okulistycznym

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

U pacjentów z zespołem suchego oka, stanu który, jak można uważać, ma mechanizm zapalno-odpornościowy, cyklosporyna, po podaniu do oka, jest biernie wchłaniana przez limfocyty T naciekające rogówkę i spojówkę, gdzie inaktywuje fosfatazę kalcyneuryny. Inaktywacja kalcyneuryny przez cyklosporynę hamuje defosforylację czynnika transkrypcyjnego NF-AT i uniemożliwia translokację NF-AT do jądra komórkowego, blokując w ten sposób uwalnianie cytokin prozapalnych takich jak IL-2.

Zespół suchego oka /ZSO/ ang dry eye disease DED to choroba powierzchni ocznej charakteryzująca się utratą homeostazy filmu łzowego. Chorobie towarzyszą niestabilność filmu łzowego i hiperosmolarność, zapalenie i uszkodzenie powierzchni oka oraz zaburzenia neurosensoryczne.

Zespół suchego oka jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych/modyfikowanych schorzeń powierzchni oka o charakterze przewlekłym i zapalnym, implikującym zaburzenie stabilności i integralności filmu łzowego. Jest schorzeniem przewlekłym, którego częstość występowania wzrasta z wiekiem.

Dwa podstawowe rodzaje zespołu suchego oka związane są z nadmiernym odparowywaniem filmu łzowego, trzecia związana jest z zaburzeniami niedostatecznego wydzielania warstwy wodnej.

Postać z nadmiernym parowaniem jest indukowana głównie przez dysfunkcje gruczołów Meiboma. Gruczoły Meiboma są odpowiedzialne za produkcję warstwy lipidowej filmu łzowego a tym samym za stabilność i integralność filmu łzowego. Zaburzenia związane z niewydolnością gruczołów Meiboma mogą być implikacją pierwotnych zmian w ich obrębie i wtórnie prowadzić do objawów zespołu suchego oka. Proces zapalny na powierzchni oka indukowany zmianami jakościowymi i ilościowymi filmu łzowego może zarazem poprzez aktywację czynników prozapalnych, uruchamiać procesy degeneracyjne, które prowadzą do obturcji gruczołów Meiboma.

Główne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego w przebiegu zespołu suchego oka to :

- upośledzona funkcja gruczołu łzowego, obniżenie wydzielania naturalnych czynników przeciwzapalnych np. laktoferyny;
- zwiększenie osmolarności filmu łzowego, bodziec prozapalny wywołujący zwiększoną produkcję interleukiny 1, 8 oraz TNF alfa/kachektyny/ i MMPs / metaloproteinazy macierzowe / ang. matrix metalloproteinases/.
- zwiększone stężenie metaloproteinaz / enzymów odpowiadających za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej w filmie łzowym. które prowadzi do lizy komórek podstawnych nabłonka rogówki i białek oraz zapewnia ciągłość bariery rogówkowej / okludyna/.

Klasyfikacja zespołu suchego oka/ Ambroziak / :

- 1/** niedobór warstwy wodnej związany z zespołem Sjögrena lub niezwiązany z zespołem Sjögrena;
- 2/** Nadmierne wyparowywanie łez: choroba gruczołów Meiborna, nadmierna ekspozycja, zaburzenia mrugania, soczewki kontaktowe, czynniki środowiskowe;
- 3/** Przyczyny zespołu suchego oka niezwiązanego z zespołem Sjögrena: pierwotnie związane z wiekiem zmniejszone wydzielanie łez, zniszczenie tkanki gruczołu łzowego, guz, stany zapalne np. w guzie rzekomym lub sarkoidozie.
- 4/** Brak lub zmniejszenie masy gruczołu łzowego: usunięcie chirurgiczne, wrodzony brak;

5/ Niedrożność przewodów gruczołów łzowych spowodowana bliznowaceniem spojówek: oparzenia chemiczne, pemfigoid bliznowaciejący, zespół Stevensa-Johnsona, długotrwała jaglica;

6/ Zespoły neurologiczne z utratą odruchów czuciowych i ruchowych: rodzinna dysautonomia Zespół Riley-Day, choroba Parkinsona, osłabienie czuciowe związane z objawami suchego oka po przebytych zabiegach chirurgii refrakcyjnej oraz spowodowane noszeniem soczewek kontaktowych

7/ niedobory witaminy A.

Najczęstszymi objawami towarzyszącymi zespołowi suchego oka są : uczucie piasku pod powiekami, uczucie ciała obcego, swędzenie, zwiększona ilość śluzu, łzawienie, pieczenie, światłowstręt, zaczerwienienie oczu, ból, zamglone widzenie.

Objawy nasilają się pod koniec dnia, w związku z przedłużoną pracą wzrokową lub niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi.

