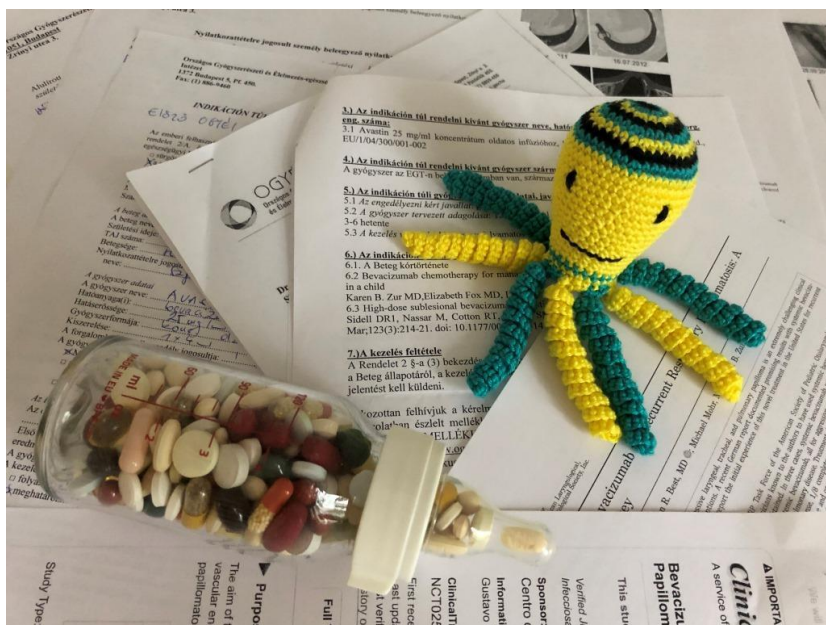




A klinikai gyógyszerészet speciális feladatai: Off-label gyógyszeres terápiák a SZTE Gyermekgyógyászati Klinikán



Dr. Haraga Viktória
SZTE Klinikai Központ Gyógyszertár,
Gyermekgyógyászati Klinika



Off-label gyógyszeralkalmazás gyermekkorban



- Kevés a kifejezetten gyermekeknek szánt gyógyszer, életkoronként megfelelő hatáserősségű kisserelés, gyógyszerforma
- Új gyógyszerek, koraszülöttek, gyermekori krónikus, ritka betegségek
- *„A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat”*
- *„Nincsenek rendelkezésre álló adatok”*
- Nem az előírás szerinti gyógyszeralkalmazás („off-label use”)



