

PŮVODNÍ PRÁCE

Příklady off-label použití humánních léčivých přípravků ve veterinární medicíně

Examples of off-label use of human medicinal preparations in veterinary medicine

Jozef Kolář • Pavel Brauner • Tereza Tichová

Došlo 24. listopadu 2014 / Přijato 21. prosince 2014

Souhrn

Práce přináší příklady používání humánních léčivých přípravků (LP) ve veterinární medicíně. Jejím cílem bylo porovnat indikace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a indikace, ve kterých jsou LP používány veterinárními lékaři. Pro ilustraci byly vybrány dva humánní LP, jež byly na základě předcházející analýzy vyhodnoceny jako nejpoužívanější ve veterinární medicíně. Ke zjištění informací o indikacích, ve kterých jsou humánní LP používány veterinárními lékaři, byl použit dotazníkový průzkum. Soubor tvořilo 200 veterinárních ordinací převážně specializovaných na malá zvířata. Návratnost dotazníků byla 40%.

Klíčová slova: humánní léčivý přípravek • veterinární medicína • souhrn údajů o přípravku • off-label použití • indikace • dotazník

Summary

The paper presents several examples of the use of human medicinal preparations (MP) in veterinary medicine, aiming to compare the indications listed in the summary

of product characteristics (SmPC) and the indications in which these MPs are used by veterinarians. For the sake of illustration, two human MPs were selected, which, on the basis of a preceding analysis, were found to be those most widely used in veterinary medicine. A questionnaire survey was employed to find information on the indications in which human MPs are prescribed by veterinarians. The set consisted of 200 veterinary surgeries specializing mainly in small animals. The returnability of the questionnaires was 40%.

Keywords: human medicinal preparation • veterinary medicine • summary of product characteristics • off-label use • indication • questionnaire

Úvod

Ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek (LP) distribuován nebo není v oběhu LP potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný LP způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC), je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky¹⁾. Takové použití LP se označuje jako tzv. off-label postup. Patří sem jakékoliv aplikace mimo stanovené indikace, podání jiné dávky, jinou aplikační cestou či jiné věkové kategorii pacientů. Ve veterinární medicíně k těmto případům přistupuje ještě použití LP u jiného druhu zvířete a použití humánního LP mimo rozsah indikací uvedených v SmPC pro použití ve veterinární medicíně. Za škodu na zdraví nebo za usmrcení zvířete, ke kterým došlo v důsledku výše uvedeného specifického použití LP, odpovídá veterinární lékař. Off-label postup nelze považovat za *non lege artis* použití léčiva, někdy je to jediná možná alternativa²⁾. Pokud jde o samotný pojem *lege artis* (*de lege artis medicinae*, tzn. podle pravidel umění lékařského), ten není v naší legislativě definován. Právní základ byl vymezen zákonem

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (✉)

