

Obsah

Antiarytmika.....	1
Registrace a životní cyklus léčivých přípravků – pohled regulátora	3

ANTIARYTMIKA

Pokračování z čísla 6/2013

Antiarytmika IV. třídy – blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů jsou řazeny do IV. třídy antiarytmik podle Vaughana-Williamse a do skupiny látek, které ovlivňují vápníkové kanály podle Sicilského gambitu. Blokují průnik vápníkových iontů do buněk srdečního svalu a buněk převodního systému (ale i do buněk hladkého svalstva cévní stěny). Jako antiarytmika jsou užívány léky ze skupiny fenylalkylaminů (jediným zástupcem je verapamil). **Verapamil** snižuje akční napětí a zkracuje trvání akčního potenciálu, zpomaluje automacii a vedení AV uzlem. Prodlužuje PQ interval na EKG. Je indikován v intravenózním podání k akutní léčbě supraventrikulárních arytmií, kde je součástí reentry okruhu vedení v AV uzlu (AVNRT – AV nodální reentry tachykardie).

Lze jej použít i perorálně v prevenci SVT. Další indikací je kontrola tepové frekvence u pacientů s permanentní fibrilací síní^{5/}. Je však kontraindikován v případě tachykardií u WPW syndromu, kde blokáda AV uzlu upřednostní vedení akcesorní spojkou s rizikem vzniku fibrilace komor. V případě komorových arytmií je verapamil efektivní u komorové tachykardie z výtokového traktu pravé komory a u fascikulárních komorových tachykardií. Verapamil má vazodilatační a negativně inotropní účinek. Léčba verapamilem je spojena s rizikem hypotenze a vzniku respektive zhoršení srdečního selhání u pacientů se systolickou srdeční dysfunkcí.

Verapamil je kontraindikován při současném použití betablokátoru (riziko kompletní AV blokády) a má významnou interakci s digoxinem (uvolnění digoxinu z vazby na plazmatické bílkoviny). Verapamil pro léčbu akutní arytmie je možné podat intravenózně v dávce 5 mg i.v., dávku je možno opakovat až do maximálních 15 mg i.v., vždy za monitorace EKG a TK. Je možné pokračovat infuzí (dávkovačem) v dávce 5–10 mg za hodinu do maximální dávky 100 mg denně. Pro prevenci záchvatů supraventrikulárních arytmií a pro kontrolu tepové frekvence při fibrilaci síní se používá retardovaná forma verapamilu v dávce 120–240 mg denně.

Podobné vlastnosti jako verapamil má látka ze skupiny benzodiazepinů – diltiazem. V klinické praxi se tento lék jako antiarytmikum nepoužívá.

Nezařazená antiarytmika

Digoxin

V klasifikaci Vaughana-Williamse je digoxin mezi nezařazenými a v Sicilském gambitu patří do jediné skupiny léků, které ovlivňují sodíko-draslíkovou pumpu a muskarinové receptory M2. Na úrovni sodíko-draslíkové pumpy inhibuje Na-K ATP-ázu se zvýšením intracelulární koncentrace sodíku. To vede ke zvýšené výměně vápníku a vzestupu volného vápníku v myokardu. Digoxin má díky tomu pozitivně inotropní efekt. Účinkem na muskarinové receptory má parasympatomimetický efekt a tím i nepřímo snižuje aktivaci sympatiku. Zpomaluje síňokomorové vedení. Sympatolytický efekt digoxinu je dán i ovlivněním Na-K ATP-ázy neurálních buněk. Na EKG prodlužuje PQ interval a zkracuje QT, objevují se medovité deprese ST úseku.

Hlavní indikací digoxinu je kontrola tepové frekvence u fibrilace síní zejména u pacientů s chronickým srdečním selháním, kde je využit efekt kardiotonický (pozitivně inotropní) a účinek na zpomalení síňokomorového vedení. Digoxin se dobře vstřebává z trávicího traktu. Vylučuje

se v nezměněné formě ledvinami. Při renální insuficienci je nutno dávku redukovat, digoxin není možné odstranit hemoelminačními metodami.