Off-label alkalmazás meghatározása

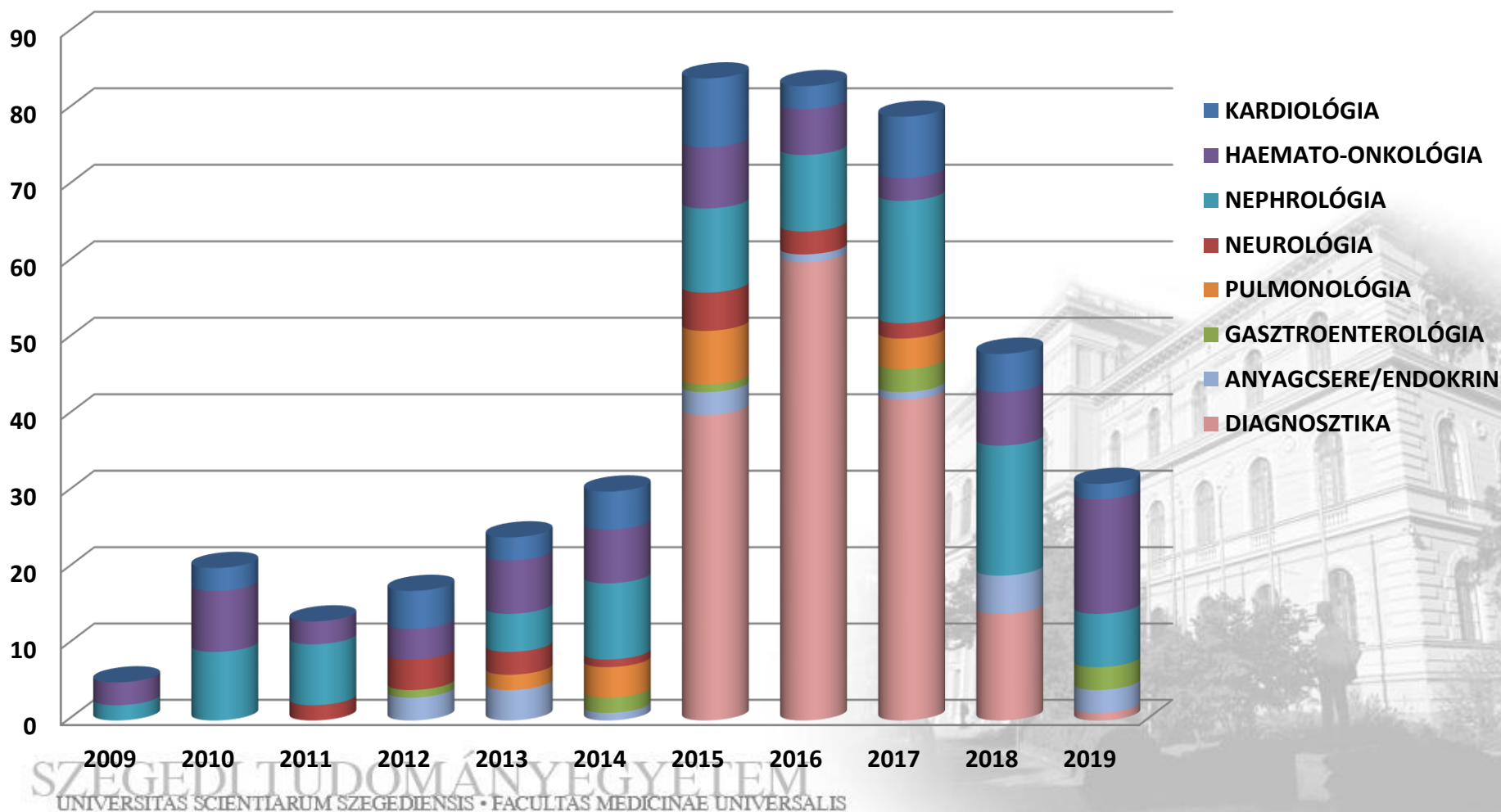
44/2004 (IV. 28.) ESzCsM rendelet



- Az indikáción túli, ún. „off-label” alkalmazás azt jelenti, hogy a kezelőorvos olyan javallatban írja fel a törzskönyvezett, engedélyezett gyógyszert, mely nem szerepel a hivatalos alkalmazási előírásban, azaz
 - Eltérő betegcsoporton
 - Az előírásban nem szereplő betegségben
 - Eltérő adagolásban
 - Eltérő alkalmazási módon
- Az engedély nélkül végzett indikáción túli gyógyszeralkalmazás minősíthető engedély nélkül végzett klinikai vizsgálatnak, melyet a Büntető Törvénykönyv 5 évig terjedő szabadságvesztéssel büntet.
- 2008.-tól OGYÉI engedély kérhető (ha nem kontraindikált!)

