

# Przypadki *off label use* i *orphan drugs* w recepturze aptecznej.

## Część 1. Płynne postaci leku

Artur Redliński, Tomasz Czekaj, Marcin Ciszewski

Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Artur Redliński, Zakład Farmacji Aptecznej, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, e-mail: artur.redlinski@umed.lodz.pl

### Wstęp

Współczesna receptura apteczna to nie tylko powszechnie wykonywane roztwory, mikstury, maści, proszki lub inne postaci leku, których składki można z łatwością odszukać w podręcznikach farmacji czy receptariuszach. Współczesna receptura to coraz częściej preparaty bardzo złożone, o swobodnie zestawionym składzie, zindywidualizowanych dawkach, zawierające obok substancji *pro receptura* wybrane preparaty gotowe, stosowane nierzadko poza zarejestrowanymi wskazaniami. Leki recepturowe wytwarzane obecnie w aptekach to cenne uzupełnienie farmakoterapii konwencjonalnej, a niekiedy również jedyna metoda leczenia rzadkich stanów chorobowych.

*Off label drugs* (leki poza etykietą) to leki podawane poza zarejestrowanymi wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1]. Charakterystyka Produktu Leczniczego stanowi kompletną dokumentację medyczną danego preparatu. Zawiera szczegółowe dane o właściwościach chemicznych, farmaceutycznych, biologicznych, farmakologiczno-toksykologicznych oraz klinicznych i daje podstawę do rejestracji oraz dopuszczenia leku do obrotu [2]. Stosowanie leków *off label* odnosi się do ściśle określonych sytuacji naruszających zapisy ChPL (tabela 1) [1–5].

Ideą terapii *off label* jest możliwość indywidualnego zastosowania leku u pacjentów wymagających ponadstandardowej opieki medycznej. Odbywa się to na własną odpowiedzialność lekarza i po wyrażeniu zgody przez osobę poddaną terapii [1]. Sytuacje takie wyjątkowo często zdarzają się w onkologii (szczególnie pediatrycznej), a także neonatologii. Im dziecko jest młodsze, tym częściej sytuacja taka

### Off label use cases and orphan drugs in pharmaceutical practice.

**Part 1. Liquid drug forms** · Nowadays prescription drugs produced in pharmacies often consist of many different ingredients, both those *pro receptura* and ready-made medicines. In such cases ready-made medicines are usually used for indications not included in Public Assessment Reports (PAR). Such situations are called off-label use. Off-label use cases apply to every drug form, as ready-made medicines can be found in solid, semi-liquid and liquid drug forms. Off-label use is usually connected with changes of dose, drug form or an age group for which a drug is designed. All of those parameters are precisely defined in Public Assessment Reports (PAR). Among prescription drugs produced in pharmacies there are medicines that are produced only once or twice a year. Although ready-made medicines included in those drugs do not have the orphan drug status, these drug forms are produced in pharmacies so rarely, that they can be treated as particular cases of orphan drugs.

**Keywords:** pharmaceutical practice, prescription drugs, off label drugs, orphan drugs.

© Farm Pol, 2012, 68(4): 219–227

ma miejsce. Badania wykazały, że od 80 do 97% noworodków na oddziałach neonatologicznych otrzymuje przynajmniej jeden lek *off label* [3]. Niekiedy podczas stosowania określonego preparatu okazuje się, że wykazuje on nieoczekiwane lub dodatkowe efekty lecznicze. Są one podstawą do stosowania substancji leczniczej w innych niż pierwotnie zakładano jednostkach chorobowych. Preparaty stosowane *off label* bywają niekiedy jedyną nadzieją dla pacjentów cierpiących na rzadkie schorzenia, gdy brak na rynku odpowiednich leków lub terapia konwencjonalna nie przynosi oczekiwanych rezultatów [6].

**Tabela 1.** Przypadki stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami

Podanie leku poza wskazaniami odnosi się do sytuacji, gdy jest on stosowany:
We wskazaniu, które nie zostało wymienione w ChPL, ale co do którego istnieją rzetelne dane potwierdzające jego bezpieczeństwo i skuteczność
W nowym wskazaniu, które nie zostało do tej pory udowodnione, ale co do którego istnieją naukowe podstawy do jego skuteczności
W populacji pacjentów, u których dawkowanie nie jest ustalone
W dawce odbiegającej od zarejestrowanej
W sposób lub z użyciem drogi podania niewymienionej w ChPL
W postaci innej niż zarejestrowana

Sformułowania lek sierocy użyto po raz pierwszy w sensie prawnym w Stanach Zjednoczonych w 1983 roku w ustawie *Orphan Drug Act*. Opisuje ona leczenie pacjentów z rzadkimi, najczęściej nieuleczalnymi chorobami o podłożu genetycznym [7, 8]. Pojęcie *orphan drug* podkreśla opuszczenie lub właśnie osierocenie przez korporacje farmaceutyczne badań w zakresie rzadkich jednostek chorobowych, które z punktu widzenia ekonomicznego nie są opłacalne. Określenie trafnie odzwierciedla również skomplikowaną sytuację leczenia niewiel-

kich grup pacjentów [3]. Przyznanie statusu *orphan drug* opiera się na liczbie pacjentów, u których wystąpiła dana jednostka chorobowa w odniesieniu do określonej populacji i jest zróżnicowane w poszczególnych krajach. Według standardów Unii Europejskiej choroby klasyfikuje się jako sieroce, gdy częstość ich występowania nie przekracza 5 przypadków na 10 000 mieszkańców [9]. Obecnie zidentyfikowano około 7 tysięcy takich jednostek chorobowych [10]. Dostępne na rynku leki sieroce lub preparaty w trakcie badań klinicznych, to najczęściej produkty powstałe z użyciem najnowszych technologii [7].