Ústav aplikované farmacie

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta

Palackého tř. 1/3, 612 42 Brno

e-mail: kolarj@vfu.cz

P. Brauner

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

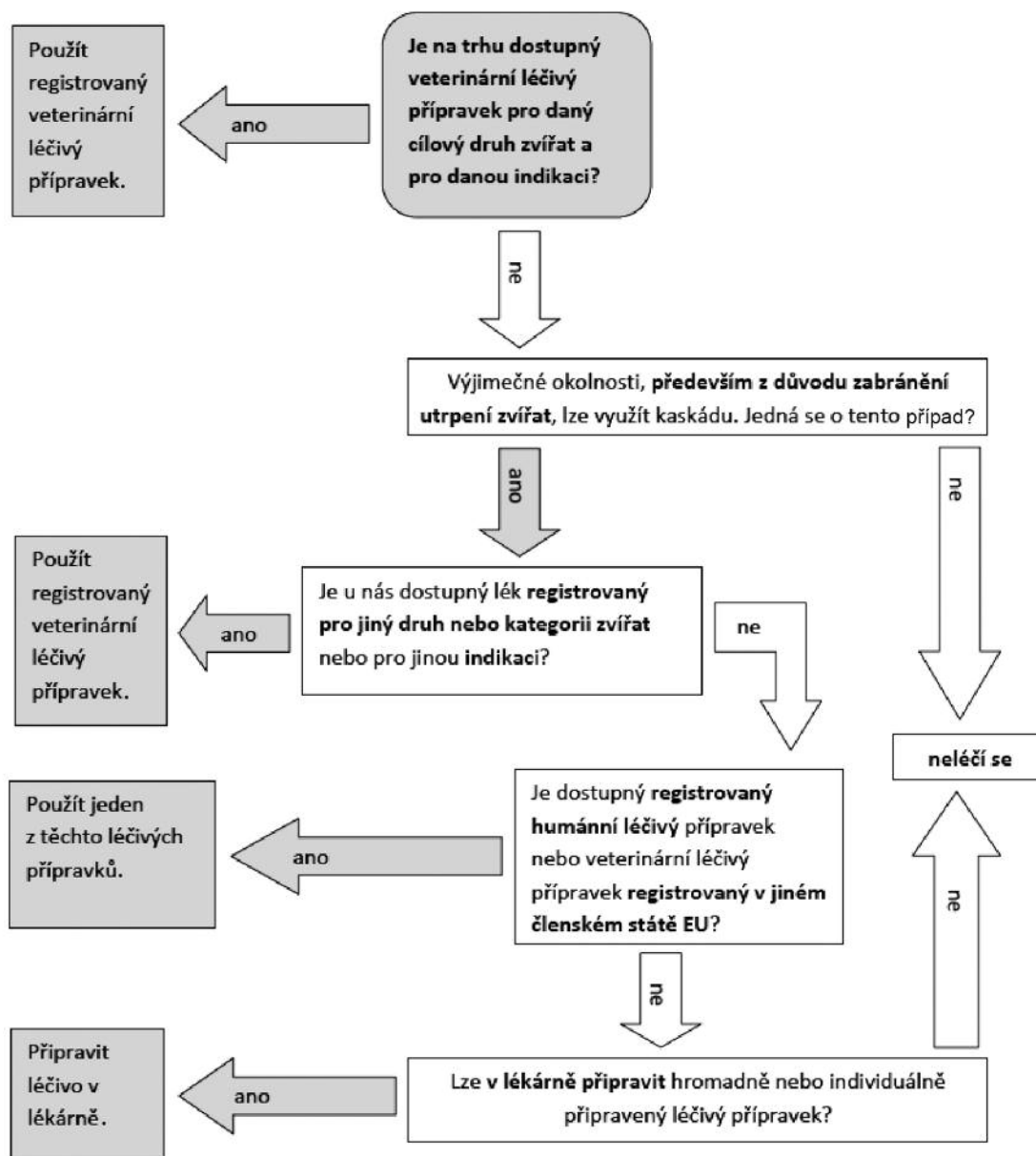
Ústav cizích jazyků a dějin veterinárního lékařství

Palackého tř. 1/3, 612 42 Brno

T. Tichová

Česká lékárna holding a.s.

Tylova 1/2090, 301 00 Plzeň



Obr. 1. Kaskáda používání léčivých přípravků při poskytování veterinární péče u zvířat, která neprodukují živočišné produkty určené k výživě člověka (zpracováno podle Nepejchalová⁸⁾)

č. 20/1966 Sb.³⁾, v podobě péče poskytované v souladu se současnými dostupnými poznatky lékařské vědy. Zákon č. 372/2011 Sb.⁴⁾ jej chápe jako náležitou odbornou úroveň, jako „poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti“. Další výklad lze nalézt například v publikaci⁵⁾, s tím, že někteří autoři poukazují na to, že obsah pojmu je v některých případech nejasný⁶⁾.

Používání LP při poskytování veterinární péče u zvířat, která **neprodukují** živočišné produkty určené k výživě člověka, se řídí „kaskádou“⁷⁾:

Není-li pro účely poskytování veterinární péče k dispozici příslušný registrovaný veterinární LP, lze pro ošetření zvířat, která neprodukují živočišné produkty určené k výživě člověka, včetně zvířat náležejících do čeledi koňovitých, o kterých je v souladu s příslušnými předpisy Evropských společenství prohlášeno, že nejsou

určena k porážení pro účely výživy člověka, předepsat, vydat nebo použít, zejména z důvodu zabránění utrpení ošetřovaných zvířat, výjimečně:

- veterinární LP registrovaný pro jiný druh nebo kategorii zvířat nebo pro jinou indikaci u stejného druhu zvířat,
- není-li k dispozici veterinární LP podle písmene a), registrovaný humánní LP, nebo veterinární LP registrovaný v jiném členském státě,
- není-li k dispozici ani LP podle písmene b), hromadně nebo individuálně v lékárně připravený LP, nebo
- není-li k dispozici ani LP podle písmene c), veterinární autogenní vakcínu nebo LP, pro který byla stanovena výjimka⁷⁾.

I v případě použití veterinárního LP mimo rozsah rozhodnutí o registraci se rozumí použití veterinárního LP, které není v souladu se SmPC¹⁾.