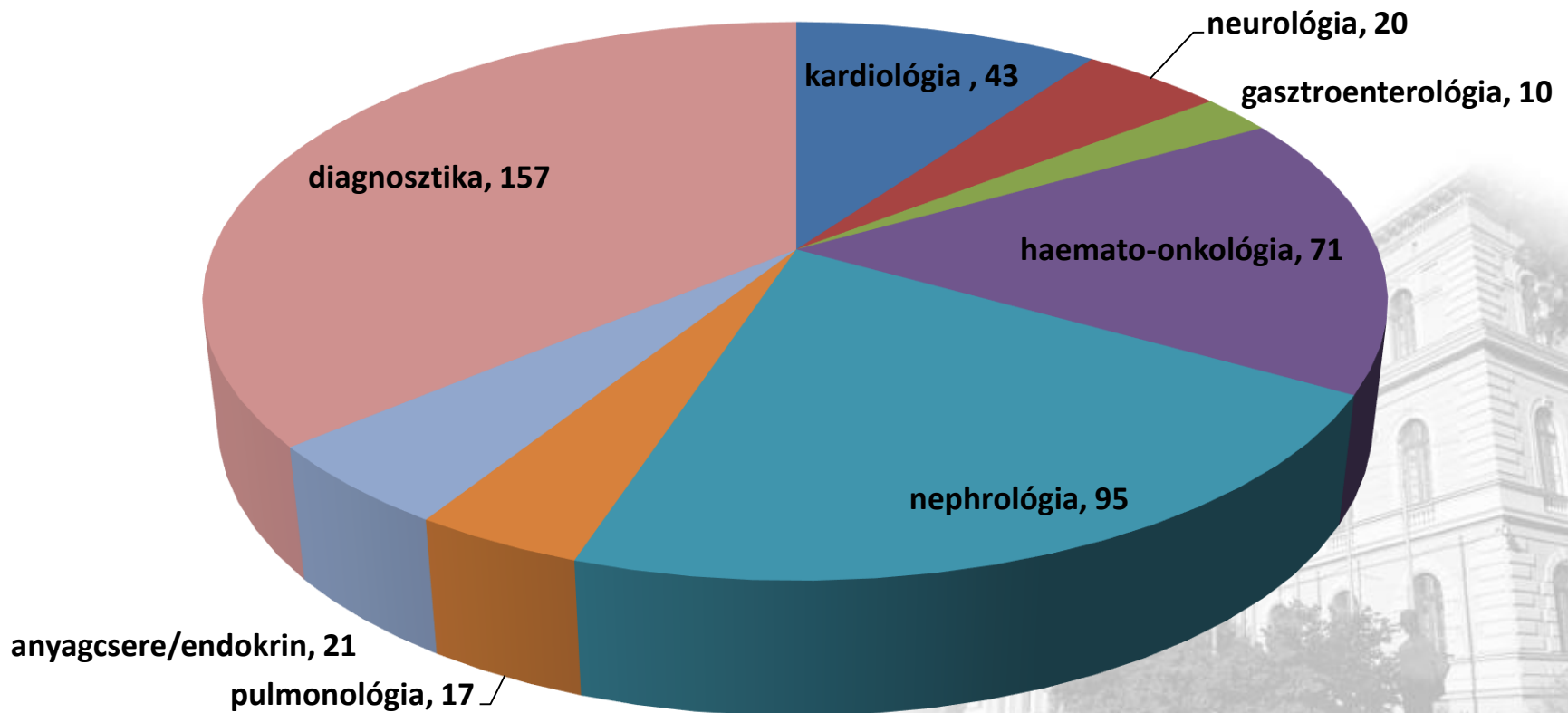


Off-label gyógyszerkérelmek SZTE Gyermekklinika (2009-2019. szeptember)



