

PŘÍKLADY SYSTÉMU ŘÍZENÍ RIZIK A BEZPEČNOST LÉČIV

Jozef Kolář¹, Milan Kriška²

¹Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta UK Bratislava

Systém řízení rizik je definovaný jako soubor činností spojených s farmakobdělostí a zásahů určených za účelem identifikování, charakterizování, prevence anebo minimalizování rizik léků, včetně vyhodnocení účinnosti zásahů. Některá léčiva a léčivé přípravky podléhají speciálním restriktivním programům preskripce a distribuce, stávají se součástí plánů managementu rizika. V přehledu jsou blíže charakterizovány nejznámější programy TOUCH (natalizumab, Tysabri), S.T.E.P.S. a PRMP (thalidomid, Thalomid), program RevAssist (lenalidomid, Revlimid), SMART, iPLEDGE (isotretinoin, Accutane), CPMS (klozapin, Clozaril), T.I.P.S. (dofetilid, Tykasin). Dále je pozornost věnována výstražným systémům, upozorňujícím na padělané přípravky, např. systému SafeMeds Alert.

Klíčová slova: řízení rizik, farmakovigilance, programy.

RISK MANAGEMENT SYSTEM AND DRUG SAFETY EXAMPLES

A risk management system is a set of pharmacovigilance activities and interventions designed to identify, characterise, prevent or minimise risks relating to medicinal products, including the assessment of the effectiveness of those interventions. The prescription and distribution of some drugs are subject to restrictions and limitations. The authors describe several the most famous programs like TOUCH (natalizumab, Tysabri), S.T.E.P.S. a PRMP (thalidomide, Thalomid), RevAssist (lenalidomide, Revlimid), SMART, iPLEDGE (isotretinoin, Accutane), CPMS (clozapine, Clozaril), T.I.P.S. (dofetilide, Tykasin). Particular attention is paid to the systems alert about counterfeit drugs, e.g. SafeMeds Alert.

Key words: risk management system, pharmacovigilance, programs.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 145–150

Úvod

Farmakovigilanci se rozumí systematickým dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci, směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečné používání léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření (1). Podle definice WHO (2002) se jedná o postupy a aktivity související s detekcí, hodnocením, chápáním a prevencí nežádoucích účinků farmaceutických výrobků (2, 3). Nejstručnější charakteristika ji definuje jako „dohled nad léky“ (4).

Základní rozdělení metodických přístupů hodnocení bezpečnosti léčiv lze formulovat následovně (5):

- retrospektivní (kam bychom mohli zařadit klasický systém sledování a monitorování NÚL),
- prospektivní (kam můžeme začlenit programy řízení rizik – „risk management system“, systémy řízení bezpečnosti pacienta – „patient safety management system“, specifické léčebné programy).

Procesní postup programu řízení rizik je obsažen v pokynu Evropské lékové agentury (EMA) (6). Systém řízení rizik je definovaný jako soubor činností spojených s farmakobdělostí a zásahů určených za

účelem identifikování, charakterizování, prevence anebo minimalizování rizik léků, včetně vyhodnocení účinnosti zásahů (7). Je součástí kultury bezpečnosti při používání léčiv (8).

V EU musí být od října 2005 předkládány spolu se žádostí o schválení nového léčiva plány řízení rizik (9). Hlavní složkou systému řízení rizik je „plán řízení rizik“, který obsahuje:

- bezpečnostní požadavky, tzn. souhrn významných identifikovaných rizik přípravku, souhrn potenciálních rizik a „důležitých chybějících informací“,
- plán farmakovigilance,
- případně na požádání také plán minimalizování rizik.

Do poslední složky lze zařadit rovněž programy omezeného přístupu k danému přípravku, edukační programy a materiály, atd. (viz příklady uváděné dále). Americký Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) plány minimalizování rizik označuje jako RiskMAPs.

FDA vypracoval a v dubnu roku 2005 schválil akční plány minimalizování známých rizik léčiv při zachování jejich výhod, označované jako RiskMAPs. Jejich cílem je například zabránit vystavení plodu negativnímu působení léčiva nebo zabránit vzniku potenciálních závažných účinků, např. agranulocytózy, a podobně, například programy S.T.E.P.S., aj. (10). Dominujícími prvky inter-

venčních programů jsou zejména **cílená edukace, přísná restriktivní omezení, registrace pacientů, lékařů a lékárníků.**

Vzdor existenci výše uvedených programů se objevují názory, že v současnosti žádná z nejdůležitějších regulačních autorit (EU, USA, Japonsko) nemá formulována jasná kritéria (poměr rizika a přínosu/prospěšnosti) pro hodnocení nových léčiv (11).

Některá léčiva a následně léčivé přípravky podléhají speciálním restriktivním programům preskripce, distribuce a užívání, stávají se součástí plánů managementu rizika.

Cílem příspěvku je podat přehled několika vybraných příkladů minimalizování rizik léčiv a stručně konkretizovat charakteristické postupy používané při řešení popisovaného problému.