Zespół suchego oka jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych schorzeń powierzchni oka, o charakterze przewlekłym i wieloczynnikowej etiologii. Częstość występowania zespołu w polskiej populacji nie jest ściśle określona, a dane szacunkowe wahają się między 10 a 18%. W ciężkim zapaleniu rogówki z zespołem suchego oka w praktyce najczęściej stosowane są kortykosteroidy (u ok. 80% pacjentów), u ok. 19% pacjentów stosuje cyklosporynę w postaci recepturowych kropli lub maści do oczu, a u ok. 1% leki gotowe zawierające cyklosporynę (Restasis), uzyskane przez świadczeniobiorców w drodze importu docelowego (w okresie kiedy istniała taka możliwość). Żadne z wyżej wymienionych leków nie są obecnie refundowane. Lek Ikervis jest lekiem gotowym zawierającym cyklosporynę, stworzonym specjalnie dla zastosowań w okulistyce, a jego podawanie raz dziennie może w opinii wnioskodawcy zwiększać compliance pacjenta.

Dawkowanie i sposób podawania produktu leczniczego Ikervis.

Leczenie produktem leczniczym IKERVIS musi być rozpoczęte przez okulistę lub innego profesjonalnego członka personelu medycznego z odpowiednimi kwalifikacjami w dziedzinie okulistyki.

Dorośli - zalecana dawka to jedna kropla produktu IKERVIS raz na dobę, podawana do chorego oka (oczu) przed snem. Odpowiedź na leczenie należy ponownie oceniać co najmniej co 6 miesięcy. W razie pominięcia dawki należy kontynuować leczenie podając następną dawkę o zwykłej porze. Należy pouczyć pacjentów, aby nie podawali więcej niż jedną kroplę do chorego oka (oczu).

Pacjenci w podeszłym wieku - populacja pacjentów w podeszłym wieku była oceniana w badaniach klinicznych. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Uwaga:

Leki recepturowe wytwarzane w aptekach nie mają dokonywanej oceny prawidłowego dawkowania w badaniach klinicznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby - nie badano działania produktu IKERVIS u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Jednakże stosowanie produktu w tych populacjach nie wymaga szczególnej uwagi.

Dzieci i młodzież - Stosowanie produktu leczniczego IKERVIS w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zespołem suchego oka, u których nie doszło do poprawy pomimo stosowania preparatów sztucznych łez nie jest właściwe.

Podanie do oka - środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu leczniczego

Należy pouczyć pacjentów o konieczności umycia rąk przed podaniem leku. Przed podaniem należy **delikatnie** wstrząsnąć pojemnikiem jednodawkowym. Zbyt intensywne wytrząsanie może doprowadzić do aglomeracji cząsteczek obniżających skuteczność produktu leczniczego. Aglomeracja może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość każdego pojemnika jednodawkowego wystarcza do podania leku do obu oczu. Wszystkie niewykorzystane resztki emulsji należy natychmiast usunąć.

Należy polecić pacjentom zastosowanie okluzji przewodu nosowo-łzowego oraz zamknięcie powiek na 2 minuty po zakropleniu leku, aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania leku (patrz punkt 4.4). Jeśli stosuje się więcej okulistycznych produktów leczniczych podawanych miejscowo, to każdy z nich należy podawać z przynajmniej 15-minutowym odstępem. Produkt IKERVIS powinien być podany jako ostatni

.Podanie do oka - środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem produktu leczniczego. Należy pouczyć pacjentów o konieczności umycia rąk przed podaniem leku. Przed podaniem należy delikatnie wstrząsnąć pojemnikiem jednodawkowym.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość każdego pojemnika jednodawkowego wystarcza do podania leku do obu oczu. Wszystkie niewykorzystane resztki emulsji należy natychmiast usunąć. Należy polecić pacjentom zastosowanie okluzji przewodu nosowo-łzowego oraz zamknięcie powiek na 2 minuty po zakropleniu leku, aby zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe leku. Może to prowadzić do zmniejszenia częstości występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększenia skuteczności miejscowego działania leku.

Jeśli stosuje się więcej okulistycznych produktów leczniczych podawanych miejscowo, to każdy z nich należy podawać z przynajmniej 15-minutowym odstępem. Produkt IKERVIS powinien być podany jako ostatni.

4/ Ewidencjonowane działania niepożądane, specjalne ostrzeżenia, interakcje produktów leczniczych zawierające cyklosporynę A.

Działania niepożądane :

A Działania niepożądane związane z obecnością cyklosporyny jako substancji aktywnej w formie doustnej lub w postaci koncentratu do infuzji.

B Działania niepożądane związane z obecnością cyklosporyny w formie leku okulistycznego / krople do oczu/.

Ad A/

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	Leukopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna
Częstość nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Drgawki, parestezje
Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenna, zaburzenia widzenia, ślepoty korowej, śpiączka, niedowład i ataksja mózdzkowa
Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
Częstość nieznana	Migrena

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
Rzadko	Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
Częstość nieznana	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczka, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Osłabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

Ad B/

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W czterech badaniach klinicznych obejmujących 532 pacjentów otrzymujących produkt IKERVIS oraz 398 pacjentów otrzymujących podłoże produktu IKERVIS (grupa kontrolna), produkt IKERVIS podawany był przynajmniej raz na dobę do obu oczu przez okres do jednego roku. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały ból oka (19%), podrażnienie oka (17,8%), łzawienie (6,2%), przekrwienie oka (5,5%) i rumień powieki (1,7%); były one przeważnie przemijające i występowały podczas zakraplania.

Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu IKERVIS dotyczyła oka i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból w miejscu podania był miejscowym działaniem niepożądanym związanym z produktem IKERVIS często zgłaszanym podczas badań klinicznych. Najprawdopodobniej można go przypisać działaniu cyklosporyny.

Zgłoszono jeden przypadek ciężkiej nadżerki nabłonka rogówki, zidentyfikowany przez badacza jako dekompensacja rogówki; zmiana ta ustąpiła bez następstw.

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę, są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zakażeń. Mogą wystąpić zakażenia uogólnione, jak i zlokalizowane. Może też dojść do nasilenia istniejących uprzednio zakażeń.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Bakteryjne zapalenie rogówki, półpasiec oczny
Zaburzenia oka	Często	Rumień powieki, nasilone łzawienie, przekrwienie oczu, nieostre widzenie, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, podrażnienie oka, ból oka
Niezbyt często		Obrzęk spojówek, zaburzenia wydzielania łez, wydzielina z oka, świąd oka, podrażnienie spojówek, zapalenie spojówek, uczucie obecności ciała obcego

		w oczach, obecność złogów w oku, zapalenie rogówki, zapalenie brzegów powiek, dekompensacja rogówki, gradówka, zmiany naciekowe rogówki, blizny rogówki, świąd powiek, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu podania
Często		Podrażnienie w miejscu podania, rumień w miejscu podania, łzawienie w miejscu podania
Niezbyt często		Reakcja w miejscu podania, dyskomfort w miejscu podania, świąd w miejscu podania, uczucie obecności ciała obcego w miejscu podania

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu.

Czasami w sytuacji bardzo aktywnych substancji czynnych zmniejszenie dawki nie eliminuje występowania działań niepożądanych.

Dobrym przykładem jest produkt leczniczy Restasis czyli 0,05% emulsja do oczu z cyklosporyną dostępna w USA nie dopuszczona w Unii Europejskiej wykazująca jako działania niepożądane obrzęk oka, pokrzywkę, rzadkie przypadki ciężkiego obrzęku naczyńioruchowego, obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk gardła i duszność.

Lek Ikervis dopuszczony do obrotu w EU w tym także w Polsce ma dwukrotnie wyższe stężenie cyklosporyny.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

A cyklosporyny jako substancji aktywnej w formie doustnej lub w postaci koncentratu do infuzji.

B cyklosporyny w formie leku okulistycznego / krople do oczu/.

Ad A/

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku.

Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i guzów narządów miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności

unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię PUVA.

Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polioma, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive mulitpcal leukoencephalopathy*).

Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania.

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

Toksyczne działanie na wątrobę

Obserwowane zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną.

Hiperkalemia

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu.

Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do objawowej hipomagnezemia, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację magnezu.

Żywe szczepionki atenuowane

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych

Nadciśnienie

W czasie leczenia cyklosporyną należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie

obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny.

Ad B/

Produkty lecznicze wpływające na układ odpornościowy, w tym cyklosporyna, mogą osłabić mechanizmy obronne organizmu pacjenta chroniące przed zakażeniami i nowotworami złośliwymi.

Jednoczesne podawanie produktu IKERVIS z kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy może nasilić działanie produktu IKERVIS na układ odpornościowy.

Produkt IKERVIS nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Ten produkt leczniczy może wywołać przemijające nieostre widzenie lub inne zaburzenia wzroku mogące upośledzić zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy odradzić pacjentom prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia zaburzeń wzroku.

Interakcje z innymi lekami

A cyklosporyny jako substancji aktywnej w formie doustnej lub w postaci koncentratu do infuzji.

B cyklosporyny w formie leku okulistycznego / krople do oczu/.

Ad A/

Różne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu lub krwi pełnej, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4. Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego, glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP, ang. organic anion transporter proteins) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transporterów.

Dlatego należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny:

barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, probukol, orlistat, Hypericum perforatum (ziele dziurawca), tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan.

Produktów zawierających Hypericum perforatum (ziele dziurawca) nie wolno stosować jednocześnie z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia cyklosporyny we krwi i w rezultacie osłabione działanie leku

Ryfampicyna indukuje jelitowy i wątrobowy metabolizm cyklosporyny. Może zająć konieczność 3 do 5-krotnego zwiększenia dawki cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania.

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny. Przykładami są:

nikardypina, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, metyloprednizolon (duże dawki), allopurynol, kwas cholowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicina, nefazodon.

Antybiotyki makrolidowe: erytromycyna może 4 do 7-krotnie zwiększać ekspozycję (AUC)cyklosporyny powodując niekiedy toksyczne działanie na nerki. Istnieją doniesienia, że klarytromycyna podwaja ekspozycję (AUC) cyklosporyny. Azytromycyna zwiększa stężenie cyklosporyny o około 20%.