Celem podjętej pracy była ilościowa i jakościowa analiza leków magistralnych, ze szczególnym uwzględnieniem rzadkich i bardzo rzadkich zastosowań preparatów gotowych w recepturze aptecznej oraz określenie udziału *orphan drug* i przypadków stosowania leków *off label* w recepturze płynnych postaci leku.

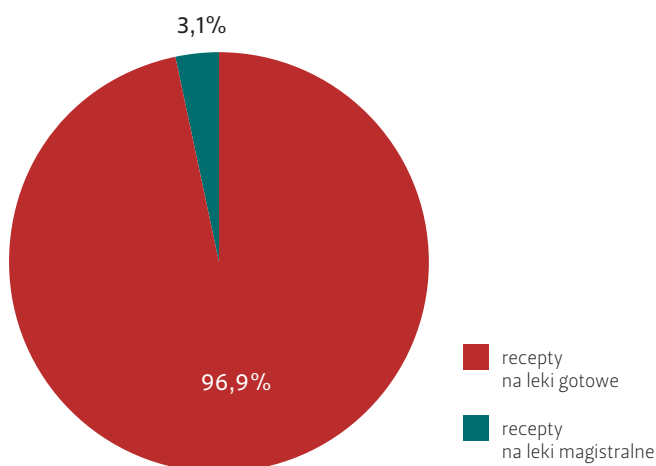
### Materiały i metody

Materiał do badań stanowiły recepty magistralne oraz zbiorcze zestawienia składów i liczby recept zrealizowanych w jednej z łódzkich aptek ogólnodostępnych. Z racji swojej lokalizacji, placówka obsługuje lokalny rynek apteczny jednego z większych osiedli mieszkaniowych, jest apteką o całodobowym charakterze pracy. Dodatkowy materiał poglądowy stanowiły recepty zawierające przykłady preparatów recepturowych sygnalizowanych jako rzadkie i bardzo rzadkie, wykonane w różnych aptekach ogólnodostępnych na terenie Łodzi.

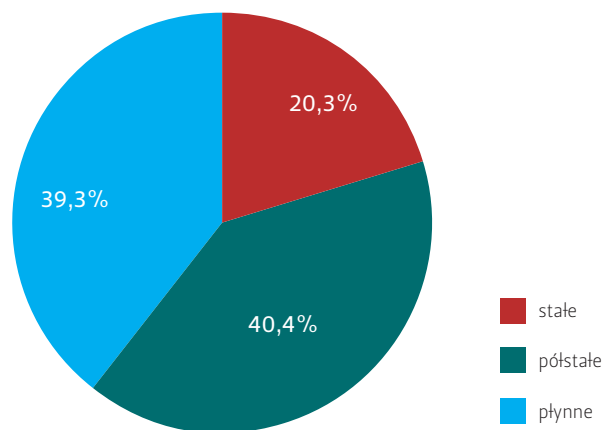
Zebrany w aptecce materiał badawczy, recepty magistralne oraz zbiorcze zestawienia ich liczby i składów, poddano analizie ilościowej oraz ilościowo-jakościowej. Analizą objęto recepty zrealizowane w okresie od stycznia do grudnia 2010 roku, ogółem 37 929 recept, w tym 1169 recept na leki recepturowe.

### Wyniki

W roku 2010 w badanej aptece zrealizowano łącznie 37 929 recept, w tym 1169 na leki



**Rycina 1.** Udział recept magistralnych w ogólnej liczbie recept



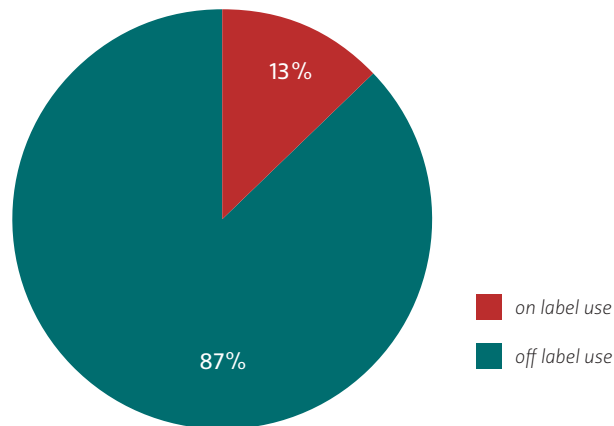
**Rycina 2.** Udział określonych postaci leku w recepturze

recepturowe, z czego 1031 stanowiły preparaty refundowane, a 128 pełnopłatne. W analizowanym okresie udział recept magistralnych w ogólnej liczbie recept wyniósł 3,1% (**rycina 1**). Analiza recept pod kątem przepisanej postaci leku wykazała, że ze zbliżoną częstotliwością sporządza się półstałe i płynne postaci leku. Ich udział w ogólnej liczbie preparatów recepturowych wynosi odpowiednio 40,4 i 39,3%. Najczęściej wykonuje się stałe postaci leku. Stanowią one jedynie 20,3% wszystkich leków magistralnych (**rycina 2**). Zdecydowaną większość leków recepturowych wydano pacjentom za opłatą ryczałtową (89% recept). Recepty pełnopłatne, zawierające w swoim składzie lek gotowy, nietraktowany jako surowiec *pro receptura*, stanowiły 11%. W okresie od stycznia do grudnia 2010 roku, w badanej aptece sporządzono 151 recept magistralnych z preparatami gotowymi, co stanowiło 13% wszystkich leków recepturowych. Lista preparatów gotowych wchodzących w skład leków recepturowych jest długa i obejmuje blisko trzydzieści specyfików. Zależnie od rodzaju leku recepturowego, jak i oczekiwanego w związku z jego stosowaniem działania terapeutycznego, w składzie preparatu magistralnego mogą znajdować się praktycznie wszystkie formy leku gotowego zarejestrowane na rynku i dostępne w obrocie.