Grafické znázornění kaskády (obr. 1) – pokud veterinární lékař kaskády využije, je třeba, aby si uvědomil, že využití kaskády je pouze pod jeho přímou odpovědností – lze nalézt na webových stránkách národní lékové agentury – Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (ÚSKVBL)⁸.

V písemnictví jsme nenalezli odborné články zpracovávající problematiku off-label použití humánních LP ve veterinární medicíně.

Cíl práce

Porovnání indikací uvedených v SmPC a indikací, ve kterých jsou humánní LP používány veterinárními lékaři. Prezentace příkladů LP s 50% a 100% shodou indikací obsažených v SmPC a indikací v praktickém používání LP ve veterinární praxi.

Pokusná část

Pro porovnání LP používaných v humánní a veterinární medicíně byl vybrán soubor patnácti nejprodávanějších humánních LP odebíraných veterinárními lékaři.

Data byla získána od největšího distributora veterinárních léčiv v České republice. Spotřeba všech LP přesáhla hranici 5000 ks prodaných LP za rok v období let 2006–2008. Z těchto 15 LP byly vyselektovány podle specifických kritérií jako příklady dva přípravky s předem definovanou shodou.

Informace o indikacích byly čerpány z aktuálních verzí SmPC.

Pro získání informací o off-label používání daných LP byla použita metoda dotazníkového šetření. Dotazník byl distribuován do ordinací veterinárních lékařů převážně specializovaných na malá zvířata, popřípadě se smíšenou praxí. Celkem bylo osloveno 200 veterinárních ordinací ve městech s více než 5000 obyvatel.

V dotazníku bylo hodnoceno:

- Zda veterinární lékaři používají daný LP k ošetření pacientů ve veterinárních ambulancích.
- V případě kladné odpovědi, v jakých indikacích tento přípravek nejčastěji používají.
- U jakých druhů zvířat tento LP používají nejčastěji.
- Zda daný LP používají v nějaké další indikaci.

Výsledky a diskuse

Z 15 nejprodávanějších LP byly vybrány jako příklad dva humánní LP používané veterinárními lékaři (tab. 1).

Z celkem rozeslaných 200 dotazníků bylo zpět vrá-

no a zpracováno 80 dotazníků, což představuje 40% návratnost. Počet ošetřených pacientů za rok se v jednotlivých ordinacích pohyboval od 500 do 13 000 kusů zvířat. Nejčastějším pacientem z hlediska ošetřovaných zvířat byl pes, poté kočka, v daleko menší míře kůň.

• Jako příklad LP, u nichž jsme zaznamenali 50% shodu indikací, uvádíme přípravek **Ophthalm-Framykoin comp.**

Používalo jej 82 % dotázaných veterinárních lékařů. Mezi nejčastější indikace patřily konjunktivitida (60 %), keratitida (15 %) a dermatitida (8 %). Mezi dalšími méně početnými indikacemi byly uvedeny zánět třetího víčka, ošetření oka po úrazech způsobených cizím tělesem v oku, blefaritida a ošetření očí při pooperační péči.

Mezi spektrem léčených zvířat převažovali psi a kočky, v menší míře byli zastoupeni koně a hlodavci.

Shoda indikací dotazovaných veterinárních lékařů a indikací podle SmPC byla u přípravku Ophthalm-Framykoin comp. pouze 50%. Velmi zajímavou indikací byla v tomto případě dermatitida. Použití LP v této indikaci se neshodovalo s použitím podle SmPC, přičemž tato indikace byla na třetím místě v hodnocení nejčastějších indikací LP a přípravek tímto způsobem používali dotazovaní veterinární lékaři v 8 % případů. Pro vyčlenění zánětu třetího víčka, jakožto samostatné indikace platí, že z důvodu rozdílu anatomie oka u člověka a některých živočišných druhů nebyla tato indikace zahrnuta pod obecnou indikaci blefaritida. Poslední indikací, která se nevyskytovala v SmPC přípravku Ophthalm-Framykoin comp., byla aplikace a ošetření oka po vyjmutí cizích těles. Tato indikace byla zmiňována veterinárními lékaři v 5 % případů a nelze ji tedy považovat za úplně výjimečnou. V případě některých LP (například u přípravku Maxitrol) je tato indikace přímo uvedena v SmPC, otázkou ale zůstává, zda není možné považovat léčbu akutních zánětů, jak je uvedeno v SmPC přípravku Ophthalm-Framykoin comp., za důsledek poranění oka cizími tělesy. Z toho důvodu by bylo možné danou indikaci považovat za zahrnutou do SmPC přípravku Ophthalm-Framykoin comp., a tím by se snížil počet indikací používaných pouze veterinárními lékaři na dvě místo původních tří.