Antybiotyki azolowe: ketokonazol, flukonazol, itraconazol i worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać ekspozycję (AUC) cyklosporyny.

Werapamil zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi od 2 do 3 razy.

Jednoczesne podawanie telaprewiru spowodowało około 4,64-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na cyklosporynę znormalizowanej względem dawki.

Amiodaron znacznie zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu, jednocześnie ze zwiększaniem stężenia kreatyniny w surowicy. Interakcja ta może występować przez dłuższy czas po odstawieniu amiodaronu, z uwagi na jego bardzo długi okres półtrwania (około 50 dni).

Zgłaszano, że danazol zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi o około 50%.

Diltiazem (w dawkach 90 mg/dobę) może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu nawet o 50%.

Imatynib może zwiększać ekspozycję (AUC) i Cmax cyklosporyny o około 20%.

Skojarzenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie nefrotoksyczne, takimi jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol), pochodne kwasu fibrynowego (np. bezafibrat, fenofibrat), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H₂ (np. cymetydyna, ranitydyna), metotreksat

Podczas jednoczesnego podawania leku mogącego wywierać synergiczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić ścisłą kontrolę czynności nerek. Jeśli dojdzie do istotnych zaburzeń czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę jednocześnie podawanego produktu leczniczego lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu ze względu na ryzyko toksycznego wpływu na nerki i interakcji farmakokinetycznych za pośrednictwem CYP3A4 i (lub) P-gp

Wpływ cyklosporyny na inne leki

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) i białek transportujących aniony organiczne (OATP). Jednoczesne podawanie leków będących substratami CYP3A4, P-gp i OATP z cyklosporyną może zwiększać osoczowe stężenie jednocześnie stosowanych leków, będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) i etopozydu. Jeśli którykolwiek z tych leków jest podawany jednocześnie z cyklosporyną konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej pozwalającej na wczesne wykrycie toksycznego wpływu produktów leczniczych, a w konsekwencji zmniejszenie ich dawki lub odstawienie leków. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć i należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn zgodnie z zaleceniami ich wytwórców.. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub całkowicie przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i

podmiotowymi objawami miopatii lub u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi ich do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu ze względu na hamujące działanie cyklosporyny na P-gp.

Jednoczesne podawanie nifedypiny z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu dziąseł w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

Jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Możliwym następstwem może być odwracalne zaburzenie czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), to nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

Ad B/

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu IKERVIS. Stosowanie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na układ odpornościowy.

Jednoczesne podawanie produktu IKERVIS z kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy może nasilić działanie cyklosporyny na układ odpornościowy

Analiza działań niepożądanych, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz interakcji z innymi lekami wskazuje jak poważnym lekiem jest cyklosporyna bez względu na rodzaj zastosowania klinicznego.

Obecna doktryna farmakologiczna bezwzględnie zaleca w takich przypadkach podawanie pacjentom leków wytwarzanych w trybie nadzoru GMP przez uznanych wytwórców farmaceutycznych kontrolowanych przez pomiot odpowiedzialny i kompetentne organy rejestracyjne krajowe i Unii Europejskiej.

Powszechność receptury zalecana w XIX wieku wynikała z braku gotowych leków na rynku. 150 lat wstecz możliwość dostępu pacjentów do produktów leczniczych wytwarzanych przez osoby specjalistycznie wykształcone była diametralnie inna niż dzisiaj.

Wydaje się, że stanowisko organu kompetentnego jakim jest AOTM i T dotyczące zalecenia wytwarzania cyklosporyny w ramach receptury aptecznej jest mocno dyskusyjne i nosi znamiona żartu kabaretowego podobnie jak kwestionowanie obecności bakterii i wirusów oraz prądu tylko dlatego, że ich nie widać gołym okiem.

Dostępność chorych do aptek gotowych wykonać lek okulistyczny z cyklosporyną jest w Polsce znikoma ze względu na:

- **wysoki koszt zakupu surowców oraz brak możliwości jego całkowitego wykorzystania,**
- **brak gwarantowanej powtarzalności zamówień - recept na cyklosporynę stosowaną okulistycznie,**
- **problemy z wysyłką pocztową recepturowego leku okulistycznego na cały kraj,**
- **brak zatwierdzonych przez Urząd Rejestracji ulotek przylekowych dla pacjentów stosujących recepturową formę cyklosporyny.**

Ikervis zawiera cyklosporynę ok. 0,1% w postaci emulsji kationowej , bez konserwantów. Przeznaczony jest do stosowania w ciężkim zapaleniu rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania sztucznych łez.

Krople do oczu IKERVIS łączą w sobie przeciwzapalne działanie cyklosporyny z inowacyjną technologią nanoemulsji kationowej Novasorb co pomaga uzyskać długotrwałe nawilżenie i lubryfikacje powierzchni oka.