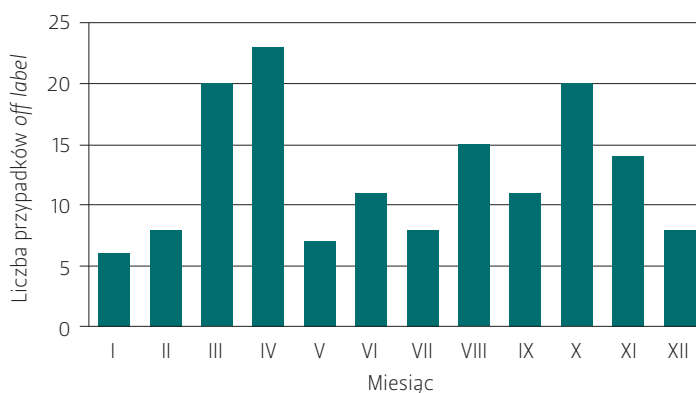
### Omówienie wyników

Analiza recept magistralnych, zawierających w swym składzie preparaty gotowe, wykazała, że praktycznie każdy lek recepturowy wytworzony z ich udziałem można traktować jako przypadek *off label use*. Użycie preparatu gotowego w leku magistralnym, gdy zmianie ulegają jego postać lub droga podania, dawkowanie czy grupa wiekowa pacjenta, nieuwzględnione w ChPL jest wykroczeniem poza zarejestrowane dla tego preparatu wskazania. Udział przypadków *off label use* w lekach recepturowych w badanej aptece osiągnął wartość 13% (**rycina 3**). Każdego miesiąca od kilku do kilkudziesięciu recept magistralnych można sklasyfikować jako przypadki *off label use* (**rycina 4**).

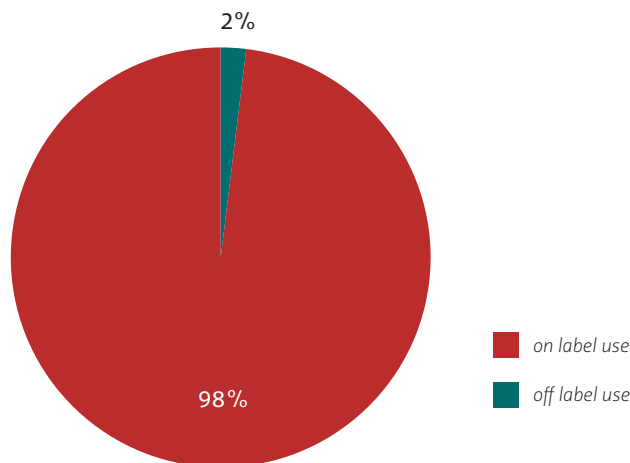
Wśród recept magistralnych zdarzają się leki robione, zawierające w swym składzie preparat gotowy, które sporządza się jedynie raz, dwa razy w roku. Oznacza to, że pomimo niezarejestrowania danego preparatu gotowego jako leku sierocznego, recepturowa postać leku z jego udziałem wydawana jest z apteki nie częściej niż w 5 przypadkach na 10 000 recept. Wydaje się zatem, że można uznać takie leki za podawane w chorobach wymagających na tyle zindywidualizowanej terapii, by nazwać je „lekami używanymi bardzo rzadko” lub „lekami stosowanymi w sposób nietypowy”. Są to szczególne przypadki „recepturowych *orphan drugs*”.



Rycina 3. Udział przypadków *off label use* w recepturze



Rycina 4. Częstość występowania przypadków *off label use* w recepturze



Rycina 5. Udział przypadków *off label use* w płynnych postaciach leków recepturowych

Trzeba mieć jednak na uwadze, że prawo przyznania statusu leku sierocznego posiada jedynie Europejska Agencja Leków. Omówione w tym opracowaniu przykłady recept z lekiem magistralnym dotyczą zatem bardzo rzadko spotykanych przypadków użycia leków gotowych w pracy recepturowej, a nie są analizą występowania klasycznych *orphan drugs*.

**Tabela 2.** Preparaty gotowe stosowane *off label* w recepturze płynnych postaci leku

Preparat	Substancja lecznicza	Postać i dawka leku	Odpowiednik *
Clotrimazolu płyn	Clotrimazole	płyn do stos. na skórę 10 mg/ml	-
Coaparin®	Heparin sodium	roztw. do wstrz. 5000 j.m./0,2 ml	Heparinum WZF 25000 j.m/5 ml
Dalacin® C	Cindamycin	kapsułki 75, 150, 300 mg	-
Diflucan®	Fluconazole	roztw. do inf. 2 mg/ml	Fluconazole, Redibag
Diprophos®	Betamethasone dipropionate, Betamethasone sodium phosphate	zawiesina do wstrz. 6,43 + 2,63 mg	-
Intraglobin® F	Immunoglobulin normal human	roztw. do inf. 50 mg/ml	Intratect®, Kiovig, Subcuvia, Vivaglobin
Sandimmun Neoral®	Ciclosporin	kapsułki 10, 25, 50, 100 mg	Equoral
Tobrosopt	Tobramycin	krople do oczu 3 mg/ml	Tobrex®, Tobrexan

\* Identyczna postać leku, różna dawka

w recepturze aptecznej. Jak wykazała przeprowadzona analiza, zaaprobowane przez odpowiednie władze regulatorowe leki sierocze nie są wykorzystywane jako składniki preparatów magistralnych wytwarzanych w aptekach.