Digoxin má velmi vysoké riziko proarytmie, a proto je vhodné monitorovat plazmatické koncentrace. Poznatky vycházejí mimo jiné ze studie DIG, kde vyšší koncentrace byly spojeny s vyšším rizikem úmrtí^{17/}. Doporučená terapeutická koncentrace je 0,5–0,8 ng/ml, respektive 0,6–1,1 nmol/l. Plazmatická koncentrace digoxinu může být ovlivněna několika faktory. Koncentrace je zvýšena při nezměněné dávce u jedinců se sníženou svalovou hmotou, u pacientů se sníženou glomerulární filtrací, u pacientů léčených verapamilem, amiodaronem, spironolaktonem nebo chinidinem. Koncentrace digoxinu může být nižší než očekávaná u malabsorpce, při užívání antacid, živočišného uhlí, pryskyřic a samozřejmě u pacientů s nízkou compliance k léčbě. Riziko proarytmie digoxinu je zvýšeno dále u hypokalémie, hyperkalcémie, hypomagnezémie, u respirační acidózy, u akutní ischemie, u akutní myokarditidy, u pacientů s mechanickými překážkami (těsná mitrální stenóza, aortální stenóza, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie).

Digitalisová toxicita se projevuje řadou poruch srdečního rytmu: typické jsou bradykardie s frekventní komorovou extrasystolií, komorovou bigemií, přítomností sinoatriálních bloků, atrioventrikulárních bloků, junkční bradykardií. Tachykardie jsou méně časté, ale stejně závažné: síňová tachykardie, akcelerovaný junkční rytmus, komorové tachykardie a fibrilace komor. Na možnost toxicity musíme myslet u pacientů s mimokardiálními nežádoucími účinky, které mohou vzniknout proarytmie předcházet (nauzea, zvracení, nechutenství, žluté vidění). Léčba arytmií způsobených digoxinem spočívá v podávání atropinu i.v. a dočasné kardiostimulace u bradyarytmií, u tachyarytmií se podávají betablokátor, trimekain, magnesium sulfát. Současně je nutná korekce případné hypokalémie či hypokalcémie, korekce acidózy většinou není nutná. V případě život ohrožující tachyarytmií je namístě kardioverze a defibrilace.

V případě akutní intoxikace digoxinem v suicidiálním úmyslu je nutný výplach žaludku, podání velkých dávek živočišného uhlí, korekce vnitřního prostředí s podáváním kalia a magnezia. Při těžké otravě se podává antidotum založené na protilátkách proti digoxinu (Digitalis-Antidot BM inj).

Digoxin se používá v praxi většinou již jen v perorální formě v dávce 0,0625 mg až 0,250 mg (tbl. 0,125 mg a 0,250 mg) denně, dávka se řídí hmotností pacienta, úrovní renální funkce a plazmatickou koncentrací odebranou nejlépe po týdnu léčby.

Další nezařazené léky

Adenosin otvírá draslíkové kanály, které jsou citlivé k adenosinu, a současně inhibuje vápníkové kanály. Zpomaluje vedení AV uzlem. Je indikován k léčbě reentry tachykardií, kde reentrantní okruh zahrnuje AV uzel. Používá se k akutní terapii AV nodální reentry a AV reentry tachykardie a k diagnostice pravidelných tachykardií s úzkým i širokým QRS komplexem. Nemá žádný účinek u komorových tachykardií. Je kontraindikován u AV blokády vyššího stupně a u astma bronchiale. Má velmi krátký poločas (méně než 10 s), takže jeho negativně inotropní účinek se neuplatní. Podává se intravenózně v úvodní dávce 3 mg v rychlé injekci, podání lze opakovat v dávce 6 mg, výjimečně lze podat i třetí podání v dávce 12 mg, pokud první dvě dávky nevedou k efektu.

Magnesium sulfát má antiarytmický efekt a uplatňuje se u pacientů s polymorfními komorovými tachykardiemi a se sínovými tachykardiemi v případech, kdy je arytmie způsobena deficitem magnezia nebo při digitalisové toxicitě. Je kontraindikován při hypotenzi nebo při šoku. Při akutním podání je dávka 2 g během 2 minut.

Atropin blokádu M2 muskarinových receptorů má parasymptolytický účinek a je indikován při bradyarytmii a při kardiopulmonální resuscitaci v jednotlivé dávce 0,5 mg i.v. do maximální dávky 2 mg.

Do nezařazených léků patří i neselektivní agonista beta receptorů **isoprenalin**, který je indikován v intenzivní nebo resuscitační péči u pacientů s klinicky významnou bradykardií k překlenutí doby do dočasné nebo trvalé kardiostimulace. Má tedy obdobnou indikaci jako atropin.