Program TOUCH (12–17)

Natalizumab (Tysabri) je první monoklonální protilátkou určenou k redukci vzplanutí roztroušené sklerózy u pacientů s relabující formou tohoto onemocnění. Jedná se o první léčivo z nové skupiny biologických léčiv označované jako selektivní inhibitory adhezivních molekul. Na základě výsledků klinické studie AFFIRM, která hodnotila vliv natalizumabu na zpomalení progresu disability a snížení četnosti klinických relapsů, byl přípravek schválen FDA k léčbě roztroušené sklerózy. Z důvodu negativních zkušeností ze studie SENTINEL (posuzovala podávání natalizumabu v kombinaci s interfero-

nem beta-1a, Avonex) – u tří pacientů se vyvinula progresivní multifokální leukoencefalopatie (ve dvou případech fatální), což je vzácná a potenciálně smrtelná demyelinizační choroba centrální nervové soustavy (mozek, mícha) – byl přípravek 28. února 2005, tedy čtyři měsíce po svém schválení (listopad 2004), dobrovolně společností stažen z trhu v USA.

Následně agentura FDA přijala revidovanou žádost výrobců o znovuzavedení přípravku do klinické praxe, přičemž byla stanovena i prioritizace žádosti. S označením „Priority Review“ byla připravena pro zrychlené schválení (registraci). Tímto způsobem se postupuje v případech, kdy se předpokládá významný prospěch z léčby novým léčivem při jejím porovnání s dosavadní farmakoterapií. Přípravek byl schválen k opětovnému návratu na farmaceutický trh v USA při respektování určitých restriktivních opatření 5. června 2006. K nim patří použití přípravku jenom u těch pacientů, kteří nereagují na léčbu interferony beta a glatirameracetátem nebo ji netolerují, dále použití přípravku pouze v monoterapii, tzn. nelze jej podávat s dalšími léčivy, která způsobují supresi nebo modulaci imunitního systému, nepodávat přípravek imunokompromitovaným pacientům (infekce HIV/AIDS, transplantace orgánů, hematologické malignity, imunosupresivní terapie) i revize obsahu příbalové informace a souhrnu informací o přípravku.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMEA vydal rozhodnutí o registraci přípravku Tysabri platné v celé Evropské unii společností Elan Pharma International Ltd. dne 27. června 2006. Přípravek byl registrován centralizovanou procedurou (registrační číslo EU/1/06/346/001).

Další studie sledovaly možnost využít léčivo i u jiných indikací, např. studie ENACT u Crohnovy choroby, v porovnávací studii GLANCE byla hodnocena bezpečnost použití natalizumabu spolu s glatirameracetátem (Copaxone).

Aby se u budoucích pacientů snížilo riziko možného vzniku závažné, i když řidké virové infekce postihující mozek, musí se léčení pacienti podrobit povinné registraci a dalšímu periodickému sledování. To má usnadnit program či plán řízení rizik v podobě preskripčního programu TOUCH. Cílem je zajistit dobrou informovanost pacientů o výhodách a rizicích léčby a co nejrychlejší identifikace případných problémů.

Hlavní charakteristiky plánu TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health):

- přípravek může být podán pouze pacientům, kteří jsou zaregistrováni do programu. Infuzní centra musí vždy informovat společnost Biogen Idec o podání infuze;

- před zahájením léčby musí zdravotníci pracovníci obdržet snímek získaný magnetickou rezonancí, který jim napomůže odlišit možné budoucí příznaky roztroušené sklerózy od příznaků progresivní multifokální leukoencefalopatie;
- pacienti mají být kontrolováni tři a šest měsíců po první infuzi a každých šest měsíců po další; jejich stav musí být pravidelně hodnocen a oznamován společnosti Biogen Idec;
- společnost Biogen Idec zavede systém sběru, hlášení a monitorování všech informací o bezpečnosti léčivého přípravku (již zmíněného nežádoucího účinku, vznik oportunních infekcí, úmrtí pacienta);
- společnost Biogen Idec vybuduje v USA registr gravidních žen k určení bezpečnosti používání přípravku Tysabri pro těhotné ženy;

Další povinnosti se týkají předepisujících lékařů:

- rovněž se musí zaregistrovat a souhlasit s dodržováním ustanovení programu předtím, než začnou přípravek předepisovat;
- obdobné registrační povinnosti mají lékárníci, přípravek mohou vydat pouze autorizovaným infuzním centřům;
- pacientům musí být před aplikací každé měsíční dávky podány rady a informace o riziku přípravku.

Společnost Biogen Idec také souhlasila s vykonáním 5leté prospektivní kohortové observační postmarketingové studie TYGRIS, jež má vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost přípravku u 5000 pacientů.

Poznámka k názvu přípravku

Společnost Elan získala přípravek Antegren koupí menší společnosti. Irská farmaceutická společnost zachovala jeho název, který naznačuje, že působí jako antidotum molekul alfa-4 integrinu, které hrají klíčovou roli při zánětlivém procesu, jenž vede k roztroušené skleróze. Na žádost FDA byl přípravek, z důvodu podobnosti názvu s jinými přípravky a možnost jeho záměny, přejmenován na Tysabri. V tomto názvu část „Abri“ představuje francouzské slovo, které znamená úkryt a zprostředkovává představu ochrany, nové kvality účinnosti a nové naděje, kterou přípravek nabízí pacientům s roztroušenou sklerózou.