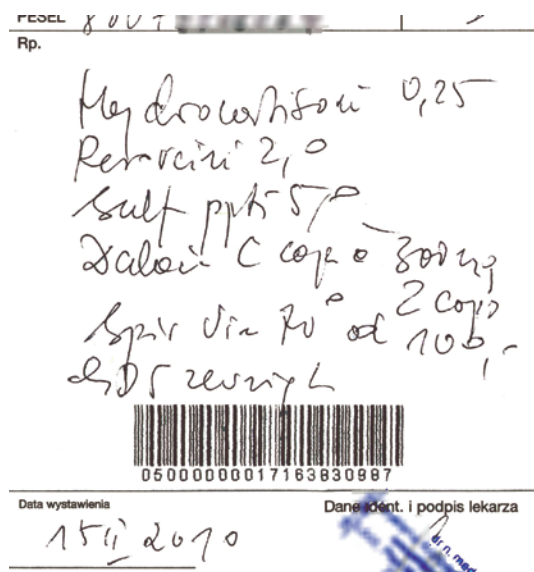
Udział płynnych postaci leku w ogólnej liczbie preparatów recepturowych wykonanych w badanej aptece w okresie od stycznia do grudnia 2010 wynosił 39,3%. Najczęściej sporządzanymi postaciami leku były roztwory, zawiesiny i mikstury. Stanowiły one odpowiednio około 40, 27 i 25% wszystkich preparatów płynnych. Najrzadziej wykonywano krople i emulsje, odpowiednio około 6 i 2% wszystkich preparatów płynnych. Udział przypadków *off label* w recepturze płynnych postaci leku wynosił 2% (**rycina 5**).

Preparaty gotowe stosowane *off label* wchodziły najczęściej w skład recepturowych zawiesin, roztworów i kropli, w tym głównie kropli do oczu. Wybrane substancje lecznicze, których źródłem w tak wytwarzanych preparatach magistralnych są rynkowe postaci leku, nie są dostępne *pro receptura*.

Są to głównie antybiotyki (klindamycyna, tobramycyna), leki przeciwgrzybicze (klotrimazol, flukonazol), immunotropowe (gamma globulina, cyklosporyna) oraz inne, jak sterydy (betametazon) czy leki przeciwzakrzepowe (heparyna). Sporządzenie leku recepturowego z udziałem preparatu gotowego zlecają zazwyczaj lekarze specjaliści, w tym głównie dermatolodzy, stomatolodzy i okuliści, czasem specjaliści medycyny rodzinnej. Substancja lecznicza wchodząca w skład leku recepturowego zapisana jest na recepcie najczęściej w formie nazwy handlowej preparatu gotowego, zdecydowanie rzadziej podaną nazwą chemiczną międzynarodową. Drugi rodzaj zapisu pozostawia farmaceutyce pewną swobodę działania w sytuacji, gdy substancja lecznicza dostępna jest w obrocie w formie preparatu gotowego wytwarzanego przez różnych producentów. Przykłady preparatów gotowych stosowanych *off label* w recepturze płynnych postaci leku, jak i preparatów wykorzystywanych w preparatyce aptecznej bardzo rzadko, zestawiono w **tabeli 2**.

Zawiesiny i roztwory do stosowania zewnętrznego to jedne z częściej wykonywanych recepturowych postaci leku. Zwykle zawierają w swym składzie substancje działające odkażająco, ściągająco czy wysuszająco. Dodatkowym składnikiem leku są niekiedy antybiotyki, głównie neomycyna, detreomycyna czy nystatyna. Zdarzają się jednak sytuacje, gdy preparat recepturowy zawiera również substancje lecznicze niedostępne w formie *pro receptura*, a w skład leku recepturowego wchodziły wybrane gotowe formy leku, takie jak roztwory, iniekcje, kapsułki lub inne. Wykorzystanie w recepturze aptecznej takich preparatów gotowych, jak np. Dalacin® C, Clotrimazolum płyn, Diprophos® czy Tobrosopt, to zawsze wykroczenie poza Charakterystykę Produktu Leczniczego i przypadek *off label use*.

Klindamycyna (Dalacin® C) jest antybiotykiem linkozamidowym, wskazanym do stosowania głównie w zakażeniach kości i stawów, zapaleniu ucha środkowego, gardła, zatok, a także w zakażeniach: zębów i jamy ustnej, dróg oddechowych,



**Rycina 6.** Zawiesina – Dalacin® C



Ch. przewlekle

Rp.

Nystatyna 500,000 j.u.  
 Clotrimazol plyn 10,0  
 Diprophos 1 amp  
 Gentamycyna 0,04  
 Gliceryni 10,0  
 Uffol. receptura



05511100589003044360

Data wystawienia

dane id. i podpis lekarza

08 10 10

Dr n. med.

Rycina 7. Zawiesina – Diprophos®

zakażeniach w obrębie miednicy i brzucha, żeńskich narządów płciowych czy zakażeniach skóry i tkanek miękkich. Najczęściej podawana jest drogą doustną, a powszechnie stosowany rynkowy preparat ma formę kapsułek (75, 150, 300 mg) [11]. Zawiesina recepturowa z klindamycyną (rycyna 6), to typowy przypadek *off label use*. Włączenie do składu recepty 600 mg klindamycyny – dwie kapsułki preparatu Dalacin® C 300 mg, powoduje zmianę zarówno drogi podania substancji leczniczej, z doustnej na zewnętrzną, jak i samej postaci leku, z kapsułek na zawiesinę, i stanowi istotne naruszenie zapisów ChPL dla kapsułek Dalacin® C 300 mg [12]. Użycie doustnej formy leku w preparacie dermatologicznym może budzić również pewne kontrowersje, gdyż klindamycyna dostępna jest na rynku w formie preparatów gotowych do stosowania zewnętrznego – płyn, emulsja i żel, zarejestrowanych pod nazwą Dalacin® T. Pewnym wytłumaczeniem braku decyzji lekarza o zastosowaniu terapii jednym z monopreparatów klindamycyny może być fakt, że są one wskazane głównie w leczeniu zmian trądzikowych. Preparat recepturowy o tak bogatym, indywidualnie zestawionym składzie, zawierający różne, działające wielokierunkowo substancje lecznicze, może być stosowany również z innych wskazań, przy bardziej złożonych stanach zapalnych o różnej etiologii.