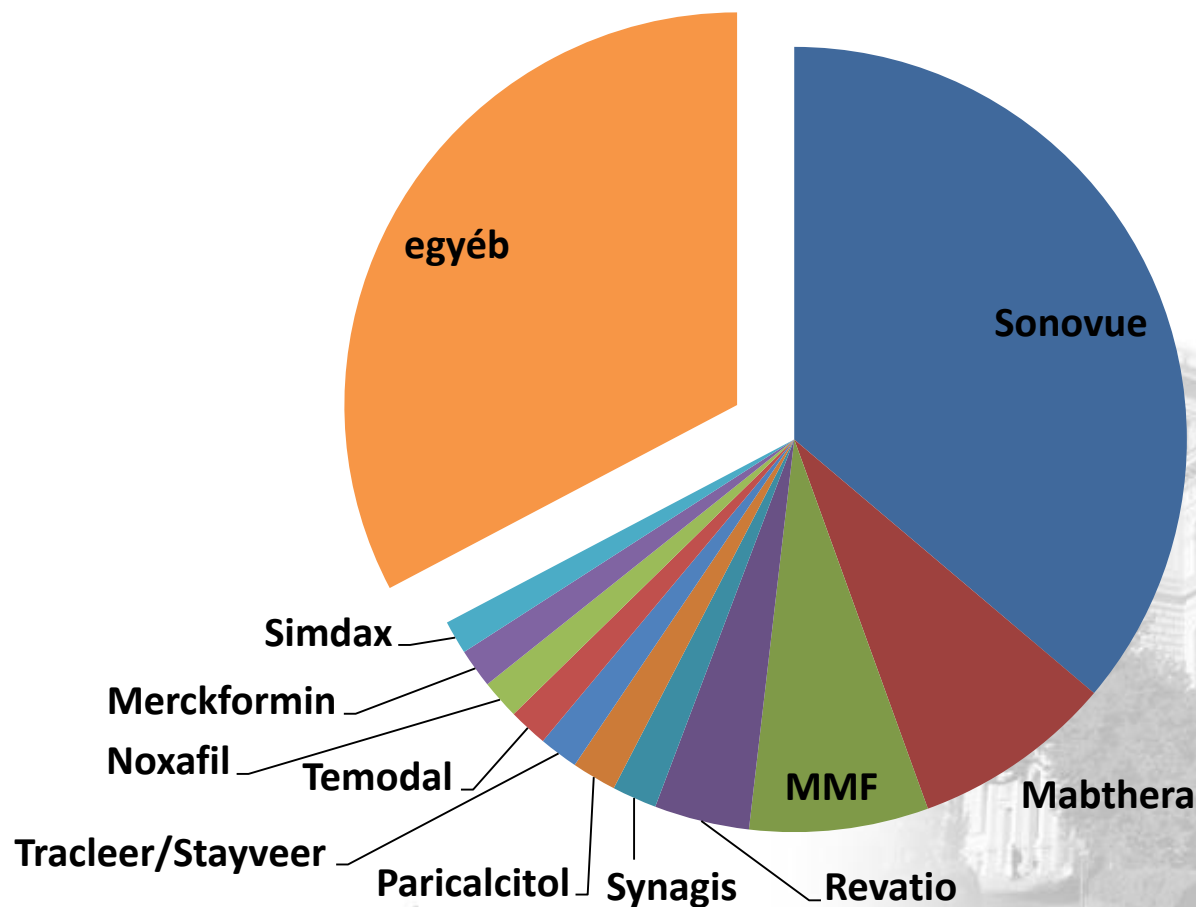


Off-label gyógyszerkérelmek SZTE Gyermekklinika (2009-2019. szeptember)





Off-label gyógyszerkérelmek SZTE Gyermekklinika (2009-2019. szeptember)

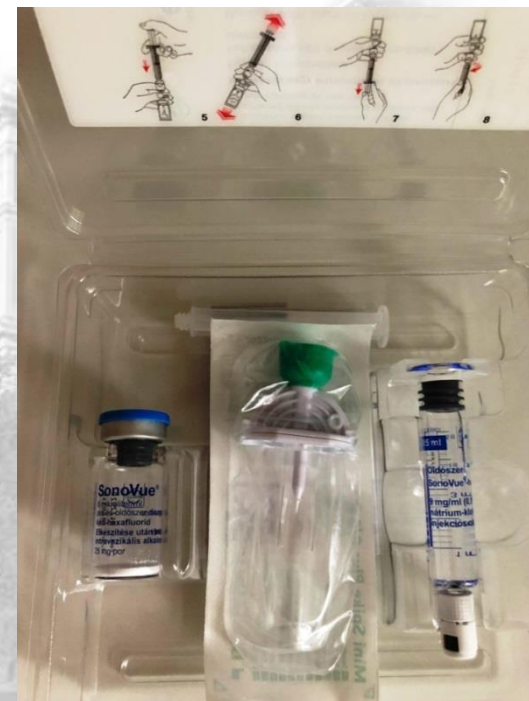




Sonovue



- Diszpergált kén-hexafluorid gáz, mikrobuborékok
- 2015. 04-től **157 kérelem** diagnosztikai célra:
 - Sonocystográfiás vizsgálat (javallat, életkor, alkalmazás módja, helye) –2018. indikáció bővítés ☺
 - Májgóc karakterizálás (javallat, életkor)
- Cél: röntgen sugárzás csökkentése





Mabthera (rituximab)