Programy S.T.E.P.S. a PRMP (18–21)

Thalidomid (Thalomid) představuje jiný příklad. Dne 16. června 1998 povolil úřad FDA farmaceutické společnosti Celgene Corporation znovu uvést na farmaceutický trh v USA přípravek Thalomid k léčbě zánětlivých kutánních manifestací u středně těžkého až závažného stavu erythema nodosum leprosum u pacientů s Hensenovou nemocí (lepra, malomocenství).

Agentura EMEA udělila přípravku status „orphan“ léčiva k terapii mnohočetného myelomu a erythema nodosum leprosum (ENL). V roce 1992 získala společnost Celgene od Rockefellerovy univerzity práva na další výzkum thalidomidu. Přípravek není indikován k monoterapii v těch případech, kdy se u nemocných objevuje neuritida. Lze jej však aplikovat v rámci udržovací terapie k prevenci a supresi rekurence kutánních manifestací. Použití léčiva je striktně kontrolováno. Společnost Celgene Corporation formulovala k zajištění nejvyšší míry bezpečnosti užívání léčiva program **S.T.E.P.S.** (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety), který klade důraz na cílenou edukaci. Pod podobnou programovou speciální regulací, která limituje distribuci léčiv nebo kontroluje dostupnost léčiv, která jsou uváděna na trh v USA, je v současnosti asi deset léčiv. Cílem programu S.T.E.P.S. je maximální snaha o kontrolovanou distribuci a užívání léčiva a zevrubnou informovanost pacientů a lékařů. Program ve stručnosti zahrnuje:

- povinná vyšetření žen na potvrzení, resp. vyloučení gravidity,
- povinné používání antikoncepce,
- edukaci lékařů,
- edukaci pacientů,
- registraci lékařů, lékárníků i pacientů, kteří mohou přijít do styku s tímto léčivem, resp. je užívat,
- informovaný souhlas pacienta.

Kromě toho se thalidomid zkouší i u dalších indikací – u makulární degenerace, AIDS, u některých karcinomů (první pokusy využít léčivo k terapii rakoviny se datují do roku 1965), např. u Kaposiho sarkomu, při léčbě folikulárního nebo papilárního karcinomu štítné žlázy (thalidomid působí proti angiogenezi, potlačuje růst nových krevních cév – popsáno 1994). Diskutují se možnosti jeho použití v pediatrii. Navíc thalidomid a jeho analogy slouží k vývoji nových skupin léčiv – imunomodulancií (IMiDs™) a selektivních inhibitorů cytokinu (SeICiDs™).

V Austrálii (2003), Novém Zélandu (2003), Turecku (2004) a Izraeli (2004) byl schválen thalidomid v přípravku Thalidomide Pharmion (licence Celgene) k léčbě mnohočetného myelomu poté, co selhaly standardní terapie a k akutní léčbě kutánních zánětlivých manifestací (ENL). Je-li přítomna neuritida, není thalidomid indikován k monoterapii. Dále je určen k udržovací terapii k prevenci a supresi kožních projevů ENL.

Společnost Pharmion vypracovala vlastní povinný program pro předepisující lékaře a dispensující lékárníky, platný ve výše uvedených zemích, ale i v Evropě, který nese označení **PRMP** (Pharmion Risk Management Program) a vychází z progra-

mu S.T.E.P.S. Požaduje se zaregistrování lékařů a lékáren do programu pro předepisování a výdej thalidomidu. Od pacientů se vyžaduje podepsání informovaného souhlasu a participace v registru surveillance.

Poznámka

Thalidomid (Contergan, Distaval, Kevadon) se používal v 50. a 60. letech minulého století jako sedativum a hypnotikum u gravidních žen. Byl distribuován nejméně ve 48 státech světa; na území našich republik (ale například ani v USA) nebyl k dispozici. Používání léčiva bylo zakázáno vzhledem k jeho silným teratogenním účinkům. V důsledku jeho užívání se narodilo kolem 12 000 dětí postižených malformacemi.

Látka je směs S (-) a R (+) enantiomerů, které se za fyziologických podmínek rychle navzájem přeměňují. Enantiomery jsou sloučeniny identického chemického složení (počet a druh atomů), avšak mající opačnou trojdimenzionální konfiguraci. R (+) enantiomer vykazuje sedativní účinky a S (-) enantiomer je teratogenní. V době svého používání bylo léčivo k dispozici pouze jako opticky neaktivní racemická směs.

Thalidomid (MYRIN, v ČR není registrován, je schválen pro specifický léčebný program) má výrazné antiangiogenní účinky, které byly nepochybně příčinou malformací plodu. Vzhledem k tomu, že angiogeneze je jedním z faktorů umožňujících růst nádorů, byl thalidomid „rehabilitován“ pro použití u některých nádorových onemocnění. Dále potlačuje expresi TNF alfa (tumor necrosis factor) a snižuje expresi některých adhezních molekul. Proto byl v hematologické onkologii zaveden k léčbě myelodysplastického syndromu a mnohočetného myelomu.