Recepturowa zawiesina z Diprophosem® (rycyna 7) to kolejny przykład zmiany drogi podania substancji leczniczej i istotne odstępstwo od Charakterystyki Produktu Leczniczego. Preparat handlowy Diprophos® to mieszanina dipropionianu betametazonu oraz soli sodowej fosforanu betametazonu,

Ch.przewlekle

Rp.

Clotrimazoli 40,0  
 plyn  
 Gentamycyni 0,04  
 ex amp.  
 Nystatyni 200,000 j.u.  
 Klotr. tetrabonia 10,0  
 Gliceroli 30,0  
 MFS  
 S. stn. zawieszynie na bl. skrova  
 # Diprophos  
 amp. No 1  
 S. dodac do roztworu.



0550018257000001987

Data wystawienia

Dane id. i podpis lekarza

25. 10. 2010 r.

Data realizacji od dnia

Rycina 8. Zawiesina – Clotrimazol

dostępna na rynku w formie zawiesiny do wstrzykiwań. Betametazon jest syntetycznym kortykosteroidem, wykazującym silne działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwuczuleniowe. Wskazaniem do jego stosowania są ostre i przewlekłe stany reagujące na leczenie kortykosteroidami, choroby układu mięśniowo-szkieletowego, choroby alergiczne, choroby skóry i inne [11]. Zastosowanie Diprophosu® w zawieszynie recepturowej, to nie tylko zmiana drogi podania substancji leczniczej, ale również i dawki substancji leczniczej. Stężenie betametazonu ulega zmniejszeniu, odbiegając tym samym od wartości zarejestrowanych, przyjętych w ChPL dla roztworu do wstrzykiwań Diprophos®. Podobnie jest z preparatem Clotrimazolum plyn (ryciny 7, 8). Klotrimazol to pochodna imidazolu, lek o działaniu przeciwgrzybiczym, stosowany w grzybiczych zakażeniach skóry o różnej etiologii [11]. Choć w preparacie recepturowym nie zmienia się droga podania, to zmiana postaci leku z roztworu na zawiesinę oraz zmniejszenie stężenia substancji leczniczej w leku magistralnym są wykroczeniami poza zapisy ChPL dla roztworu do stosowania na skórę Clotrimazolum [13]. Na rynku dostępnych jest wiele preparatów dermatologicznych, takich jak maści, kremy czy roztwory, zawierające zarówno betametazon, jak i klotrimazol. Są to jednak w zdecydowanej większości preparaty proste. Łączenie obu substancji leczniczych w preparacie recepturowym, choć jest użyciem *off label* obu leków, w opinii lekarza stanowi zapewne najwłaściwszą metodę leczenia określonych, złożonych jednostek chorobowych. Gentamycyna w formie iniekcji, wchodząca w skład recepturowej zawiesiny z klotrimazolem,



Rycina 9. Krople do oczu – Tobrosopt

to mało rozumiały przykład stosowania leku poza wskazaniami (rycina 8). Użycie gotowej formy leku w preparacie magistralnym nie znajduje uzasadnienia, gdyż gentamycyna od dłuższego już czasu dostępna jest na rynku w formie *pro receptura*.

W przypadku pewnych preparatów gotowych, jak np. Atecartin® czy Dicortineff, dopuszcza się alternatywną drogę podania substancji leczniczej, a w kartach ChPL znajdują się zapisy, że są to krople do stosowania do oczu lub uszu. Sytuacja taka nie dotyczy jednak kropli do oczu Tobrosopt, zawierających antybiotyk aminoglikozydowy – tobramycynę [14]. Wskazaniem do stosowania preparatu jest leczenie zewnętrznych zakażeń oka i jego przydatków, wywołanych przez szczepy bakterii wrażliwych na tobramycynę, w szczególności odporne na większość innych antybiotyków, zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa* [11]. Analizując skład recepturowych kropli do nosa z tobramycyną (rycina 9), od razu widać, że lek gotowy Tobrosopt stosowany jest poza wskazaniami. Zmianie ulega zarówno droga podania, jak i stężenie substancji leczniczej.

Oferta gotowych preparatów okulistycznych, tak prostych, jak i złożonych, przeznaczonych do stosowania miejscowego jest niezwykle bogata. Przemysł farmaceutyczny oferuje szeroką gamę postaci leków, takich jak krople, zawiesiny, roztwory czy maści, zawierających cały szereg substancji leczniczych. Można wśród nich znaleźć między innymi: antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, przeciwzapalne, cholinolityki, sympatykomimetyki, witaminy, substancje nawilżające i wiele innych. Mogłoby się wydawać, że przy tak bogatej ofercie rynkowej, wytwarzanie recepturowych preparatów