W badaniach stwierdzono wysoką ekspozycję rogówki na cyklosporynę po podaniu pojedynczej dawki 0,1% czterokrotnie wyższą niż po podaniu dawki 0,05% w postaci anionowej.

Emulsja kationowa służy wydłużeniu okresu ekspozycji nabłonka powierzchni oka na lek. Olejste krople o dodatnim ładunku w mechanizmie przyciągania elektrostatycznego przywierają do naładowanych ujemnie powierzchniowych grup funkcyjnych nabłonka oka.

Jeżeli umownie przyjmimy lek recepturowy za generyczny w stosunku do leku gotowego jako referencyjnego to analizując zamianę powinno się rozważyć:

Zamienność czyli substytucja

Biorównoważność

Biodostępność

Równoważność: farmaceutyczna , kliniczna, terapeutyczna

Porównywalność

Referencyjny produkt leczniczy jest to produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji. W przypadku kilku leków o tej samej substancji czynnej dawce i postaci za referencyjny uznajemy ten , który jako pierwszy został dopuszczony do obrotu. Z pojęciem referencyjnego produktu leczniczego może wiązać się termin państwa referencyjnego.

Jest to państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o wolnym Handlu / EFTA - European Free Trade Association / -strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Do tej grupy państw europejskich zaliczamy Norwegię , Islandia, Lichtenstein. Pozostały kraj taki jak np. Szwajcaria nie jest zaliczany do tzw. Państw Referencyjnych ponieważ jest członkiem EFTA ale nie jest członkiem EOG. Niemniej szwajcarskie produkty lecznicze dopuszczone do obrotu po raz pierwszy na bazie starego prawa farmaceutycznego sprzed obowiązywania Dyrektywy 2001/83/WE w procedurze narodowej na terenie Szwajcarii uznawane są za leki oryginalne czyli umownie referencyjne.

Innowacyjny produkt leczniczy jest to produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji zawierający jako substancję czynną nową molekułę zwiększającą skuteczność leczenia , wymagający dokładnej identyfikacji pacjenta, ocenę zaawansowania jego stanu chorobowego. Często do prawidłowego terapeutycznie celowanego zastosowania leku innowacyjnego wymagane jest precyzyjne badanie genetyczne identyfikujące rodzaj zaburzenia w konkretnym genie genomu chorego. Innowacyjne produkty lecznicze mają istotne znaczenie w medycynie personalizowanej / personalized medicine, personalized healthcare / , której zasadą jest podanie właściwego leku dla właściwego chorego we właściwym czasie.

Generyczny / odtwórczy / produkt leczniczy jest to produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie nie pełnej dokumentacji opierającej się na dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego. Jest on odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego, który został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej , lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o wolnym Handlu / EFTA /-strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym i podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego wyraził zgodę na wykorzystanie wyników badań nieklinicznych i klinicznych zawartych w dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego albo od daty wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego którymkolwiek z tych państw do dnia złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej upłynął okres 6 lat, chyba że ochrona patentowa referencyjnego produktu leczniczego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej wygasła wcześniej.

Lek generyczny / odtwórczy / ma identyczny skład substancji leczniczej jak lek referencyjny / oryginalny /.

W wielu krajach Unii Europejskiej występuje praktyka wydawania innego produktu leczniczego niż przepisany na receptę pod warunkiem zachowania tej samej substancji leczniczej w tej samej dawce i postaci.

W niektórych krajach praktykowany jest wariant zastępowania leków w którym jeżeli lekarz przepisze lek, stosując międzynarodową nazwę niezastrzeżoną / INN / zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia inaczej nazwę powszechnie stosowaną lub nazwę potoczną produktu leczniczego farmaceuta w aptece może zdecydować o wydaniu pacjentowi dowolnego produktu z daną substancją czynną.

Zamienność / substytucja / leków musi się opierać na zachowaniu równoważności:

- a/ farmaceutycznej – identyczność dawki substancji leczniczej w tej samej postaci leku;
- b/ terapeutycznej-ta sama skuteczność i to samo bezpieczeństwo działania;
- c/ biologicznej – podobna dostępność biologiczna przy braku istotnych różnic parametrów farmakologicznych.

Dostępność biologiczna jest definiowana jako procent dawki leku w krążeniu ogólnym po podaniu pozanaczyniowym / doustnie, podskórnym, podjęzykowo, podpoliczkowo, domięśniowo, do ucha, **do oka** , do odbytnicy , dopochwowo, do jam ciała/ Istotne jest aby lek po pokonaniu bariery miejsca podania dostał się do krwi i z nią dotarł do narządu docelowego. Zmiany pójestracyjne / np. dotyczące zmiany substancji pomocniczych / mogą rzutować na właściwości fizykochemiczne leku a co za tym idzie na zmiany parametrów farmakokinetycznych.

Są sytuacje kiedy nie możemy stosować tzw substytucji automatycznej, konieczne jest rozważenie stosunku korzyści do ryzyka pojawiającego się przy zamianie leku.