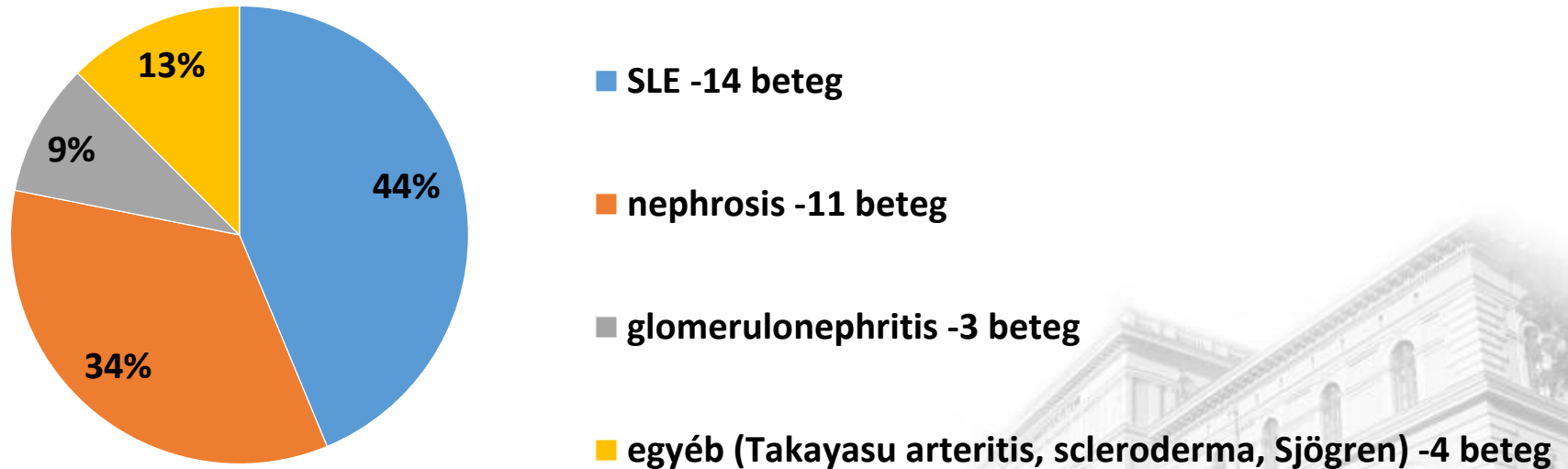


- CD20 ellenes monoklonális antitest
- Kérelmezett indikációk -javallat, életkor (36):
 - Nephrosis szindróma (12)
 - szisztémás lupus erythematosus (7)
 - ANCA pozitív vasculitis (4)
 - Anti-NMDA receptor encephalitis (3)
 - Burkitt lymphoma (3)
 - PTLD (2)
 - Neuromyelitis optica, ITP, non-Hodgkin lymphoma, Sjögren szindróma (5)
- 375mg/m² /hét 4x vagy 375mg/m² 6 havonta 2x
- Mellékhatás: infúziós reakciók(4) -kipirulás, tachycardia, bőrkkiütés; hypogammaglobulinaemia (4) -IVIG



Myfenax (mikofenolát mofetil, MMF)

Off-label kezelések (javallat) 2009-2019. április



Mellékhatás:

- Nephrosisban : tachycardia, polyuria (dóziscsökkentés, mikofenolsav)
- 5 beteg: átmenetileg enyhe hasi diszkomfort, lazább székletürítés emelt MMF dózis mellett (dóziscsökkentés)



MMF adagolása magisztrális forma



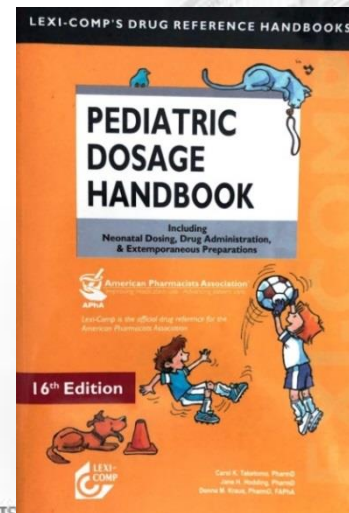
Susp. Myfenax 50mg/ml 100g

- Myfenax 500mg tabl. N° X
 - Foszfát-citromsav puffer ad 70g
acid.citr. 0,1g
Na-dihydrogenphosphat 1g
aqua purificata 100g, (pH:4)
 - M. hydroxyaethylcell. 3% 10g
 - Sir. simplex 20g
- pH: 5-6 Felh: 6 hónap 2-8 C°

Mycophenolate mofetil

(C₂₃H₃₁NO₇, MW 433.49) occurs as a white to off-white crystalline powder. It is soluble, 43 µg/mL in water at pH 7.4 and 4.27 mg/mL at pH 3.6. Mycophenolate mofetil 100 mg/mL was prepared using the capsules and a vehicle of ORA-Plus with artificial cherry flavoring, FD&C Red No. 40 and aspartame. At room temperature, the cherry flavor often disappeared on storage leaving a strong musty odor; the authors recommended the preparation be stored at refrigerated temperature to retain the cherry flavor. The pH (5.9) remained unchanged throughout the study. The initial concentration was 96.8 (1.9) mg/mL. After 30 days, the percent remaining was 103.8 (1.5) and after 120 days, was 100.3 (1.7).^{1,7}