Spektrum zvířat, jimž byl přípravek Ophthalm-Framykoin comp. aplikován, tvořili nejvíce psi, potom kočky a koně. Hlodavci byli zastoupeni méně – hlavní indikací aplikace přípravku Ophthalm-Framykoin comp. u nich jsou právě dermatitidy.

• Jako příklad LP, u nichž jsme zaznamenali 100% shodu indikací, jsme zvolili přípravek **Phenaemaletten**.

Používalo jej 97 % dotázaných veterinárních lékařů. Mezi nejčastějšími indikacemi převažovala terapie epilepsie (97 %) a mezi další indikace patřily status epilepticus, záchvatovitá neuropatie a anxieta.

Ve struktuře léčených zvířat byli nejčastěji zastoupeni psi, v malém množství se mezi pacienty vyskytovaly i kočky.

Indikace uváděné v SmPC přípravku Phenaemaletten se shodova-

Tab. 1. Vybrané příklady shody/neshody mezi indikacemi uvedenými v SmPC a indikacemi, na které veterinární lékaři předepisují humánní LP

Léčivý přípravek	Účinná látka	Shoda (%) SmPC-indikace
Ophthalm-Framykoin comp. oph ung 1 × 5 gm	neomycin-sulfát + zinečnatý komplex bacitracinu, hydrokortison-acetát	50,0
Phenaemaletten port tbl nob 50 × 15 mg	fenobarbital	100,0

ly s indikacemi uváděnými dotazovanými veterinárními lékaři ve 100 % případů. Samostatně byl některými veterinárními lékaři uváděn status epilepticus, jako zvláštní indikace a nezahrnuli jej pod obecnou indikaci epilepsii. Stavby psychomotorického neklidu mohou být projevem jak úzkosti, tak záchvatovité neuropatie⁹⁾. Nelze tedy říci, že by to byly indikace úplně mimo rozsah SmPC, ale bez důkladnějšího prozkoumání, je vhodnější tyto indikace uvést zvlášť.

Při hodnocení spektra zvířat byl zaznamenán překvapivý poměr léčených pacientů ve vztahu pes a kočka, kdy u psů je tento LP indikován až 7krát častěji. Důvodů této disproporce může být více a při podrobném průzkumu by jistě bylo užitečné zjistit, zda kočky trpí epilepsií méně než psi, nebo zda je tento LP pro ně méně vhodný než jiné dostupné LP na trhu.

Závěr

Při porovnání výsledků získaných z dotazníků a indikací uvedených v SmPC byly zjištěny LP, u nichž existuje 100% shoda indikací v SmPC a indikací uváděných v dotaznících. Mnohdy se jednalo o indikace další, jež nejsou v původním textu SmPC uvedeny –

tedy o tzv. off-label použití humánních LP ve veterinární praxi.

Příspěvek tak představuje jedno z prvních zpracování dané problematiky.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) v platném znění.
2. **Gregorová J.** Paliativní medicína z pohledu klinického farmaceuta. Prakt. lékař. 2011; 7, 180–181.
3. Zákon č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu.
4. Zákon č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách.
5. **Ptáček R., Bartůněk P., Mach J. a kol.** *Lege artis* v medicíně. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2013; 232.
6. **Sokol T.** *Lege artis*, známý pojem neznámého obsahu. Dostupné z: <http://pravniradce.ihned.cz/c1-42774960-lege-artis-znamy-pojem-neznameho-obsahu> [přístup 21. 11. 2014]
7. Vyhláška č. 344/2008 Sb., o používání, předepisování a výdeji léčivých přípravků při poskytování veterinární péče.
8. **Nepejchalová L.** Předepisování v rámci kaskády. Dostupné z: <http://www.uskvbl.cz/cs/informace/proveterinaremen/kaskadamen> [přístup 20. 11. 2014]
9. **Chapouthier G., Venault P.** Epilepsie, úzkost a možná paměťový proces: tři vzájemně související fenomény. Neurologie pro praxi 2002; 3, 149–152.

Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například sympozií, seminářů, pracovních dnů apod.

Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.

Počet abstrakt předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akce pořádají, případně osoby zodpovědné za akci s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace.

Lze zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS (www.cfs-cls.cz)

Kontakt:

doc. PharmDr. Kateřina Kubová, PhD., Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta
Palackého tř. 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kubovak@vfu.cz