



Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicines
Hudcova 56a, Brno-Medlánky
Postal Code: 621 00, Czech Republic

ÚSKVBL/REG - 1/2011

Pokyn Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

**Požadavky na dokumentaci předkládanou s žádostí o přeřazení
veterinárních léčivých přípravků volně prodejných do kategorie
vyhrazených veterinárních léčivých přípravků**

Datum vydání: 24. 6. 2011

Platnost od: 1. 7. 2011

OBSAH

1. ÚVOD A VYMEZENÍ PROBLÉMU	3
2. FORMÁLNÍ ASPEKTY PŘEDLOŽENÍ ŽÁDOSTI	4
3. ROZSAH A ČLENĚNÍ DOKUMENTACE PŘEDKLÁDÁNÉ V PŘÍPADECH, KDY JE ŽÁDOST O ZAŘAZENÍ VLP MEZI VYHRAZENÉ VLP PŘEKLDÁDÁNA FORMOU ŽÁDOSTI O ZMĚNU V REGISTRACI	5
4. ZPŮSOB DOLOŽENÍ PODKLADŮ PRO ROZHODNUTÍ O ZAŘAZENÍ VLP MEZI VYHRAZENÉ VLP V RÁMCI PRIMÁRNÍ ŽÁDOSTI	8
5. SOUVISEJÍCÍ PRÁVNÍ PŘEDPISY A POKYNY	8

I. Úvod a vymezení problému

Právní klasifikace léčivého přípravku (to je zařazení do příslušné kategorie s ohledem na jeho uvádění do oběhu) je jedním z hlavních nástrojů řízení rizika pro veterinární léčivé přípravky.

Způsob výdeje, respektive uvádění do oběhu (prodeje) léčivého přípravku ovlivňuje podmínky, za kterých se dostává léčivý přípravek ke koncovému uživateli a za kterých je léčivý přípravek používán, a je současně je nástrojem pro řízení rizika, o kterém je rozhodnuto s ohledem na výsledek celkového hodnocení poměru přínosů a rizik konkrétního veterinárního léčivého přípravku ať již v rámci primárního hodnocení žádosti o registraci, nebo kdykoliv v průběhu „životního cyklu“ přípravku.

Právní klasifikace tak zapadá do komplexu opatření, která mají zajistit, že poměr přínosů a rizik pro veterinární léčivý přípravek je po celou dobu, kdy je léčivý přípravek registrován, pozitivní.

Tato opatření zahrnují například:

- odpovídající kvalitu registrační dokumentace a z ní odvozených údajů o léčivém přípravku (SPC/PI/údaje na obalu), kterou držitel rozhodnutí o registraci pravidelně aktualizuje s ohledem na stav vědeckého poznání,
- míru podrobnosti údajů vedoucích k bezpečnému a účinnému používání léčivého přípravku a o dalších aspektech, které mohou ovlivnit bezpečnost a účinnost léčivého přípravku, včetně
 - o informace o vlastnostech léčivého přípravků s ohledem na jeho bezpečné a účinné podání,
 - o znalosti a zohlednění zdravotního stavu zvířete, případně zdravotní situace v chovu,
 - o řádného stanovení lékařské diagnózy,
 - o dopadů, které může mít opožděné zahájení účinného léčebného postupu,
 - o možnosti přehodnocení léčebného postupu v případech, které to vyžadují,
 - o schopnosti účinně reagovat na případný výskyt nežádoucího účinků.
- peregistrační sledování bezpečnosti léčivých přípravků (farmakovigilance) a přijímání odpovídajících opatření ve vztahu k podmínkám registrace.

Mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky tak lze řadit pouze takové léčivé přípravky, jejichž poměr přínosů a rizik je vysoký, tj. léčivé přípravky, u kterých je riziko pro zdraví zvířat, zdraví člověka a pro životní prostředí zanedbatelné a to i v případech, kdy je léčivý přípravek použit v rozporu s podmínkami registrace, je použit nesprávně, nebo kdy je zneužit, minimální.

Léčivé přípravky, které jsou řazeny mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky nejsou dále indikovány pro případy, které vyžadují předchozí přesné stanovení lékařské diagnózy, pro případy, které vyžadují sledování či přehodnocování průběhu léčby a pro případy, kdy opožděné zahájení léčebného postupu může vést k nepříznivým dopadům na zdraví pacienta.

V rámci žádosti o zařazení léčivého přípravku mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky je tak nezbytnou součástí hodnocení žádosti komplexní zhodnocení poměru přínosů a rizik příslušného léčivého přípravku.

