

REG-41 verze 3 Klasifikace léčivých přípravků pro výdej bez lékařského předpisu

Tento pokyn nahrazuje REG-41 verze 2 s platností od 01.08.2020

Úvod

Tento pokyn blíže rozvádí kritéria pro klasifikaci léčivých přípravků pro výdej bez lékařského předpisu, výdej bez lékařského předpisu s omezením a pro zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky (výdej bez lékařského předpisu mimo lékárnou). Pokyn dále uvádí požadavky na dokumentaci předkládanou v rámci žádosti o výdej přípravku bez lékařského předpisu, bez lékařského předpisu s omezením a zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky, a informace k exkluzivitě dat související se změnou klasifikace přípravku pro výdej.

Legislativa a pokyny

Kritéria uvedená v tomto pokynu vycházejí z těchto právních předpisů a pokynů:

- zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“),
- vyhláška č. 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „registrační vyhláška“),
- směrnice 2001/83/ES (ve znění směrnice 2004/27/ES),
- pokyn Evropské komise „A Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use“ (Revision January 2006) (tzv. Switch Guideline).

Kritéria pro klasifikaci výdeje léčivých přípravků jsou vymezena v § 39 zákona o léčivech:

(odst. 2) Léčivý přípravek se vydává pouze na lékařský předpis, pokud

- a) může i při správném používání představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí, je-li použit bez lékařského dohledu,
- b) je často a ve velmi širokém rozsahu používán nesprávně a v důsledku toho může představovat přímé nebo nepřímé nebezpečí pro zdraví lidí,
- c) obsahuje látky nebo přípravky z látek, jejichž účinnost nebo nežádoucí účinky vyžadují další sledování, nebo
- d) je určen k parenterálnímu podání.

(odst. 5) Při zařazení do kategorie výdeje léčivého přípravku bez lékařského předpisu může být rozhodnutím Ústavu stanoveno, že léčivý přípravek se vydává s omezením, pokud může vyvolat nebezpečí pro lidské zdraví, kterému lze zamezit stanovením určitých omezení pro takový výdej, nebo pro jeho správné používání je nezbytná předchozí odborná porada s farmaceutem. Takový léčivý přípravek lze vydat pouze osobě, které je určen, s tím, že provozovatel oprávněný k výdeji je povinen vést dokumentaci o jeho výdeji. Podrobnosti odborného posouzení podmínek pro užívání léčivého přípravku, které provádí farmaceut, a další omezení může stanovit Ústav v rozhodnutí o registraci; za takové omezení se považuje zejména stanovení věkové hranice fyzické osoby, která požaduje výdej takového léčivého přípravku, stanovení dávky pro jednotlivé podání, omezení množství léčivého přípravku vydávaného jednomu pacientovi ve stanoveném období. Rozsah a způsob vedení dokumentace o výdeji léčivého přípravku vydávaného bez lékařského předpisu s omezením stanoví prováděcí právní předpis.

(odst. 8) V případě výdeje bez lékařského předpisu Ústav rozhodne o tom, zda lze léčivý přípravek zařadit mezi vyhrazené léčivé přípravky s ohledem na zajištění bezpečnosti. Prováděcí právní předpis

stanoví jednotlivé skupiny léčivých přípravků, které lze zařadit mezi vyhrazené léčivé přípravky, a jejich charakteristiky.

Možnost vydávat přípravek bez lékařského předpisu se opírá o posouzení vlastností přípravku a možných dopadů výdeje bez lékařského předpisu v praxi. SÚKL posuzuje výdej bez lékařského předpisu buď na žádost žadatele/držitele rozhodnutí o registraci v rámci žádosti o registraci nebo o změnu registrace, nebo jej přezkoumá buď v rámci řízení o prodloužení platnosti rozhodnutí o registraci, nebo jsou-li SÚKL známy nové skutečnosti, které mají dopad na způsob výdeje přípravku. V tomto případě je SÚKL oprávněn zahájit řízení o změně způsobu výdeje z vlastního podnětu (§ 39 odst. 7 zákona o léčivech).

Způsob výdeje léčivého přípravku je součástí rozhodnutí o registraci (§ 32 odst. 1 písm. a) zákona o léčivech). Statut výdeje bez lékařského předpisu nemusí být vázán na všechny síly či velikosti balení přípravku, ale je možné jej přidělit pouze některým silám či velikostem balení.

I. Výdej bez lékařského předpisu

Níže uvedená kritéria pro posuzování výdeje bez lékařského předpisu vycházejí z pokynu Evropské komise, tzv. Switch Guideline (viz výše).

Tento pokyn je rozdělen do čtyř částí:

V části 1 jsou uvedena kritéria pro klasifikaci léčivého přípravku pro výdej pouze na lékařský předpis nebo bez lékařského předpisu, včetně bližší specifikace hodnocených parametrů.

V části 2 jsou uvedeny požadavky na předkládanou dokumentaci pro žádosti o výdej bez lékařského předpisu či pro žádosti o změnu způsobu výdeje z „výdeje pouze na lékařský předpis“ na „výdej bez lékařského předpisu“.