Do takich wyjątków należą następujące przypadki :

- a/ gdy pacjent jest leczony lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym czyli o małej różnicy pomiędzy stężeniem dawki leczniczej i dawki letalnej;
- b/ zamieniany lek wykazuje nieliniową farmakokinetykę w tym biodostępność / różny odsetek wchłoniętej dawki w tym samym czasie, różną wartość maksymalnego stężenia we krwi, różny czas po jakim występuje maksymalne stężenie we krwi /;
- c/ wyniki biorównoważności dla zamiennika przekraczają odchylenia powyżej +25% i poniżej -20%

d/ dane dotyczące porównawczych badań biorównoważności zamienników są niedostępne lub nieznanne / pacjenci szczególnej troski czyli mający atypowe reakcje na leki, pacjenci geriatryczni, pediatryczni wymagają szczególnej troski i wnikliwej obserwacji po zastosowaniu zmiany leków w trakcie terapii,
f/ pamiętajmy , że w trakcie kuracji nie zamieniamy produktów leczniczych znajdujących się w grupie terapeutycznej leków przeciwpadaczkowych , przeciwarrytmicznych , psychotropowych, antykoncepcyjnych i leków biologicznych,
g/ ostrożnie w przypadku inhibitorów i induktorów izoenzymów CYP,
h/ leki , których wchłanianie zależy od obecności pokarmu,
i/ zmodyfikowanym celowo procesie uwalniania i dystrybucji np. formy retard,
j/ skrajnie lipofilnych,
k/ długim okresie półtrwania.

Biorównoważność

Wracając do wytycznej i standaryzacji badań biorównoważności to za model przyjmujemy porównanie dwóch produktów podawanych w dawkach jednorazowych w układzie krzyżowym, randomizowanym, dwuokresowym i dwusekwencyjnym na zdrowych ochotnikach nie mających problemów z przewodem pokarmowym.

Podawanie kilku dawek badanego leku zdrowym ochotnikom w badaniach biorównoważności może być dla nich zbyt ryzykowne z punktu widzenia zagrożenia zdrowia. Stąd zasada dawek jednorazowych.

Ochotnicy podzieleni na dwie grupy otrzymują jedni lek oryginalny a drudzy badany generyk.

Po wyflukaniu przez organizm pozostałości dokonuje się zamiany grup i ponownego podania drugiego leku.

Ci co dostawali za pierwszym razem lek oryginalny dostają generyk a drudzy lek oryginalny. Jest to podanie krzyżowe.

Podanie obu porównywalnych produktów winno odbywać się z zachowaniem przerwy koniecznej do pełnej eliminacji substancji czynnej z organizmu, za którą uznaje się okres co najmniej 5 czasów półtrwania tejże substancji w fazie eliminacji.

Wybór liczby ochotników uczestniczących w badaniu biorównoważności winien opierać się na odpowiednich wyliczeniach uwzględniających wiedzę o spodziewanej zmienności parametrów farmakokinetycznych badanego produktu i lub jego substancji czynnych.

Biodostępność

Parametr służący do porównania leku generycznego z referencyjnym, określany jest jako część niezmienionej substancji aktywnej, która dostała się do krążenia ogólnego.

Biodostępność leku podanego doustnie zależy od :

szybkości uwalniania substancji aktywnej z leku,

sprawności przenikania jej przez ścianki jelita oraz

metabolizmu w komórkach, przez które ta substancja aktywna jest transportowana.

Równoważność

W ocenie leków generycznych często pojawiają się parametry równoważności farmaceutycznej, klinicznej, terapeutycznej.

Równoważność farmaceutyczna najczęściej sprowadza się do tej samej postaci np. porównujemy dwie kapsułki lub dwie tabletki.

Równoważność kliniczna to efektywność leczenia potwierdzona w badaniu klinicznym.

Równoważność terapeutyczna to równoważność farmaceutyczna + równoważność kliniczna.

Porównywalność

Porównywalność / ang. comparability / termin użyty po raz pierwszy w odniesieniu do leków biologicznych wytwarzanych w tym samym zwalidowanym procesie technologicznym w celu np. porównania serii produktu u tego samego wytwórcy / 26,27 /..

Ocenę porównywalności prowadzi się w celu potwierdzenia ustalonego profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu dostępnego w obrocie po wprowadzeniu ściśle określonych przyrostowych zmian procesu poprzez podmiot, który opracował oryginalny proces wytwarzania.

Aby zapewnić, że niewielkie zmiany procesu nie wpływają na profil jakości produktu, te badania porównywalności obejmują szeroko zakrojone badania procesu i jakości produktu takie jak :

- 1/ Ocena /walidacja parametrów procesu
- 2/ Badania przy zwalnianiu partii do obrotu
- 4/ Rozszerzone analizy charakteryzujące
- 5/ Badania trwałości

Wytwórcy leków generycznych wykonują badania: zamienność czyli substytucji biorównoważności, biodostępności, równoważność: farmaceutycznej, klinicznej, terapeutycznej, porównywalność

Nie znaleziono w piśmiennictwie opisu takich badań w odniesieniu do leku Ikervis versus cyklosporyna w okulistycznym leku recepturowym wykonanym na terenie Polski.