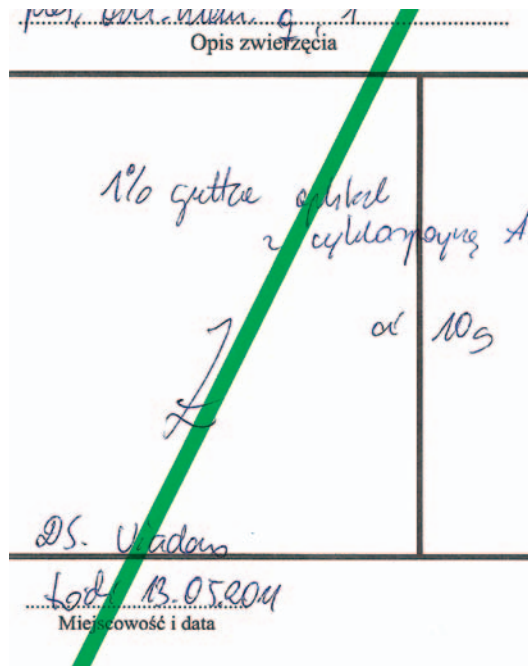
Rycina 10. Krople do oczu – Intraglobin® F

okulistycznych nie powinno mieć racji bytu. W wielu sytuacjach tak właśnie jest, a w większości aptek, jeśli już podejmują się one wykonania takich preparatów, receptura leków ocznych sprowadza się do rzadkiego sporządzenia kropli z atropiną, detreomycyną czy jodkiem potasu. Osobnym zagadnieniem jest sama specyfika wytwarzania recepturowych leków do oczu. Nie wszystkie apteki podejmują się wytwarzania takich preparatów, szczególnie tych o dużej złożoności, wymagających ściśle określonych warunków przechowywania leków, bądź szczególnej techniki wytwarzania. Recepturowe krople oczne to coraz częściej preparaty wysoce specjalistyczne, o indywidualnie zestawionym składzie, których receptura opiera się w wielu przypadkach na gotowej formie leku. Zawierają one najczęściej substancje lecznicze o działaniu immunotropowym, przeciwgrzybiczym i przeciwzapalnym. Preparaty gotowe obecne w składzie recepturowym są stosowane zdecydowanie poza wskazaniami. Przypadki *off label use* dotyczą głównie takich preparatów, jak: Intraglobin® F, Sandimmun Neoral®, Diflucan oraz Coaparin®.

Recepturowe krople oczne z gamma globuliną to lek wysoce specjalistyczny. Preparatem gotowym immunoglobuliny, najczęściej wykorzystywanym w pracy recepturowej jest Intraglobin® F – roztwór do podawania dożylnego (50 mg/ml). Immunoglobulinę gamma otrzymuje się przez frakcjonowanie osocza ludzkiego. Podanie preparatu powoduje uzupełnienie przeciwciał klasy IgG, zmniejszając w ten sposób ryzyko zakażenia. Wykazuje on również działanie immunomodulacyjne, co jest wykorzystywane w leczeniu chorób o podłożu immunologicznym.



Rycina 11. Krople do oczu – Sandimmun Neoral®



Rycina 12. Krople do oczu – Sandimmun Neoral®

Wskazaniem do stosowania preparatu Intraglobin® F jest zapobieganie i wspomaganie leczenia zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz profilaktyka i leczenie zakażeń u chorych z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoboru odporności [11].

Skład recepturowych kropli z  $\gamma$ -globuliną jest często uzupełniany o dodatkowe składniki, zwykle detreomycynę lub płyn Ringera (rycina 10). Receptura tych kropli może przysparzać pewnych kłopotów, gdyż  $\gamma$ -globulina wymaga przechowywania w temperaturze 2–8°C. Obligatoryjna jałowość preparatów ocznych, a także leków robionych zawierających w swym składzie antybiotyków powoduje, że część aptek odmawia przyjęcia i wykonania takich preparatów. Oddzielnym zagadnieniem jest kwestia użycia *off label* preparatu Intraglobin® F. Zlecając wykonanie kropli ocznych, lekarz zmienił drogę podania substancji leczniczej. Obecność płynu Ringera w składzie leku nie pozostaje też bez wpływu na stężenie  $\gamma$ -globuliny. Zmiana postaci leku i dawki substancji leczniczej to istotne odstępstwa od zapisów ChPL dla roztworu do podawania dożylnego Intraglobin® F.

Rzadkim składnikiem recepturowych kropli ocznych bywa również cyklosporyna (ryciny 11, 12). Cyklosporyna to cykliczny polipeptyd złożony z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. Hamuje ona rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep oraz wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokiny, w tym interleukiny 2. Wskazaniem do jej stosowania jest zapobieganie odrzuceniu przeszczepu i leczenie odrzucenia

przeszczepów, a ponadto leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry, łuszczycy, zespołu nerczycowego oraz zapalenia błony naczyniowej oka. Dostępne na rynku preparaty gotowe cyklosporyny mają formę roztworu dostępnego (100 mg/ml) i kapsulek elastycznych (10, 25, 50, 100 mg) [11]. W pracy recepturowej, celem otrzymania kropli ocznych z cyklosporyną, wykorzystuje się najczęściej preparat gotowy Sandimmun Neoral® – kapsułki 100 mg. Rozwiązanie takie powoduje zmianę zarówno postaci leku, jak i stężenia substancji leczniczej i jest typowym przykładem użycia leku poza wskazaniami. Wykorzystanie cyklosporyny w lekach recepturowych i próba ich podania w preparatach do stosowania zewnętrznego, to często jedyna szansa dla pacjentów z czynnym, zagrażającym utratą wzroku, zapaleniem błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane.