Závěr

Antiarytmika jsou léky, které různými mechanismy ovlivňují různé poruchy srdečního rytmu. Jejich farmakologický účinek může být narušen řadou faktorů: poruchami vnitřního prostředí, změnou elektrických vlastností buněk myokardu například při ischemii myokardu, interakcí s dalšími antiarytmiky nebo jinými farmaky, změnou kinetiky léků vlivem například renální insuficience nebo jaterního poškození.

Všechna antiarytmika mají silný potenciál proarytmie. To ukázala studie CAST, kde potlačení výskytu arytmií u pacientů se sníženou funkcí levé komory po infarktu myokardu bylo spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí^{18/}. Incidence proarytmie se udává 1–5 % a stoupá v řadě sotalol – amiodaron – mexiletin – propafenon – flekainid – prokainamid – chinidin. Riziko proarytmie mají pacienti s těžkou systolicou dysfunkcí levé komory a dále jedinci s prodloužením QT intervalu na EKG. Pokud dojde v průběhu léčby k prodloužení QT intervalu na EKG nad 500 ms, měla by být léčba ukončena. Nedoporučuje se zahajovat léčbu antiarytmiky u pacientů s QT nad 450 ms (u žen nad 460 ms). Většina antiarytmik má také negativně inotropní efekt. U antiarytmik I. a IV. třídy souvisí s blokádu kalciových kanálů, u antiarytmik II. třídy s sotalolu z III. třídy pak efektem na β 1-receptory sympatiku.

V klinické praxi se proto nyní používá jen omezené množství antiarytmik. V řadě indikací a situací jsou preferovány nefarmakologické postupy. To se týká například léčby komorových arytmií u pacientů se závažným strukturálním srdečním onemocněním^{19–21/}.

Literatura

- Schwartz PJ, Zaza A. The Sicilian Gambit revisited – theory and practice. *Heart J* 1992; 13(suppl F): 23–29.
- Wyman MG, Wyman M, Cannon DS, Criley JM. Prevention of primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction with prophylactic Lidocaine. *Am J Cardiol* 2004; 94: 541–551.
- Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722–1727.

- Bellandi F, Simonetti I, Leontini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 640–645.
- Čihák R, Heinc P, Haman L, Fiala M, Neuzil P, Toman O. Fibrilace síní. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2011, 53(Suppl 1): 27–52.
- Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707–1714.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. For the Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–1355.
- MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999, 353: 2001–7.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Lancet*, 1999, 353: 9–13.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005, 26(3): 215–25.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al., for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
- Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009, 360: 668–678.
- Janský P, Bultas J. Dronedaron. *Remedia* 2011, 21: 108–114.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al, for the PALLAS Investigators. Dronedaron in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011, 365: 2268–76.
- Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84: 270–277.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997, 336: 525–533.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators (CAST I). Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412.
- Bytšník J, Pařízek P, Wichterle D, Kautzner J, Neuzil P. Komorové arytmie. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2011, 53(Suppl 1): 53–77.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines. *Europace* 2006; 8: 651–645.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.

REGISTRACE A ŽIVOTNÍ CYKLUS LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ – POHLED REGULÁTORA

Registrace léčiv

Všechny léčivé přípravky (LP) musí být před uvedením na trh v České republice zaregistrovány, teprve poté mohou být používány lékaři a pacienti v běžné klinické praxi.

Předkladatelem žádosti o registraci je obvykle farmaceutická společnost (žadatel), která plánuje s léčivým přípravkem obchodovat. Registraci provádí léková regulační agentura, kterou je v České republice Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Existuje několik druhů registračních procedur, které mohou skončit buď pozitivně (léčivý přípravek je zaregistrován) nebo negativně (žádost o udělení rozhodnutí o registraci je zamítnuta regulační autoritou či stažena žadatelem o registraci). Během registrační procedury se hodnotí účinnost, bezpečnost a kvalita léčivého přípravku podle dokumentace předložené žadatelem. Procedury mohou probíhat pouze v jednom státě nebo současně ve více státech Evropské unie (vybraných žadatelem), kde každá zúčastněná země má příležitost se vyjádřit ke kvalitě, účinnosti a bezpečnosti daného léčivého přípravku. Poslední možností je registrace ve všech zemích Evropské unie, a takové procedury vede

Evropská léková agentura (EMA). I v rámci této procedury má každý členský stát možnost se vyjádřit k jakosti, účinnosti a bezpečnosti.