Piśmiennictwo do rozdziału 4 Ewidencjonowane działania niepożądane, specjalne ostrzeżenia, interakcje produktów leczniczych zawierające cyklosporynę A.

1/ Wytyczne ICH nr Q5E Comparability of Biotechnological/biological Products subject to changes in Their Manufacturing Process
<http://www.ich.org/fileadmin/PublicWebSite/ICHProducts/Guidelines/Q5E/Step4/Q5EQuideLine.pdf>.

2/ EMA 2009 Guidelines on Comparability of Medicinal Products Containing Biotechnology Derived Proteins as Active substance Quality Issues//www.ema.europa.eu/docs/en.

3/ Charakterystyki produktów leczniczych zawierających jako substancje aktywne.

Ad 5/ Argumenty przeciwko zabezpieczeniu ludności w leki okulistyczne wykonywane w aptece zamiast produktów leczniczych wytwarzanych przemysłowo

Bezpieczeństwo pacjenta

Kontroli seryjnej wstępnej podlegają jedynie surowce farmaceutyczne przed ich dystrybucją do aptek.

Apteki nie prowadzą wewnętrznej kontroli czystości, używanych do sporządzania leków recepturowych i aptecznych, surowców farmaceutycznych

Dlatego obecnie odstępuje się od rozszerzania produkcji leków w aptece na rzecz ich wytwarzania przemysłowego.

Obecnie na świecie zarejestrowanych jest ponad 50 dostawców cyklosporyny oferujących dostęp do tej substancji czynnej.

Należy jednak pamiętać, że w następstwie różnych dróg syntezy cyklosporyny występują różne zanieczyszczenia.

Apteka przygotowując leki recepturowe i apteczne nie jest w stanie wykryć i zidentyfikować pojawiające się zanieczyszczenia w stosowanych surowcach farmaceutycznych.

Dostępność biologiczna substancji aktywnej decyduje o efektywności terapeutycznej stosowanego produktu leczniczego.

Dostępność biologiczna jest definiowana jako procent dawki leku w krążeniu ogólnym po podaniu pozanaczyniowym / doustnie, podskórnym, podjęzykowym, podpoliczkowym, domięśniowym, do ucha, do oka ,

Wytwórcy leków wykonują badania porównawcze dla swych leków w zakresie biorównoważności, biodostępności, równoważność: farmaceutycznej, klinicznej oraz terapeutycznej, porównywalność postaci leku dopasowują dawkowanie dla swego preparatu.

Nie znaleziono w piśmiennictwie opisu takich badań w odniesieniu do leku Ikervis versus cyklosporyna w okulistycznym leku recepturowym wykonanym na terenie Polski.

Pozwala to na postawienie pytania jak dawkować prawidłowo lek recepturowy z cyklosporyną z apteki X.

Leki recepturowe wytwarzane w aptekach nie mają dokonywanej oceny prawidłowego dawkowania w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane

Zgłaszanie działań niepożądanych leków recepturowych i aptecznych sprowadza się do procedury obowiązującej dla leków gotowych.

Procedura zakłada, że lek jest dobrej jakości bo otrzymany z dobrych surowców /API / i przygotowany w prawidłowej procedurze wytwarzania zgodnej z GMP.

Każdy lek recepturowy po zgłoszeniu działania niepożądanego winien mieć ocenę jakości wytworzenia aby sprawdzić czy to co złego dzieje się w organizmie pacjenta nie jest spowodowane błędem jakościowym zamiast jak się sądzi działaniem niepożądanym substancji czynnej lub substancji pomocniczych.

Szansa na wykonanie następczego badania jakościowego jest niska ze względu na dostępność leku recepturowego po zgłoszeniu działania niepożądanego oraz możliwości kontroli jakościowej i ilościowej recepturowego produktu leczniczego

Zakres wytwarzania leków recepturowych w aptece wyklucza odtworzenie pełnego składu substancji pomocniczych leku gotowego z powodu braku dostępu do potrzebnych wszystkich surowców farmaceutycznych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lekach recepturowych.

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu.

Czasami w sytuacji bardzo aktywnych substancji czynnych zmniejszenie dawki nie eliminuje występowania działań niepożądanych.

Dobrym przykładem jest produkt leczniczy Restasis czyli 0,05% emulsja do oczu z cyklosporyną dostępna w USA nie dopuszczona w Unii Europejskiej wykazująca jako działania niepożądane obrzęk oka, pokrzywkę, rzadkie przypadki ciężkiego obrzęku naczynioruchowego, obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk gardła i duszność.

Lek Restasis jest ponad dwukrotnie bardziej rozcieńczony od leku Ikervis dopuszczonego do obrotu w EU w tym także w Polsce.

Analiza działań niepożądanych, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności oraz interakcji z innymi lekami wskazuje jak poważnym lekiem jest cyklosporyna bez względu na rodzaj zastosowania klinicznego.