V případě vyhrazených veterinárních léčivých přípravků je hlavním nositelem informace o bezpečnosti léčivého přípravku příbalová informace (PI) odvozená od souhrnu údajů o přípravku (SPC). Zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků a zabezpečení aspektů bezpečnosti a účinnosti vyhrazených léčivých přípravků v rámci celého systému prodeje vyhrazených veterinárních léčivých přípravků je v ČR zajišťováno systémem školení prodejců vyhrazených léčivých přípravků, v rámci kterého jsou prodejci vyhrazených veterinárních léčivých přípravků seznamováni se základními vlastnostmi léčiv a dalšími informacemi, které vedou k naplňování požadavků správné praxe prodejců vyhrazených léčivých přípravků.

Nicméně, v rámci omezeného rozsahu kurzu není možné zajistit takovou míru informace, která je požadována od provozovatelů zajišťujících výdej léčivých přípravků.

S tím počítá i zákon o léčivech, který v § 82, odst. 7 zákona o léčivech stanoví, že:

„(7) Provozovatelé vydávající léčivé přípravky podle odstavce 2 jsou povinni poskytovat informace o správném používání a uchovávání léčivých přípravků; osoby uvedené v odstavci 6 (pozn. prodejci vyhrazených léčivých přípravků) splní tuto povinnost prodejem léčivého přípravku obsahujícího příbalovou informaci.“

Držitel rozhodnutí o registraci vyhrazeného veterinárního léčivého přípravku naplňuje povinnosti zákona č.378/2007 Sb., o léčivech, jako jsou mimo jiné zavádění potřebných změn ve shodě s technickým a vědeckým pokrokem a s dostupnými vědeckými poznatky, včetně informací získaných z poregistračních sledování bezpečnosti léčivého přípravku. Pokud zaváděné změny vyžadují navazující aktualizaci informací o léčivém přípravku, provede se potřebná změna souhrnu údajů o přípravku, příbalové informace nebo označení na obalu léčivého přípravku. Držitel rozhodnutí v případě vzniku rizika pro zdraví léčených zvířat provede opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení nepříznivého působení registrovaného léčivého přípravku na nejnižší možnou míru. Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za škodu způsobenou v důsledku účinků léčivého přípravku neuvedených v souhrnu údajů o přípravku, přičemž této odpovědnosti se nemůže zprostit; za škodu způsobenou v důsledku účinků léčivého přípravku v souhrnu údajů o přípravku uvedených odpovídá držitel rozhodnutí o registraci jen tehdy, prokáže-li se, že vznik takové škody zavinil.

II. Formální aspekty předložení žádosti

O klasifikaci veterinárního léčivého přípravku v kategorii „vyhrazené veterinární léčivé přípravky“ lze rozhodovat jak v rámci primárního hodnocení žádosti o registraci veterinárního léčivého přípravku, tak v období po vydání rozhodnutí o registraci (formou předložení žádosti o změnu).

Žádost o registraci se předkládá v souladu s požadavky zákona č. 378/2007 Sb. a jeho prováděcí vyhláškou č. 228/2008 Sb. o registraci.

Změna registrace se předkládá v souladu s nařízením Komise (ES) č. 1234/2008 formou ohlášení změny typu IB.

Požadavky na dokumentaci předkládanou s žádostí o přeřazení VLP volně prodejných do kategorie vyhrazených VLP	ÚSKVBL/REG - 1/2011
	Stránka 5 z 8

III. Rozsah a členění dokumentace předkládané v případech, kdy je žádost o zařazení VLP mezi vyhrazené VLP předkládána formou žádosti o změnu v registraci

Pokud je žádost předkládána formou změny registrace, žadatel/držitel rozhodnutí o registraci doloží pro rozhodnutí o vývoji poměru přínosů a rizik veterinárního léčivého přípravku v souvislosti s možným přehodnocením jeho klasifikace jako vyhrazeného veterinárního léčivého přípravku, alespoň následující údaje, které se přikládají k žádosti o změnu registrace:

1. Návrhy textů SPC, PI a textů na obalech léčivého přípravku
2. Zdůvodnění požadavku zařazení léčivého přípravku mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky
3. Délka, rozsah a zkušenosti s používáním přípravku mimo lékárny (seznam států)
4. PSUR
5. Stav a vývoj rezistence
6. Interakce s jinými léčivy nebo krmivy
7. Následky nedodržení podmínek registrace veterinárního léčivého přípravku (pokynů k použití)
8. Následky použití veterinárního léčivého přípravku při nesprávném stanovení diagnózy
9. Odůvodnění doporučené dávky a dávkování v navržených indikacích
10. Vhodnost balení pro prodej mimo lékárnu

1. Návrhy textů SPC, PI a textů na obalech léčivého přípravku

Žadatel předloží návrhy textů SPC, příbalové informace a textů uvedených na obalech v souladu s požadavky zákona o léčivech a vyhlášky o registraci.