V evropské i české legislativě k léčivům je popsáno několik tzv. právních základů žádostí o registraci, které určují rozsah dokumentace nezbytné pro průkaz kvality, účinnosti a bezpečnosti přípravku. Rozsah dokumentace vychází z charakteru léčivého přípravku. U originálních léčivých přípravků, které ještě nebyly nikdy registrovány, jsou požadovány údaje z preklinických a klinických studií, které prokazují účinnost a bezpečnost používání přípravku. U generických přípravků jsou vyžadovány studie bioekvivalence s originální látkou. U dlouho používaných, dobře zavedených látek je možné předložit k registraci údaje publikované v odborné literatuře. Právní základ žádosti si vybere žadatel před zahájením registračního řízení. Lze použít pouze jeden právní základ na jedno registrační řízení, který se během procedury nesmí měnit.

Originální přípravky jsou obvykle registrovány centralizovanou procedurou, kterou vede Evropská léková agentura. Hodnocení provádí týmy odborníků na preklinické studie, klinické studie a kvalitu

ze dvou členských států. Tato hodnocení jsou předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky, ve kterém má své zastoupení každý členský stát. Výbor na podkladě připravených hodnocení doporučí Evropské komisi, zda přípravek registrovat nebo nikoli. Evropská komise vydává rozhodnutí o registraci, které je pak platné na území celé Evropské unie. Může být ve všech zemích uváděn na trh a používán, neznámá to však, že je ve všech zemích obchodován. Zda bude nebo nebude LP uveden na trh je na rozhodnutí farmaceutické společnosti, která má LP registrovaný.

To, že je léčivý přípravek registrován centralizovanou procedurou, je možné poznat podle registračního čísla, které je ve formátu EU/1/13/xxx/xxx, kde 1 znamená, že jde o humánní léčivý přípravek, druhé dvojčíslí označuje rok registrace, poslední trojčíslí rozlišuje jednotlivé síly přípravku. Informace o centralizovaně registrovaných léčivých přípravcích jsou dostupné na webové stránce Evropské lékové agentury (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Vyhledává se podle názvu léčivého přípravku. Kromě souhrnu údajů o přípravku, příbalové informace a textu obalu v českém jazyce je zde možné nalézt také Evropskou hodnotící zprávu (EPAR) obsahující podrobné informace, které byly podkladem k registraci.

Registrační číslo se zkratkou RČ je obdobou rodného čísla. Při registraci v České republice dostane léčivý přípravek také své unikátní číslo a to ve formátu xx/xxx/xx-C, kde první číslo označuje takzvanou indikační skupinu, další je pořadové číslo registrace v daném roce a poslední dvojčíslí je rok, kdy byla registrace udělena. Registrační číslo je uvedeno v textech doprovázejících přípravky i na jejich obalech.

V rámci registrační procedury posuzuje SÚKL kvalitu (složení, množství a druhy nečistot, fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku, výchozí suroviny pro výrobu účinných i pomocných látek, výrobní postup), účinnost a bezpečnost přípravku, prokázanou vědeckými publikacemi, *in vitro* a *in vivo* studiemi, klinickými a bioekvivalenčními studiemi provedenými žadatelem, anebo kombinací všech těchto dat. Při posuzování se hodnotitel řídí pokyny (guidelines), které vydává EMA, a které slouží ke standardizaci požadavků kladených regulačními autoritami v EU a také jako vodítko pro žadatele při vývoji léčivého přípravku. Většina žádostí o registraci, které SÚKL posuzuje, jsou žádosti pro generické léčivé přípravky, nebo pro přípravky obsahující známou látku s dobře zavedeným léčebným použitím.

Po ukončení registračního řízení se léčivý přípravek může uvést na trh a začít používat v klinické praxi. Přípravek je možné vyrábět pouze ze schválených surovin, schváleným výrobním postupem, za použití schválených validačních metod, tak aby byly zajištěny vlastnosti deklarované v průběhu registračního řízení. Každý schválený léčivý přípravek také doprovází texty určené pro pacienty (příbalová informace) a zdravotnické pracovníky (souhrn údajů o přípravku). Podrobné informace o všech léčivých přípravcích registrovaných v České republice jsou v databázi léčivých přípravků dostupné na webové stránce SÚKL (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).