Příkladem specifického léčebného programu je schválení aplikace léčivého přípravku MYRIN 25 tbl odb 100x25mg, kód SÚKL 15216, účinná látka thalidomid, cytostatikum, výrobce Lipomed AG, Arlesheim, Švýcarsko, datum schválení léčebného programu je 29. 4. 2004, platí do 31. 5. 2006. Specifický léčebný program je na 300 balení, použití je u pacientů s mnohočetným myelomem a je vyhrazeno konkrétním šesti zdravotnickým zařízením, předkladatel léčebného programu je povinen předkládat v intervalu šesti měsíců MZ a SÚKL zprávy o průběhu programu (uvedení počtu pacientů zařazených do programu, vyhodnocení výskytu všech NÚ a účinnost léčby, počty použitých balení přípravku) (22).

Program RevAssist (23)

Léčivo **lenalidomid** (Revlimid) může způsobit vrozené vady nebo úmrtí nenarozeného dítěte, je-li užíváno v průběhu gravidity. Proto se nesmí používat v případě těhotenství ženy nebo při plánovaném těhotenství. Aby se předešlo nežádoucí expozici plodu léčivu, byl vypracován speciální program omezené distribuce přípravku – **RevAssistSM**. Aby bylo možné přípravek užívat, je nutné se zaregistrovat do programu a akceptovat jeho podmínky:

- přípravek Revlimid mohou předepisovat pouze lékaři zaregistrovaní do zmíněného programu,
- přípravek mohou vydávat pouze lékárny s kontraktem na program,

- dostupnost přípravku pacientům je podmíněná jejich přihlášením se do programu RevAssist a souhlasem, že se přizpůsobí požadavkům programu.

Poznámka

Lenalidomid je 4-amino-glutarimidový analog thalidomidu. V ČR není registrován. Jeho biologické účinky jsou poněkud širší a silnější, než které vykazuje thalidomid, má méně vedlejších účinků. Předpokládá se jeho využití v podobných indikacích jako u thalidomidu.

Programy SMART, iPLEDGE (24–26)

Isotretinoin (Accutane) a jeho generika představují účinnou léčbu akné (závažné nodulární akné), nejsou však určeny pro podávání v průběhu gravidity z důvodu rizika vzniku vrozených vad. Isotretinoin je teratogen, FDA jej zařazuje do kategorie X. Veřejně známé riziko je zdůrazněno v informacích výrobce. Agentura FDA rovněž zpřísnila pravidla, aby se pokusila zabránit gravidním ženám užívat přípravek Accutane nebo jeho generické verze.

Dřívější preventivní program **SMART** (System to Manage Accutane Related Teratogenicity) byl schválen v říjnu roku 2001, v únoru 2004 byl revidován a doporučeny změny. Program byl dobrovolný a nebyla mu vždy věnována náležitá pozornost.

Nový program **iPLEDGE** – agentura FDA oznámila jeho zavedení 12. srpna 2005, plně byl implementován 1. března 2006 – vyžaduje, aby se prakticky každý, kdo participuje na preskripci, zásobování nebo používání léčiva zaregistroval a přijal určitou zodpovědnost.

Je to program řízení rizik, který snižuje riziko vystavení plodu expozici isotretinoinu. Ženy léčené isotretinoinem nesmějí otěhotnět.

Povinnosti pro ženy ve fertilním věku zahrnují:

- podepsání informovaného souhlasu v ordinaci lékaře,
- osobně se zaregistrovat do programu iPLEDGE,
- prokázat se dvěma negativními těhotenskými testy v průběhu sedmi dní po zahájení užívání léčiva,
- dohodu o používání dvou forem antikoncepce. Ženy ve fertilním věku si vyberou a zaváží se k používání dvou forem účinné kontracepce současně po dobu jednoho měsíce před, během a jeden měsíc po ukončení terapie isotretinoinem. Musí mít dva negativní těhotenské testy před zahájením užíváním první dávky léčiva. První těhotenský test je screeningový, lze jej provést v ordinaci lékaře, druhý test musí být vykonán v certifikované laboratoři podle příbalové

informace. Každý měsíc se vykonávají kontrolní těhotenské testy.

- prokázat se dvěma negativními těhotenskými testy v průběhu sedmi dní užívání léčiva.

Těhotenské testy musí být vykonány v ordinaci lékaře nebo laboratoři. Na těhotenské testy provedené doma se nebere ohled.

Také muži musí podepsat formulář informovaného souhlasu a být zaregistrovaní v ordinaci svého lékaře. Nemusí však osobně být zapsáni do programu iPLEDGE a dodržovat pravidla týkající se plánování gravidity.

Program řízení rizik pro léčbu akné v USA byl modifikován tak, aby usnadnil mužům i ženám, kteří neuvažují o založení rodiny, přístup k léčivu.

Poznámka

Léčiva kategorie X jsou přísně kontraindikována v těhotenství. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarketingová hlášení přinesly jasné důkazy o vzniku abnormalit u plodů a dalších rizik, které zcela převažují nad jakýmkoliv možným terapeutickým přínosem pro pacienta (kategorizace bezpečnosti léčiv v těhotenství podle FDA).