Úplná příbalová informace, která srozumitelným, přehledným, čitelným a vyčerpávajícím způsobem poskytuje všechny důležité informace o bezpečném a účinném používání vyhrazeného léčivého přípravku hraje v celém systému prodeje vyhrazených léčivých přípravků nezastupitelnou úlohu.

V rámci přehodnocení klasifikace veterinárního léčivého přípravku do nižší právní kategorie může být nutné některé části údajů o léčivém přípravku přeformulovat, použít vhodnější, lépe srozumitelné výrazy, některé části doplnit například o podrobnější údaje týkající se podmínek bezpečného a účinného použití léčivého přípravku, o omezeních pro použití léčivého přípravku, nutnosti revize diagnózy či posouzení průběhu léčby ze strany veterinárního lékaře, řešení nežádoucích účinků, aktuálního stavu rezistence či možnosti vývoje rezistence v důsledku použití léčivého přípravku, interakcích s jinými léčivy, doplňkovými látkami, krmivovými doplňky a podobně.

2. Zdůvodnění požadavku zařazení léčivého přípravku mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky

Žadatel

- doloží, že změna způsobu uvádění léčivého přípravku do oběhu neovlivní nepříznivě poměr přínosů a rizik (s možným odkazem na ostatní předložené údaje),
- v případě žádosti o zařazení mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky se předloží údaje postihující předpokládaný dopad na způsob a rozsah používání veterinárního léčivého přípravku v návaznosti na změnu způsobu výdeje léčivého přípravku respektive způsob

jeho uvádění do oběhu), včetně možnosti a dopadu nesprávného použití či zneužití příslušného léčivého přípravku (následky při nedodržení pokynů k použití, následky při nesprávné diagnóze, interakce s dalšími léčivými, biocidy či krmivými),

- v případě léčivých přípravků, jejichž používání může vést k rozvoji rezistence, se dále předloží údaje, které doloží aktuální stav v oblasti rezistence a s ohledem na předpokládané dopady na způsob a rozsah používání veterinárního léčivého přípravku hodnocení potenciálu rozvoje rezistence. Frekvence používání léčivého přípravku má dopad na možný rozvoj rezistence k léčivému přípravku.

3. Délka, rozsah a zkušenosti s používáním přípravku mimo lékárny (seznam členských států EU/EEA)

Důležitou informací může být zkušenost, která je s obdobným způsobem uvádění do oběhu získána z jiných členských států EU/EEA, popřípadě jiných států. Tato zkušenost může být jednak pozitivní (například zvýšení dostupnosti léčivého přípravku), ale i negativní (například výskyt nežádoucích účinků v důsledku „off-label“ použití léčivého přípravku, nepříznivý dopad na životní prostředí jako důsledek nesprávného zacházení s nepoužitelným léčivým přípravkem apod.). V každém případě je vždy potřeba v kontextu hodnotit jak pozitivní, tak i negativní zkušenosti.

4. PSUR

V rámci registrace léčivého přípravku není přes údaje, které jsou požadované v rámci registračního řízení (registrační dokumentace), možné identifikovat všechna potenciální rizika spojená s použitím léčivého přípravku v podmínkách širokého klinického použití. Z tohoto důvodu je nutné před rozhodnutím o možnosti zařadit léčivý přípravek mezi vyhrazené léčivé přípravky zhodnotit (historickou) zkušenost se širokým klinickým použitím léčivého přípravku s ohledem na jeho bezpečnost a účinnost. Vhodným způsobem, jak tuto informaci doložit, je předložení pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti léčivého přípravku, která pokryje nejméně 5-ti leté období (tj. například 2 poslední PSUR pokrývající 3-letou zkušenost). Vzhledem ke specifické povaze žádosti musí být PSUR doplněn o komentář, který posoudí, zda je míra bezpečnosti a účinnosti léčivého přípravku v zemích, kde je uplatňována obdobná právní klasifikace zachována, tj. zda lze s ohledem na informace získané z širokého klinického použití v zemích, které uplatňují různé způsoby právní klasifikace, očekávat, že přeřazení léčivého přípravku mezi vyhrazené veterinární léčivé přípravky bude mít vliv na bezpečnost či účinnost léčivého přípravku.

5. Stav a vývoj rezistence

V případě léčivých přípravků, které jsou určeny pro indikace, v rámci kterých může docházet k rozvoji rezistence k léčivé látce obsažené v léčivém přípravku, se musí žadatel zaměřit i na tuto problematiku. S ohledem na stanovené kategorie vyhrazených veterinárních léčivých přípravků, jak jsou upraveny ve vyhlášce č. 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků, se jedná o antiparazitární přípravky. Ve specifických případech se však může jednat i o antiseptické přípravky s tím, že může být nutný komentář ke stavu a potenciálu rozvoje rezistence s ohledem na obsažené desinfekční látky.