Innym lekiem gotowym, rzadko stosowanym w recepturze kropli ocznych, jest Diflucan® zawierający flukonazol, pochodną tiazolu o działaniu przeciwgrzybiczym (rycina 13). Postacią rynkową preparatu, wykorzystywaną w pracy recepturowej jest roztwór do infuzji (2 mg/ml) [15]. Wskazaniami do stosowania Diflucanu® są: kryptokokozą, układowa i rozsiana kandydoza oraz inwazyjne zakażenia drożdżakami, w tym zakażenia błon śluzowych jamy ustnej, gardła, przełyku i inne. Fluconazol wykorzystuje się również w profilaktyce zakażeń grzybiczych, w tym u pacjentów z osłabioną czynnością układu immunologicznego [11]. Przy braku



Rp.

*M. Fluconazol  
ad 10.0  
MDS: krople ocné 12x 01*



05511100140123889584

Data wystawienia

*12. 05. 2011*

Dane ident. i podpis lekarza

*dr n. med.*

Rycina 13. Krople do oczu – Diflucan®

skuteczności leczenia innymi środkami i wobec braku miejscowo działających preparatów gotowych z flukonazolem, wykorzystanie go w leku recepturowym może być w określonych sytuacjach jedynym sposobem terapii zakażeń drożdżakowych, zlokalizowanych bezpośrednio w obrębie gałki ocznej. Choć leczenie takie przynosi określone skutki, nie zmienia to faktu, że Diflucan® stosowany jest w recepturowych kroplach ocznych poza wskazaniami. Zmienia się postać leku, inne są zarówno droga podania, jak i dawka substancji leczniczej.

Recepturowe krople do oczu mogą zawierać czasem również heparynę, substancję o działaniu przeciwzakrzepowym (ryciny 14, 15). Preparatem handlowym, najczęściej wykorzystywanym w recepturze jest Coaparin® – roztwór do wstrzykiwań (5000 j.m./0,2 ml) [16]. W małych ilościach heparyna w połączeniu z antytrombiną III unieczynnia osoczowy czynnik Xa oraz hamuje proces przekształcania protrombiny w trombinę. W większych ilościach unieczynnia trombinę oraz zapobiega przekształcaniu fibrynogenu w fibrynę. Podawanie jej preparatów wskazane jest w profilaktyce zakrzepowego zapalenia żył głębokich i zaburzeń zakrzepowo – zatorowych [11]. W preparatach recepturowych do stosowania zewnętrznego wykorzystuje się działanie heparyny, polegające głównie na hamowaniu powierzchniowych procesów zapalnych, co jest wynikiem unieczynniania enzymów m.in. hialuronidazy i fosfatazy. Działając długotrwale na zmienione chorobowo tkanki, łagodzi ból i uczucie napięcia, przyspiesza wchłanianie krwiałków i nacieków, poprawia metabolizm tkanki łącznej i skraca tym samym czas choroby.

Rp.

*Heparin ex fol 25000j.m.  
Sec. Ringeri ocné 10,0  
na f. jst optiki.  
S. Zehner 4x dca 01*



05500120820000123085

Data wystawienia

*24 MAJ 2011*

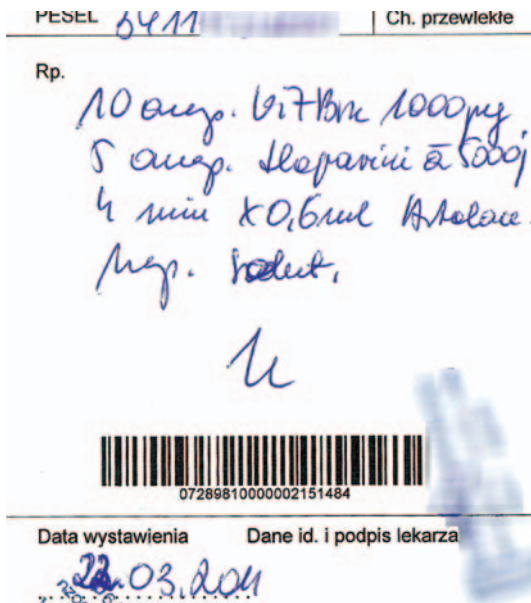
dane id. i podpis lekarza

*Dr n. med.*

Rycina 14. Krople do oczu – Coaparin®

Preparaty heparyny stosuje się często w stanach pooperacyjnych czy pourazowych, takich jak krwaki, stłuczenia i obrzęki. W recepturowych kroplach ocznych łączy się ją najczęściej z roztworem Ringera (rycina 14), choć zdarzają się też preparaty zawierające dodatkowo inne składniki. Przykładem niezwykle złożonych kropli ocznych, wykorzystujących synergizm działania użytych składników, jest preparat recepturowy zawierający obok heparyny również cyjanokobalaminę i hypromelozę (rycina 15). Źródłem wymienionych substancji są preparaty gotowe, odpowiednio: Coaparin® – roztwór do wstrzykiwań (5000 j.m./0,2 ml), Vitaminum B<sub>12</sub> WZF – roztwór do wstrzykiwań (1000 µg/2 ml) i Artelac® – krople do oczu (3,2 mg/ml) [11]. Użycie cyjanokobalaminy w recepturowych kroplach ocznych wynika zapewne z faktu, że uczestniczy ona w dojrzewaniu komórek nabłonkowych i ma wpływ na procesy krwiotwórcze. Hypromeloza jest preparatem z grupy sztucznych łez o dużej lepkości. Dobrze przylega do powierzchni spojówek i rogówki oka, zapewniając tym samym odpowiednie nawilżenie powierzchni gałki ocznej. Zapobiega podrażnieniom oka mogącym powstawać w wyniku mrugania i wysuszenia nabłonka. Te złożone krople oczne to skrajny i bardzo rzadki przykład leku recepturowego, którego skład opiera się wyłącznie na preparatach gotowych, a wszystkie użyte są poza wskazaniami. Wytworzony w aptece preparat recepturowy zmienia zarówno drogę podania, jak i stężenia substancji leczniczych, co w istotny sposób narusza zapisy Charakterystyki Produktów Leczniczych wybranych preparatów. Tak złożony lek magistralny jest zmiennym przykładem





Rycina 15. Krople do oczu – Coaparin, Vitaminum B12, Artelac®

*orphan drugs* i *off label use* w recepturze aptecznej płynnych postaci leku.