Lékaři, lékárny

Lékaři, lékárny a velkodistributoři se musí rovněž zaregistrovat do programu a převzít některé povinnosti. Lékaři například musí konzultovat s pacienty lékové riziko, dát jim formulář pro informovaný souhlas, zaregistrovat se do programu, zaznamenat pacienty užívající léčiva do systému a převzít od pacientek výsledky těhotenských testů.

Lékárny se musí přihlásit do programu iPLEDGE a kontrolovat, zda je vše v pořádku předtím, než interpretují lékařský předpis a vydají správný léčivý přípravek obsahující isotretinoin na lékařský předpis ženám ve fertilním věku.

Velkodistribuční společnosti musí souhlasit s tím, že budou dodávat léčivé přípravky do lékáren, které jsou zaregistrovány do programu iPLEDGE. Mohou být vydávány pouze léčivé přípravky schválené FDA – Accutane, maximální vydané množství činí zásoba přípravku na 30 dní (blistrová balení po 10 kusech se nesmějí dělit). Ke každému vydanému balení přípravku musí být přiložena tištěná informace (tzv. MedGuide), ve které jsou zpracovány potřebné informace formou otázek a odpovědí. Hlášení – pro zamezení jiného použití přípravku musí systém „vědt“, kolik jednotek isotretinoinu bylo dodáno do každé lékárny.

Program se snaží zajistit, aby:

- žádná pacientka nezahájila léčbu isotretinoinem, je-li těhotná,
- žádná pacientka léčená isotretinoinem neotěhotněla.

Tento rozšířený program je jediným programem řízení rizik v těhotenství pro předepisování a výdej všech přípravků obsahujících isotretinoin. Podmínka registrace se týká všech velkodistributorů, zdravotnických pracovníků, lékáren a pacientů (mužů i žen).

Program CPMS (27)

Společnost Sandoz Pharmaceuticals zahájila masivní edukační kampaň, aby získala psychiatry pro účast v programu, který má zajistit bezpečnost pacientů. Program CPMS (Clozaril Patient Management System) se skládá z monitorování a sledování schizofreniků rezistentních na standardní farmakoterapii, užívajících klopazín (Clozaril). Má zabránit vzniku nežádoucích nebo možná fatálních účinků souvisejících s tímto léčivem (zvyšuje riziko vzniku agranulocytózy a záchvatů u 1–2 % pacientů). Léčivo bude aplikováno pouze těm pacientům, kteří nereagují na léčbu standardními antipsychotiky.

Program směřuje psychiatry k těsnému monitoringu nežádoucích účinků. Kombinuje kontrolu celkového počtu leukocytů (v USA týdně v období prvních šesti měsíců terapie, každý druhý týden v období dalších šesti měsíců, poté každý čtvrtý týden), monitorování pacientů a řízenou distribuci přípravku prostřednictvím participujících lékáren. Synonymem pro program je slogan: „No blood, no drug“.

Poznámka

Přípravek Clozaril (první atypické antipsychotikum) byl vyvinut společností Sandoz Pharmaceuticals v roce 1961 (o deset let později uveden na evropský trh) k léčbě schizofrenní apatie, úzkosti a katatonie, přičemž nevykazoval žádné ze závažných vedlejších účinků konvenčních antipsychotik. Avšak u 1–2 % pacientů se objevila zřídka se vyskytující, ale potenciálně fatální aplastická anémie. Z tohoto důvodu byl v roce 1975 výrobem stažen z trhu (agranulocytóza), na který byl znovu uveden na trh v Evropě v roce 1989 (Švýcarsko, SRN, Rakousko, Dánsko, Finsko, Holandsko, Portugalsko; klinické studie probíhají ve Velké Británii). Pečlivé monitorování může identifikovat tyto pacienty předtím, než jsou ohroženi. V USA byla situace poněkud odlišná. Úřad FDA dal souhlas ke schválení přípravku Clozaril v únoru 1990, tedy téměř tři desetiletí po prvních studiích v Evropě. V roce 1997 byla schválena nová forma léčivého přípravku Clozaril.

Problém je s jeho cenou – při její výši 175 USD/týden (tj. 9000 USD/rok) je jeho dostupnost pro amerického pacienta značně limitovaná; odhaduje se, že je dostupný pro méně než jednoho pacienta z deseti těch, kteří jej potřebují. Společnost Sandoz bude uvádět přípravek Clozaril na americký trh prostřednictvím agentury Caremark Homecare Inc., která bude dodávat léčivý přípravek týdně pouze výměnou za vzorky krve (před započetím terapie se od pacientů vyžaduje laboratorní vyšetření počtu leukocytů a absolutního počtu neutrofilů a následná pravidelná kontrola) viz výše zmíněný slogan. V ČR i SR je klopazín dodáván na trh v léčivém přípravku Leponex.

Xyrem Success Program (28)

Natrium-oxybutyrát (Xyrem) se používá ke snížení počtu záchvatů kataplexie u pacientů s narkolepsií. Kataplexie je stav charakterizovaný slabostí svalů nebo jejich paralýzou.