Žadatel o přeřazení léčivého přípravku do kategorie vyhrazených veterinárních léčivých přípravků tak zhodnotí:

- případný mechanismus či mechanismy rezistence,
- aktuální stav v oblasti rezistence k léčivé látce,
- faktory, které mohou přispívat k rozvoji rezistence a
- dopad zařazení léčivého přípravku do kategorie vyhrazených léčivých přípravků na rozvoj rezistence.

6. Interakce s jinými léčivy nebo krmivy

Žadatel uvede, zda nová právní klasifikace může ovlivnit četnost výskytu interakcí s jinými léčivy, krmivovými doplňky, doplňkovými látkami či vlastními krmivy, aby se předešlo možnému poškození zdraví ošetřovaného zvířete či zda může vést k výskytu nových interakcí.

7. Následky nedodržení podmínek registrace veterinárního léčivého přípravku (pokynů k použití)

Žadatel uvede možné následky při nedodržení podmínek registrace veterinárního léčivého přípravku (pokynů pro jeho použití), například při nedodržení doporučeného dávkování, použití u necílových druhů zvířat, bezpečnosti pro člověka či ve vztahu k dalším podmínkám registrace, které mohou mít vliv na bezpečné a účinné použití léčivého přípravku.

8. Následky použití veterinárního léčivého přípravku při nesprávném stanovení diagnózy

Léčiva zařazená mezi vyhrazená léčiva by měla mít takovou indikaci, kterou může stanovit i laik, aby se předešlo možnému poškození zdraví či ohrožení života ošetřovaného zvířete při nesprávném nebo opožděném stanovení diagnózy.

9. Odůvodnění doporučené dávky a dávkování v navržených indikacích

Přestože je dávka a režim dávkování stanoven v rámci podmínek registrace, je v případě přeřazení veterinárního léčivého přípravku do kategorie vyhrazených VLP v některých případech nutné upřesnit některé aspekty dávkování příslušného léčivého přípravku. Může se jednat například o časový rozestup pro opakované podání léčivého přípravku (například v případě léčivých přípravků v lékové formě spot-on), informaci k podmínkám pro podávání v případech, kdy zvíře přijme například pouze část dávky, nebo není jistota o správnosti podané dávky (například v důsledku zvracení) a podobně.

10. Vhodnost balení pro prodej mimo lékárnu

Balení léčivého přípravku je dalším faktorem, který přímo ovlivňuje poměr prospěšnosti a rizika pro daný léčivý přípravek. Může se jednat jak o použitý materiál obalu, tak o velikost balení či o prezentaci léčivého přípravku (vybavení příbalovou informací). Pro prodej vyhrazených léčivých přípravků tak nemusí být vždy vhodná všechna registrovaná velikosti balení léčivého přípravku. Vhodnost balení by měla být žadatelem řádně odůvodněna.

Požadavky na dokumentaci předkládanou s žádostí o přeřazení VLP volně prodejných do kategorie vyhrazených VLP	ÚSKVBL/REG - 1/2011
	Stránka 8 z 8

IV. Způsob doložení podkladů pro rozhodnutí o zařazení veterinárního léčivého přípravku mezi vyhrazené VLP v rámci primární žádosti o registraci

Pokud žadatel žádá o klasifikaci „vyhrazený veterinární léčivý přípravek“ v rámci primární žádosti o registraci, předkládá údaje a příslušná odůvodnění podle části III přiměřeně a s ohledem na údaje, které má v době předložení žádosti o registraci k dispozici.

V. Související právní předpisy a pokyny

- Zákon č.378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
- Vyhláška č.228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků
- Vyhláška č. 106/2008 Sb., o správné praxi prodejců vyhrazených léčivých přípravků a o odborném kurzu prodejců vyhrazených léčivých přípravků
- Nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 o posouzení změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků
- Pokyn ÚSKVBL/ REG - 01/2007, kterým se stanoví kritéria pro vyjmutí některých veterinárních léčivých přípravků určených pro zvířata, od kterých jsou získávány produkty určené k výživě člověka, z požadavku na výdej na veterinární předpis Pokyn ÚSKVBL/ DIS - 04/2008 - pro prodejce vyhrazených veterinárních léčivých přípravků
- Pokyn UST 03/2008 - Syllabus kurzu pro prodejce vyhrazených léčivých přípravků (Příloha 1), Seznam školitelů zabezpečujících kurzy prodejců vyhrazených léčivých přípravků (Příloha 2)
- Pokyn ÚSKVBL/INS/DIS – 04/2008 Pokyn pro prodejce vyhrazených léčivých přípravků
- Pokyn ÚSKVBL/UST – 4/2008 Rev.1 – správní poplatky a náhrady výdajů za odborné úkony vykonávané v působnosti ÚSKVBL