Generika

Generické léčivé přípravky určené k systémovému podání se musí podobat vybranému referenčnímu přípravku, u kterého je účinnost a bezpečnost již prokázána. Aby takový přípravek byl v ČR zaregistrován, je nutné prokázat, že je ekvivalentní s referenčním přípravkem z hlediska účinnosti a bezpečnosti, a že se dostupná preklinická a klinická data referenčního přípravku vztahují i na ten generický. Kvalitativní a kvantitativní složení generického a referenčního přípravku nemusí být totožné, a může se i mírně lišit léková forma (např. tablety a potahované tablety). Podobnost dvou přípravků se obvykle prokazuje studiemi bioekvivalence, což znamená, že testovaný a referenční přípravek musí vykazovat srovnatelné farmakokinetické parametry za standardních experimentálních podmínek. Bioekvivalence se obvykle provádí na zdravých dobrovolnících, a nejdůležitějšími srovnávacími parametry jsou C_{max} (maximální dosažená koncentrace v krvi), T_{max} (čas nutný k dosažení C_{max}) a AUC (plocha pod křivkou) referenčního a testovaného přípravku. Tyto parametry by se neměly statisticky významně od sebe lišit a 90% konfidenční interval podobnosti by měl být v rozmezí 80–125%. U přípravků s úzkým terapeutickým indexem je 90% konfidenční interval zúžen na 90–111% z důvodu vyššího rizika předávkování. Design bioekvivalenční studie je ve většině případů zkřížený, ale

u přípravků, které mají vysokou intra individuální variabilitu se volí replikovaný design. V určitých případech je možné u systémově působícího léčivého přípravku bioekvivalenční studie úplně vynechat, a ekvivalenci prokázat srovnáním parametrů rozpustnosti *in vitro*. Toto ovšem platí pro látky vysoce rozpustné a vysoce permeabilní střevní stěnou, látky, které nemají úzký terapeutický index a mají lékovou formu s okamžitým uvolňováním. U dalších lékových forem určených k systémovému užívání (např. tablety s řízeným uvolňováním, fixní kombinace dvou a více účinných látek v jedné lékové formě, transdermální léčivé přípravky) se kromě výše popsaného průkazu bioekvivalence vyžaduje i řada dalších testů popsaných v příslušných pokynech, s cílem zajistit bezpečnost, účinnost, a zaměnitelnost přípravku.

Hodnocení klinických studií tedy probíhá na základě výše uvedených farmakokinetických parametrů (AUC , C_{max} , T_{max}), které se musí nacházet ve stanoveném rozmezí. Jinými slovy, přípravek je možno považovat za bioekvivalentní, pokud není rychlost a rozsah absorpce generika významně odlišná od rychlosti a rozsahu absorpce původního léčivého přípravku při podání ve stejné dávce (respektive dávkách) účinné látky za standardních podmínek. Stanovení bioekvivalence vychází z předpokladu, že obsahuje-li léčivý přípravek látku, která je chemicky totožná a je dodávána na místo svého působení stejnou rychlostí a ve stejném rozsahu jako jiný léčivý přípravek, přípravek je potom ekvivalentní a lze jej užívat místo jiného přípravku.

Podobnost generického lokálně působícího přípravku (tj. takového přípravku, který účinkuje pouze v místě aplikace) s referenčním se může prokázat dvěma způsoby. Tím prvním je tzv. farmaceutická ekvivalence, což je zásadní podobnost dvou přípravků z hlediska kvality. Referenční a testovací přípravek musí mít stejné nebo velmi podobné kvalitativní a kvantitativní složení, a podobné fyzikálně-chemické vlastnosti (osmolarita, pH, viskozita, velikost dávky atd.). Druhým způsobem jak prokázat ekvivalenci dvou přípravků je klinická studie terapeutické ekvivalence. Tyto studie se podobají klinickým studiím fáze III a vzhledem k časové a finanční náročnosti se provádějí méně často. Žadatel je obvykle provádí, pokud není schopen prokázat farmaceutickou ekvivalenci dvou přípravků, tj. pokud se složení a fyzikálně-chemické vlastnosti testovaného a referenčního přípravku výrazně liší. Při návrhu studie je důležité předem dobře definovat kritéria ekvivalence, statistické metody a rozmezí, kdy je možno ještě přípravek považovat za terapeuticky ekvivalentní. Při průkazu terapeutické ekvivalence srovnání pouze s placebem nestačí. Někdy je nutné navrhnout třiramennou studii (skupina referenční, testovaná a placebo), ale ve většině případů stačí dvouramenná studie (skupina referenční a testovaná). Pokud se žadatel rozhodne použít jiný model průkazu ekvivalence (například studii na zvířatech), musí svoje rozhodnutí řádně zdůvodnit a použít spolehlivou a validovanou metodu. Podobně se postupuje u přípravků, u kterých není možné provést bioekvivalenční studii (např. intravenózní lékové formy).