Distribuce přípravku podléhá určitým omezením (jediný distributor), je dostupný prostřednictvím programu řízení rizik (kvalifikovaný zdravotnický personál). Je nutná registrace lékařů, lékárníků a pacientů.

Program T.I.P.S. (29)

Dofetilid (Tikosyn) je indikován ke konverzi srdečního rytmu u symptomatických pacientů s perzistentní fibrilací síní nebo flutterem síní na normální sinusový rytmus a k jeho udržování. Terapie se zahajuje ve zdravotnickém zařízení (monitorování EKG minimálně tři dny, personál vyškolený pro zvládnutí indukované závažné ventrikulární arytmie, pacienta lze propustit z nemocničního zařízení nejméně 12 hodin po konverzi rytmu).

Zapojení veřejných lékáren do programu T.I.P.S. (Tikosyn In Pharmacy System), který představuje restriktivní distribuční program, jim dovoluje skladovat a vydávat léčivý přípravek Tikosyn. Lékárník participující v programu T.I.P.S. se zavazuje, že vždy před výdejem léčivého přípravku pacientovi ověří, zda je předepisující lékař zařazen do edukačního programu (Tikosyn Education Distribution Program) a uveden v datázi. Následně označí zadní stranu každého lékařského předpisu razítkem programu, doplní datum a parafuje.

Poznámka

Léčivý přípravek Tikosyn je na trhu v USA od jeho schválení FDA v říjnu 1999, v ČR ani SR není registrován.

V přehledu jsme ve zkratce přiblížili některé z programů řízení rizik, příklady dalších lze nalézt v tabulce 1.

Z programů, které již nepatří mezi programy řízení rizik, avšak přispívají ke zvýšení bezpečnosti užívání léčiv populací, uveďme například celosvětový systém postavený na bázi webu, vytvořený WHO v roce 2005. Jedná se o systém RAS (Rapid Alert System), který slouží k vysledování distribuce padělaných léčiv v Západopacifické oblasti (30).

Z hlediska dopadu na širokou veřejnost je významný program – SafeMeds Alert System. Jedná se o nový výstražný systém zaměřený na problematiku padělaných léčiv s cílem přinášet oficiální relevantní informace o bezpečnosti léčiv v reálném čase přímo spotřebiteli. Tuto informační službu poskytuje FDA zdarma prostřednictvím zasílaných emailů. Doposud tyto informace musela veřejnost aktivně získávat z webových stránek vládních institucí. SafeMeds Alert System monitoruje řadu webových stránek po celém světě. Varovná síť byla vytvořena v únoru 2004 (FDA), jejím cílem je:

- rozšiřovat varovné zprávy široké obci (<http://www.fda.gov/medwatch/how.htm>) o specifických incidentech (falšování léčiv) v USA, přijímat opatření k minimalizaci vystavení populace účinkům těchto léčiv;
- vypracovat edukační informace týkající se úloh a odpovědnosti, které mají spotřebitelé, lékárníci a další zdravotníci odborníci a velkodistributoři při identifikování falšovaných léčiv, hlášení suspektních padělaných léčiv a při předcházení tomu, aby se dostala do distribučního systému léčiv;
- vypracovat síť národních organizací, skupin spotřebitelů a reprezentantů průmyslu, která bude napomáhat při distribuci informací.

Tabulka 1. Přehled vybraných léčiv a programů řízení rizik

Léčivo	Léčivý přípravek	Výrobce/iniciátor	Program
natalizumab	Tysabri, dříve Antegren	Elan Corporation, Biogen-Idex	TOUCH
thalidomid	Thalomid	Celgene Corporation	S.T.E.P.S.
thalidomid	Thalidomide Pharmion	Pharmion	PRMP
lenalidomid	Revlimid	Celgene Corporation	RevAssist
isotretinoin	Accutane, Claravis, Amnestein, Sotret	Roche	S.M.A.R.T. iPLEDGE
klopazín	Clozaril, Leponex	Sandoz, nyní Novartis	CPMS
natrium-oxybutyrát	Xyrem	Orphan Medical	Xyrem Success Program
dofetilid	Tykosin	Pfizer Inc.	T.I.P.S.
alosetron	Lotronex	GlaxoSmithKline	
buprenorfin	Subutex	Schering-Plough	
dronabinol	Marinol	Roxane Laboratories	
mifepriston (RU-486)	Mifeprex	(Roussel-Uclaf)	
rosiglitazon, glimepirid	Avandaryl	GlaxoSmithKline	

Prezentovaný výstražný systém je produktem koalice **Partnerství pro bezpečná léčiva** (Partnership for Safe Medicines), což je koalice pacientů, lékařů, lékárníků, univerzit, průmyslu a dalších odborných organizací zaangażovaných do boje za bezpečnost léčiv vydávaných na lékařský předpis a v ochraně spotřebitelů před užitím neschválených, padělaných, nestandardních léčiv, léčiv se kterými se nesprávně zachází nebo jiných nebezpečných léčiv (31).