Extemporaneous Preparations A 50 mg/mL suspension can be prepared in a vertical flow hood by emptying six 250 mg mycophenolate mofetil capsules into a mortar wetted and triturated with 7.5 mL Ora-Plus® to a smooth paste. Add 15 mL of cherry syrup and triturate to make a final volume of 30 mL. The suspension is stable for 210 days when stored at 5°C, stable for 28 days when stored at 37°C or 25°C, and stable for 11 days when stored at 45°C. Venkataramanan R, McCombs JR, Zudarnan S, et al, "Stability of Mycophenolate Mofetil as an Extemporaneous Suspension," *Ann Pharmacother*, 1998, 32:755-7.





Revatio (sildenafil)



- PDE5 gátlás révén tágítja a pulmonális ereket
- Off-label terápiák:
 - Újszülöttkori (perzisztáló PAH) – életkor (17)
(Oka a tüdőerek adaptációs zavara, vagy fejlődési rendellenessége: hypoxia, MAS, sepsis, TVT, rekeszsérv stb.)
 - Átmeneti tüdőkárosodás (javallat)





Esetbemutató

(2 éves kisfiú légúti papillomatosisa)

- Felvétel: belégzési nehezítettség, rekedtség, ugató köhögés
– Terápia: szteroid, racepinephrine, AB, antihistamin
- Afónia, rekedtség, lézeres eltávolítás: laphám papilloma (HPV 11)
- Off-label kérelem: Silgard vakcina (HPV 6, 11, 16, 18)
- Nasogastrikus szonda (folyadékbevitel korlátozott köhögési rohamok miatt)
- Lézerkezelések, HPV vakcináció, antivirális és lokális műtéti kezelések
- ITO: légzési nehezítettség (légúti papillomái folyamatosan kiújultak) – 6 havi eredménytelen kezelés



Rekurráló légúti papilloma



Kórlefolyása:

- Gyermekkorban igen agresszív: a gyakori recidívák, az alsó légutakra és a nyelőcsőre terjedés következtében
- Sorozatos sebészeti beavatkozások száma meghaladhatja a 100-at
- 3-5% laphám carcinoma

Kezelése:

- Sebészeti eltávolítás, tracheostomia (kb. 30%)
- Gyógyszeres kezelés:
 - Aciclovir, cidofovir, bevacizumab
(Interferon, indole-3-carbinol, A-vitamin, fotodinamikus terápia)



Avastin (bevacizumab)



- Vascularis endotheliális növekedési faktor (VEGF) ellenes humanizált monoklonális antitest
- Off-label engedély (életkor, javallat, alkalmazás és adagolás módja)
- Avastin intralesionalis injekció 3-6 hetente a gége területére injektálva (12,5mg/3ml)
- A kezelés időtartama alatt (1,5 év) papilloma recidíva 1 alkalommal (2018.02.)
- Kezelés mellett hosszabb panaszmentes időszakok (6 hónap)
- Bevacizumab infiltrálások előtti gyakori, elhúzódó légzészavar nem fordult elő
- Mellékhatást nem tapasztaltunk
- Eddigi tapasztalatunk szerint hatásos és biztonságos.



Klinikai gyógyszerész szerepe



- Terápiás javaslatok (klinikai vizsgálatok, szakirodalom)
 - Referálókon, viziteken aktív részvétel
- Gyógyszer alkalmazási előírás alapján - off-label engedély
 - Tanácsadás
 - Kérelmezés folyamata, módja, kontraindikációk, papírmunka
- Együttműködés társszakmákkal
 - Kezelőorvos, sebész, radiológus, labor, gyógyszercég
- Gyógyszer alkalmazási módja
 - Magisztrális készítmény (Magisztrális laborban dolgozó gyógyszerész)
 - Citosztatikum (Cato labor munkatársai)
- Tanácsadás, bizalom a szülők felé
- Terápia utánkövetése, mellékhatás jelentés



Köszönöm a figyelmet!