Generické přípravky nejsou „levné kopie“, ale léčivé přípravky s účinkem ekvivalentním originálnímu léčivému přípravku, které před tím, než jsou uvedeny na trh, jsou prověřeny z hlediska jejich kvality, účinnosti a bezpečnosti srovnatelným způsobem jako originální přípravky.

V poregistrační fázi se sleduje především přítomnost léčivého přípravku na trhu, kvalita a výskyt nežádoucích účinků.

Dostupnost léčivého přípravku

Přítomnost přípravku na trhu je sledována prostřednictvím hlášení distributorů a hlášení držitelů rozhodnutí o registraci. Pokud léčivý přípravek není na trh uveden během tří let od udělení rozhodnutí o registraci, registrace zanikne a není možné jej nadále na trh uvádět. Před zánikem registrace z důvodu nepřítomnosti na trhu se vždy zhodnotí, zda je léčivý přípravek nahraditelný v klinické praxi jiným přípravkem, a zda je nepostradatelný pro ochranu veřejného zdraví. Pokud jsou splněny obě tyto podmínky, léčivému přípravku je udělena tzv. výjimka, a registrace nezaniká. Pokud nejsou současně splněny obě podmínky, ruší se rozhodnutí o registraci. Tento princip vychází z předpokladu, že držitel rozhodnutí o registraci, který neuvede léčivý přípravek na trh, nemá zájem jej obchodovat a není proto nutné udržovat registraci.

V současné době se v České republice relativně často setkáváme se situací, kdy z různých důvodů dochází k přerušení dodávek léčivého

přípravku. Přerušení dodávek může být způsobeno například chybou ve výrobě (včetně chyb v souhrnu údajů o přípravku, obalu či příbalové informaci) nebo neschopností smluvních výrobních organizací a dodavatelů účinných a pomocných látek pokrýt poptávku či v důsledku nevýhodných obchodních podmínek na českém trhu. Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost v případech, kdy přestává na trh dodávat, oznámit SÚKL datum přerušení i obnovení dodávek na trh. Přerušení dodávek by mělo být nahlášeno nejméně dva měsíce předem, tak aby SÚKL měl dostatek času na to zhodnotit, zda je přípravek v klinické praxi nahraditelný jiným, a aby popřípadě podnikl společně s Ministerstvem zdravotnictví kroky k zajištění plynulosti dodávek. Dostupnost je možné zajistit povolením dovozu cizojazyčné šarže, či povolením dovozu šarže, která není vázána na stejnou dokumentaci, kterou Ústav při registračním řízení schválil. Takové přípravky jsou označeny nestandardním způsobem a v případě cizojazyčné šarže obsahují doprovodné texty v jiném než českém jazyce. Kvalita, účinnost a bezpečnost je však stejná jako u referenčního přípravku, jehož dodávky na trh jsou přerušeny. Nejčastěji se jedná o léčivé přípravky registrované v jiném členském státě Evropské unie, kde jsou registrační požadavky obdobné jako v České republice.

Problematika zajištění dodávek je velmi složitá, a vyžaduje úzkou spolupráci Ministerstva zdravotnictví, SÚKL, odborných společností a držitelů rozhodnutí o registraci. Nejproblematictější jsou situace u léčivých přípravků, pro které v České republice není registrován žádný jiný léčivý přípravek použitelný jako terapeutická náhrada. V takových případech umožňuje zákon o léčivech použití neregistrovaný léčivý přípravek. Po registraci a uvedení léčivého přípravku na trh se sleduje jeho kvalita a soulad s registrační dokumentací. Nesoulad s dokumentací předkládanou k registračnímu řízení se nazývá závada v jakosti. Taková závada se může týkat jak samotné výroby a následně kvality léčivého přípravku, tak doprovodných textů. Podněty týkající se závad v jakosti přijímá SÚKL od pacientů, lékařů, držitelů rozhodnutí o registraci, distributorů, výrobců, nebo jiných regulačních autorit. Závada v jakosti, pokud není odstranitelná, je důvodem ke stažení léčivého přípravku z trhu. Informace o závadách v jakosti a s nimi souvisejícím stahováním z trhu jsou uvedeny na webové stránce SÚKL (<http://www.sukl.cz/zavady-v-jakosti-leciv>). Webová stránka umožňuje zasílání novinek s možností výběru. Zdravotnický pracovník si tak může vybrat, zda chce zasílat nové informace o závadách v jakosti nebo i všechny další důležité informace, např. o nežádoucích účincích.