Program CARE (32)

Levonorgestrel v přípravku Plan B je příkladem tzv. „emergency contraception“ (EC), tedy antikoncepce, která se označuje jako záchranná, nouzová, pohotovostní, postkoitální, urgentní, „morning after pill“ aj. Přípravek bude v USA distribuován lékárnami a prodáván zákazníkům za podmínek programu **CARE** (Convenient Access, Responsible Education). Tento akronym v překladu znamená „výhodný přístup, zodpovědná výchova“. Program byl vyvinut společností Duramed Pharmaceuticals, Inc. pro marketing volného prodeje přípravku Plan B a schválen FDA. Podrobně vyjmenovává požadavky na distribuci, označování a balení přípravku Plan B a zahrnuje jak složku edukace lékárníka, tak složku edukace zákazníka, stejně jako plány monitorování užití přípravku k zajištění compliance.

Poznámka

Rozhodnutím FDA ze srpna 2006 byl přípravek Plan B schválen jako EC, jehož výdej není vázán na lékařský předpis pro 18leté a starší osoby (věk se ověřuje oficiálním průkazem totožnosti), zatímco dostupnost přípravku pro osoby 17leté a mladší zůstává regulována vázáním jeho výdeje na lékařský předpis. Jedná se tak o první léčivý přípravek v USA s tzv. duálním statusem. Prvním přípravkem schváleným v USA jako EC, jehož výdej je vázán na lékařský předpis, byl Prenyl (1998, kombinovaný přípravek). Výroba tohoto přípravku byla ukončena roce 2004. Druhým přípravkem byl zmíněný Plan B (1999). V roce 2003 výrobce požádal o výdej přípravku bez lékařského předpisu – po hlasování 16. 12. 2003 byla žádost schválena. V tomto případě před vypršením obvykle požadovaného 5letého období, v rámci kterého je přípravek k dispozici pouze na předpis a které má demonstrovat vysoký stupeň bezpečnosti přípravku. Bez lékařského předpisu je přípravek v současnosti k dispozici nejméně ve 34 zemích světa.

V ČR i SR je levonorgestrel obsažen v analogickém registrovaném a používaném přípravku Postinor-2 (0,75 mg/1 tbl.), určeném k nouzové, postkoitální kontracepci pro příležitostné použití do 72 hodin po nechráněném sexuálním styku anebo po selhání použité metody kontracepce. Rovněž v přípravku Escapelle (1,5 mg/1 tbl.), který byl zaregistrován v březnu, resp. dubnu 2007. V ČR je v současnosti pouze registrován, v SR je registrován i obchodován.

Ze studie (33) vyplývá, že tento druh antikoncepce používají více ženy, které k ní mají snadný přístup než ženy s omezeným přístupem. Její dostupnost však nezměnila sexuální návyky nebo užívání jiných antikoncepčních metod.

Program REACH (34)

Dne 20. prosince 2005 americký úřad FDA schválil **sorafenib** (Nexavar) k léčbě pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin. Po více než deseti letech je to první přípravek registrovaný FDA k použití u tohoto typu karcinomu. Přípravek dvojnásobně prodlužuje interval do progresu (progression-free survival). Součástí globální registrační strategie byla žádost o registraci přípravku, kterou EMEA obdržela v září roku 2005.

Společnosti Bayer Pharmaceuticals Corporation a Onyx Pharmaceuticals, Inc. také oznámily vytvoření nového programu – **REACH** (Resources for Expert Assistance and Care Helpline), který má zajistit informovanost o léčbě, úhradě a podpoře pacientů a to jak zdravotnickým pracovníkům, tak samotným pacientům. Rovněž tento citovaný program má odlišný charakter od výše uvedených příkladů řízení rizik.

Vytváření akceschopných preventivních programů za účasti pacientů je součástí zefektivňování systému farmakovigilance s důrazem na aktivity pacienta koordinované odbornými pracovišti. Přes snahu a určitý pokus o aktivizaci pracovišť v ČR a SR v hodnocení bezpečnosti léčiv, léčivých přípravků a farmakoterapie existuje zaostávání v porovnání s takovými zeměmi jako jsou Velká Británie, Francie, Německo, Holandsko a severské země. Významné pokroky dosahuje Estonsko. Iniciativa Evropské lékové agentury (EMA) vyjádřená 7. rámcovým programem pro výzkum a technologický rozvoj (Seventh Framework Programme on Research and Technological Development, FP7), nabízí v oblasti farmakovigilance a farmakoepidemiologie možnost

Tabulka 2. Programy varující před padělanými léčivy

Léčivo	Iniciátor	Program
padělaná léčiva	WHO	Rapid Alert System
padělaná léčiva	FDA	SafeMeds Alert System

Tabulka 3. Programy zvyšující dostupnost a bezpečnost užívání léčiv

Léčivo	Léčivý přípravek	Výrobce	Program
levonorgestrel	Plan B	Duramed Pharmaceuticals, Inc.	CARE
sorafenib	Nexavar	Bayer Pharm. Corp., Onyx Pharm.	REACH

zapojit se do integrovaných aktivit a přispět k popsané problematice.