### Wnioski

Praktycznie każde użycie preparatu gotowego w składzie recepturowym można uznać za przypadek *off label use*. Stosowanie leków poza wskazaniami wiąże się najczęściej ze zmianą: postaci leku, drogi podania oraz dawki substancji leczniczej, a niekiedy również grupy wiekowej pacjentów. Dochodzi wówczas do wykroczenia poza zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego. Około 13% recept magistralnych to przypadki *off label use*.

Płynne postaci leku to blisko 40% wszystkich preparatów recepturowych sporządzanych w aptekach. Obok substancji *pro receptura* zawierają niekiedy także wybrane gotowe formy leku, takie jak: roztwory, krople, iniekcje czy kapsułki. Preparaty gotowe wchodzi najczęściej w skład recepturowych zawiesin, roztworów i kropli, w tym głównie kropli do oczu. Są wśród nich antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, immunotropowe, przeciwzakrzepowe, sterydy i inne. Udział przypadków *off label* w recepturze płynnych postaci leku wynosi około 2%.

Wśród preparatów recepturowych zawierających w swym składzie leki gotowe, zdarzają się takie, które sporządza się jedynie kilka razy w roku. Preparaty te można uznać za podawane w chorobach wymagających na tyle zindywidualizowanej

terapii, by nazwać je „lekami używanymi bardzo rzadko” lub „lekami stosowanymi w sposób nietypowy”. To szczególne przypadki „recepturowych *orphan drugs*”.

Leki gotowe stosowane *off label* w recepturowych preparatach płynnych, w rzadkich i bardzo rzadkich wskazaniach, to między innymi: Sandimmun Neoral®, Intraglobin® F, Diflucan®, Coaparin, Tobrosopt, Diprophos®, a także Dalacin C®.

Zastosowanie preparatów gotowych w recepturze aptecznej dowodzi, że przemysł farmaceutyczny nie jest w stanie zapewnić wszystkim pacjentom na tyle zindywidualizowanej terapii, aby była ona maksymalnie efektywna. Nietypowe i rzadkie postaci chorób wymagają doboru zarówno właściwej dawki leku, jak i składu preparatu. W określonych sytuacjach jedynie receptura apteczna jest w stanie spełnić te dwa warunki i zapewnić skuteczną terapię.

Otrzymano: 2011.08.09 · Zaakceptowano: 2011.10.20

### Piśmiennictwo

- Sabilló K.: *Off label* – poza wskazaniami, ale nie poza odpowiedzialnością, *Przemysł Farmaceutyczny*, 2010, 1: 22–24.
- Jakubiak L.: Leki stosowane poza wskazaniami, ale nie poza prawem. <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Leki-stosowane-pozawskazaniami-ale-nie-pozaprawem,15920,6.html> (stan z 03.07.2011).
- Grégoire M.C., Finley A.: Why were we abandoned? *Orphan drugs in paediatric pain*, *Paediatr. Child Health.*, 2007, 2: 95–96.
- Rosenfeld P.J., Goodman K.W.: When is *off-label drug use* in the patient's best interest? *Am. J. Ophthalmol.*, 2009, 147: 761–763.
- Zimmermann A., Zimmermann R.: Stosowanie leków *off-label* – aspekt prawny, *Farmacja Polska*, 2008, 64(3): 108–111.
- Bavdekar S.B., Pranjali A.S., Nithya J.G., Surabhi S. J., Sandhya J.: *Off-label drug use in a pediatric intensive care unit*, *Indian Journal of Pediatrics*, 2009, vol. 76, 11: 1113–1118.
- Stańczak A.: Leki sieroce – trudny problem. [http://www.aptekarz-polski.pl/index.php?option=com\\_content&task=view&id=298&Itemid=108](http://www.aptekarz-polski.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=298&Itemid=108) (stan z 05.07.2011).
- Zimmermann A., Zimmermann R.: Sieroce produkty lecznicze, *Farmacja Polska*, 2009, 65(1): 15–18.
- Heemstra H.E., Vrueth R., Weely S., Buller H.A., Leufkens H.: *Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities*, *Drug Discovery Today*, 2008, 13(15/16): 670–676.
- Dunoyer M.: Accelerating access to treatments for rare diseases, *Nature*, 2011, 10(2): 475–476.
- <http://www.pharmindex.pl/index.php/page.DrugInfo.DrugList> (stan z 06.07.2011).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Dalacin® C 300 mg, kapsułki, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/299,dalacin-c-300-mg.html> (stan na 11.07.2011).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Clotrimazolu Medana, płyn na skórę, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/243,clotrimazol-medana.html> (stan z 11.07.2011).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Tobrosopt 0,3%, krople do oczu, roztwór, <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1286,tobrosopt-0-3.html> (stan z 11.07.2011).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Diflucan® 2 mg/ml, roztwór do infuzji, <http://www.urpl.gov.pl/drugs/131957> (stan z 11.07.2011).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Coaparin® 5000 j.m./0,2 ml, roztwór do wstrzykiwań, [http://www.polfawar.com.pl/katalog/public/pliki/\\_529.pdf](http://www.polfawar.com.pl/katalog/public/pliki/_529.pdf) (stan z 11.07.2011).