Farmakovigilance

Nežádoucí účinky jsou nedílnou součástí farmakoterapie. Ty nejčastěji se vyskytující jsou popsány v průběhu klinických hodnocení, méně časté nebo takové, které se objevují s určitým zpožděním, jsou často popsány až v průběhu poregistračního používání.

Hlášení nežádoucích účinků po registraci léčivého přípravku je nedílnou součástí životního cyklu léčivého přípravku a přináší velmi cenné informace o charakteristikách přípravku. Zdravotničtí pracovníci

mají zákonnou povinnost hlásit SÚKL všechna podezření na nežádoucí účinky (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>), SÚKL přijímá hlášení podezření na nežádoucí účinek i od pacientů, pro které je k dispozici speciální formulář (<http://www.olecich.cz/hlaseni-pro-sukl/nahlasit-nezadouci-ucinek>). Dalšími zdroji informací o nežádoucích účincích po uvedení léčivého přípravku na trh jsou jednotlivé případy publikované v odborné literatuře, farmakoepidemiologické studie či poregistrační klinická hodnocení. Všechna hlášení nežádoucích účinků SÚKL zpracovává a předává do evropské databáze nežádoucích účinků Eudravigilance i do celosvětové databáze nežádoucích účinků Světové zdravotnické organizace (WHO). Přijetí hlášení podezření na nežádoucí účinek je prvním krokem celého procesu hodnocení příčinné souvislosti mezi lékem a nežádoucím účinkem. Tuto souvislost hodnotí experti v oblasti farmakovigilance jako nepravděpodobnou, možnou, pravděpodobnou nebo jistou. Pokud je podobných hlášení víc, vzniká farmakovigilanční signál. Další ověření farmakovigilančního signálu ukáže, zda byl objeven nový nežádoucí účinek související s podáním daného léku. Pokud je dostatek údajů, určí se frekvence výskytu a informace je doplněna do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. Také se na základě hodnocení signálů může změnit frekvence a/nebo závažnost již známého nežádoucího účinku. V některých případech jsou nežádoucí účinky identifikované po uvedení léčivého přípravku na trh tak významné, že rizika převažují nad přínosy léčby. V takovém případě dojde k pozastavení nebo zrušení registrace. Informace o nově zjištěných nežádoucích účincích jsou publikovány na stránkách SÚKL. Souhrnné lze jednou za čtvrt roku nalézt v Informačním zpravodaji nežádoucí účinky léčiv (<http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>). V některých případech jsou komunikovány také přímo dopisem předepisujícím lékařům, který rozesílá farmaceutická společnost.

Zdravotničtí pracovníci by měli hlásit nežádoucí účinky, které jsou život ohrožující, mají za následek smrt, vyžadují hospitalizaci, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopnosti, nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Dále se hlásí neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Měly by se také hlásit i ostatní nežádoucí účinky, které jsou zajímavé z klinického pohledu. Ústav může kontaktovat hlásícího v případě, že je potřeba něco doplnit nebo ujasnit, ale informace o hlásící osobě nesdělují třetím stranám.

Závěr

Léková regulace umožňuje lékařům a pacientům používat léčivé přípravky s vysokou mírou důvěry v jejich kvalitu, účinnost i bezpečnost. I přesto se může stát, že se objeví dosud nepopsané nežádoucí účinky nebo závada v jakosti. Takové případy je třeba komunikovat se SÚKL, který ve spolupráci s držitelem rozhodnutí o registraci podnikne kroky směřující k zachování pozitivního poměru přínosů a rizik. Regulační opatření jsou zveřejňována prostřednictvím webové stránky www.sukl.cz.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hyněk, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