Závěr

Preventivní programy zaměřené na snižování rizika léčiv a léčivých přípravků jsou nejenom dokladem trendu ve farmakovigilanci, ale vyjadřují také potřebu zefektivnit komunikaci zdravotnických pracovníků s pacienty. Cílená edukace pacientů je nezbytnou součástí efektivní prevence, usnadňuje spolupráci při dodržování terapeutického postupu a v konečném důsledku umožňuje dosáhnout zvýšení kvality farmakoterapie. Zvyšování bezpečnosti léčiv je morálním závazkem zdravotnického systému.

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Palackého 1–3, 612 42, Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz

Literatura

1. Zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů.
2. Slovník pojmů. http://www.udzs.sk/buxus/docs/MU_7_2006_priloha4_slovník_25.10.06.pdf
3. Filipová L., Svobodová Z. Farmakovigilance: bděle a ostražitě. PharmBusiness Mag 2006 (říjen/listopad): 8–10.
4. Zákon č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach v platném znění.
5. Kolář J., Křiška M. Preventivní programy vo farmakovigilancii. Kurz komunikácie pri riziku liekov II. A – používanie NSAIDs z hľadiska nových poznatkov vo farmakovigilancii. Bratislava 29. 11. 2006.
6. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use. London 14 November 2005; Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005
7. Palágyi M. Pharmacovigilance (farmakobdelosť) – prostriedok na získanie nových poznatkov o bezpečnosti liekov. Lekárnik 2007; 12, 1: 54–55.

8. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. Report Expert Group on Safe Medication Practices (P-SP-PH/SAFE) 274. Zdroj: Council of Europe On 19 March 2007.
9. EMEA template to help companies prepare risk-management plans. Scrip 2006, č. 3201, 3.
10. Bateman S. RiskMAPs: A route to drug safety. GCPJ 12, 2005, č. 9, s. 15–17.
11. EMEA group calls for new approach to risk-benefit evaluations. Scrip 2007, č. 3247, 4.
12. Evropská veřejná zpráva o hodnocení (EPAR) TYSABRI. Souhrn zprávy EPAR určený pro veřejnost. EMEA/H/C/603. Tento souhrn byl naposledy aktualizován v 05–2006. TysabriEPAR-summary-cs.pdf
13. Tysabri – fact sheet. <http://www.mstrust.org.uk/publications/factsheets/tysabri.jsp> (4. 7. 2006)
14. Biogen wins US approval to return Tysabri to the market. Scrip 2006; 3164: 23.
15. Tysabri marketing allowed resume. U. S. Pharmacist 2006; 31, 6: 72.

16. Traynor K. Tysabri's return draws cautious optimism. *Amer J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1388, 1392.
17. Krasner J. What's in a name? At times, danger Biogen Idec retools after FDA clears drug but not its moniker. *Boston Globe* December 20, 2004 http://www.boston.com/yourlife/health/diseases/articles/2004/12/20/whats_in_a_name_at_times_danger/
18. Kolář J. Znovuzavedení léčiv na farmaceutický trh. *Čas čes Lék* 2003; 75, 3: 20–21.
19. Thalidomide to be funded by Australia. *Scrip* 2006; 3126: 18.
20. Thalomid finally available in the US for multiple myeloma. *Scrip* 2006; 3161/62: 26.
21. Addition of Thalidomide to Standard Therapy Improves Overall Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=172469>
22. Seznam specifických léčebných programů schválených MZ ČR v období od 30. 4. 2004 do 31. 5. 2004. *Věstník SÚKL* 2004; 6: 75–76.
23. Revlimid. http://www.revlimid.com/mds_important.aspx (29. 9. 2006)
24. Accutane® (isotretinoin). System to Manage Accutane Related Teratogenicity™ S.M.A.R.T. TM Guide to Best Practices. Roche Pharmaceuticals.
25. Upozornění pro lékaře předepisující léčivý přípravek Roaccutane. www.sukl.cz (30. 1. 2006)
26. Isotretinoin iPLEDGE programme requirements eased for some US patients. *Scrip* 2006; 3200: 14.
27. Huber P. The lawyers versus the homeless. *Forbes*, July 9, 1990, 92. <http://www.overlawyered.com/articles/huber/clozaril.html> (30. 11. 2006)
28. Notice of Decision for Xyrem®. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2005_xyrem_088659_e.html (26. 9. 2006)
29. Tikosyn (dofetilide). http://www.tikosyn.com/tikosyn_faq.asp (14. 12. 2006)
30. Counterfeit Medicines: The Silent Epidemic. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr09/en/index.html> (17. 1. 2007)
31. http://www.rednova.com/news/display/?id=155685&source=r_health (30. 10. 2005)
32. Besinque KH, Downing DF. Emergency contraception: A guide to over-the-counter availability. *US Pharmacist* 31, 2006, č. 12, Suppl.
33. Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, Darney PD. Direct Access to Emergency Contraception Through Pharmacies and Effect on Unintended Pregnancy and STIs. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 293, 2005; 1: 54–62, 98–99.
34. FDA Approves Nexavar (Sorafenib) for Treatment of Patients with Advanced Kidney Cancer. <http://www.pslgroup.com/dg/256136.htm> (12. 11. 2006).