Obecna doktryna farmakologiczna bezwzględnie zaleca w takich przypadkach podawanie pacjentom leków wytwarzanych w trybie nadzoru GMP przez uznanych wytwórców farmaceutycznych kontrolowanych przez pomiot odpowiedzialny i kompetentne organy rejestracyjne krajowe i Unii Europejskiej.

Recepturowe leki oczne - problemy

Krople do oczu wykonane w aptece z pewnością są słabszej jakości niż te wykonane metodą przemysłową. W przemyśle leki do oczu produkowane są w obszarach produkcyjnych o klasie czystości powietrza A w otoczeniu klasy B. W aptece sytuacja jest znacznie gorsza.

Dodatkowym problemem w aptece jest zaplecze recepturowe. Pomieszczenie do pracy aseptycznej powinno być poprzedzone śluzami określanymi jako śluza brudna i śluza czysta. Jednak w większości aptek receptura poprzedzona jest wyłącznie przedsionkiem. Ponadto do rzadkości należy rozdzielenie pracy receptury standardowej od receptury aseptycznej.

Apteka przygotowując krople oczne z cyklosporyną A stosuje dostępne i zatwierdzone farmakopealnie ogólnie podłoża-nośniki ciekłe. Ich skład może odbiegać od specyfikacji producenta opisanej w zamkniętej części Drug Master File.

Stąd biodostępność cyklosporyny podawanej do oka jest różna w zależności od miejsca wytwarzania przemysł farmaceutyczny versus apteka.

Ma to znaczenie dla substancji aktywnych, toksycznych, podawanych w niskich stężeniach i rzadko np. raz dziennie.

W sytuacji podawania pacjentowi zamiast cyklosporyny w postaci leku Ikervis cyklosporynę wykonaną jako lek recepturowy dotykamy problemu substytucji.

Cyklosporyna nie jest substancją aktywną dobrą do takiej zamiany ze względu na wąski index terapeutyczny, nieliniowa farmakokinetykę i omówione powyżej możliwe odchylenie biorównoważności.

Cyclosporyna z uwagi na swoje właściwości fizykochemiczne występuje w lekach ocznych recepturowych w postaci roztworów olejowych, co powoduje ograniczoną biodostępność, a zatem problemy w uzyskaniu stężeń terapeutycznych. Obecnie, wśród preparatów gotowych stosowanych w postaci kropli ocznych z cyklosporyną, pojawiły się rozwiązania technologiczne dotyczące podania cyclosporyny w postaci dyspersji nanosfer lipidowych. Są to układy o budowie matrycowej, w których substancja lecznicza jest inkorporowana do matrycy polimerowej. Pozwala to na uzyskanie wyższych stężeń terapeutycznych leku w tkankach gałki ocznej.

Lek gotowy odznacza się więc wyższą jakością, skutecznością, trwałością i bezpieczeństwem niż lek wytworzony w aptece.

Wydaje się, że podawanie cyklosporyny A w leku recepturowym winno być traktowane jako wymuszona a nie zalecana sybstitucja.

Dodatkowym negatywnym obciążeniem dla leków recepturowych w stosunku do leków gotowych jest brak wyznaczonego podmiotu odpowiedzialnego, brak indywidualnej dla leków recepturowych procedury zgłaszania działań niepożądanych, brak systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych recepturowych, brak systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego recepturowego, brak kontroli wewnątrzaptecznej oceny ryzyka sfałszowania substancji czynnej lub surowca farmakopealnego, brak zwolnienia serii leku recepturowego poprzez osobę wykwalifikowaną bo nie ma serii a każdy lek może być inny, brak zatwierdzonej ulotki dla pacjenta, brak zatwierdzonej przez organ kompetentny charakterystyki produktu leczniczego.

Apteki w Polsce ograniczają wytwarzanie leków ocznych. Wynika to z danych statystycznych dostępnych w GIF. Dostępność chorych do aptek gotowych wykonać lek okulistyczny z cyklosporyną jest w Polsce nie wystarczająca.

Apteki nie chcą angażować znacznych środków finansowych w zakup surowców wobec brak możliwości ich całkowitego wykorzystania,

Powodem jest brak gwarantowanej powtarzalności zamówień na recepty z cyklosporyną stosowaną okulistycznie. Dodatkowo zniechęcają problemy związane wysyłką pocztową recepturowego leku okulistycznego,

Powszechność receptury zalecana w XIX wieku wynikała z braku gotowych leków na rynku. 150 lat wstecz możliwość dostępu pacjentów do produktów leczniczych wytwarzanych przez osoby specjalistycznie wykształcone była diametralnie inna niż dzisiaj.

Wydaje się, że stanowisko organu kompetentnego jakim jest AOTM i T oraz Komisji Ekonomiczna MZ dotyczące zalecenia wytwarzania cyklosporyny w ramach receptury aptecznej jest mocno dyskusyjne.

Dr n. farm. Leszek Borkowski