Část 3 a 4 se zabývá exkluzivitou dat u změny klasifikace přípravku pro výdej na základě významných předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení.

Část 1

Kritéria pro klasifikaci léčivého přípravku pro výdej pouze na lékařský předpis nebo bez lékařského předpisu, a způsob určení, zda léčivý přípravek nesplňuje kritéria pro výdej pouze na lékařský předpis a může tak být vydáván bez lékařského předpisu

1) Hodnocení přímého nebo nepřímého nebezpečí, je-li léčivý přípravek použit bez lékařského dohledu

Při posuzování tohoto kritéria se přihlíží k následujícím faktorům:

1.1 Přímé ohrožení zdraví / bezpečnostní profil přípravku

- a) Pokud je přípravek užíván správně, tj. v souladu s příbalovou informací, představují přímé ohrožení pacienta toxicita přípravku, jeho interakce a nežádoucí účinky. Léčivý přípravek vydávaný bez lékařského předpisu by měl mít:
- nízkou celkovou toxicitu a nevýznamnou reprodukční toxicitu, genotoxicitu nebo kancerogenitu
 - nízké riziko závažných nežádoucích účinků typu A v běžné populaci (za nežádoucí účinek typu A se považuje takový účinek, kdy se po obvyklé terapeutické dávce léčivého přípravku dostaví

nežádoucí účinky povahy vystupňovaných předpokládaných farmakologických účinků přípravku; obvykle je výskyt těchto nežádoucích účinků závislý na výši podané dávky)

- velmi nízké riziko závažných nežádoucích účinků typu B (za nežádoucí účinek typu B se považuje taková odpověď na léčivý přípravek, kterou nelze odvodit ze znalosti známého mechanismu farmakologického účinku).
 - žádné interakce s běžně užívanými léčivými přípravky, které mohou způsobit závažné nežádoucí účinky (viz bod 1.5 c)
- b) Kritérium závažnosti ohrožení zdraví může zohlednit i případná opatření, kterými lze poškození zdraví předejít. Např. závažný nežádoucí účinek typu A může být přijatelný, pokud existuje jasně vymezená riziková skupina pacientů, která se v případě absence lékařského dohledu může vyvarovat použití přípravku.
- c) Bezpečnost léčivého přípravku je vždy relativní ve vztahu k rizikům a prospěchu jiných postupů léčby.

1.2. Nepřímé ohrožení zdraví / bezpečnostní profil přípravku

- a) Příkladem nepřímého ohrožení zdraví, a to i v případě, že léčivý přípravek je užíván správně, tj. v souladu s příbalovou informací, je situace, kdy symptomatická terapie překryje příznak onemocnění, který by pacienta upozornil na nutnost vyhledat lékaře. Užití léčivého přípravku může oddálit stanovení diagnózy a efektivní léčbu a ohrozit šanci na nasazení úspěšnější léčby. K tomu, aby nedošlo k zakrytí rozvoje příznaků závažných poruch zdraví, může být nezbytné uvést v příbalové informaci nebo na obalu přípravku varování. Toto varování by mělo obsahovat určení doby, po jejímž uplynutí je třeba v případě přetrvávání příznaků vyhledat lékaře. Léčivé přípravky vydávané bez lékařského předpisu by měly být určeny především ke krátkodobé léčbě, a to zvláště v případech, kdy je takové překrytí příznaků závažných onemocnění možné.
- b) Nepřímé ohrožení zdraví také existuje, pokud širší užívání léčivého přípravku zvyšuje riziko vzniku rezistence na léčivé látky přípravku, zejména v běžné populaci, nebo pokud příznak, pro který je přípravek používán, je často možným vnějším projevem různých patologických stavů a pacient nemůže snadno rozlišit, o které onemocnění jde.

1.3. Samodiagnóza / schopnost pacienta správně rozlišit chorobný stav

- a) Je důležité, aby stav nebo příznaky, pro které je léčivý přípravek vydávaný bez lékařského předpisu/ indikován, mohly být správně posouzeny pacientem a aby mohl být přípravek užíván bez lékařského dohledu. To znamená, že pacient by měl být schopen vyloučit stavy, které jsou podobné indikacím daného přípravku, avšak nejsou pro léčbu tímto přípravkem vhodné. Je třeba zvážit dostupnost vhodných informačních zdrojů, které by při rozhodování pacientovi pomohly, včetně písemné informace, rady farmaceuta nebo jiných zdravotníků.
- b) Přirozený průběh nemoci, provázející okolnosti, délka trvání symptomů, frekvence jejich výskytu (návrat symptomů) a jejich následky by měly být pacientem správně vyhodnotitelné.
- c) Kontraindikace, interakce a upozornění by měly být takového rázu, aby jim pacient rozuměl.

1.4. Riziko a následky nesprávného užití

- a) Častý výskyt omezujících podmínek pro použití, jako jsou kontraindikace či upozornění, nebo rozšířené používání léčivých přípravků s možnostmi interakcí v populaci může zvýšit riziko výskytu a nebezpečí nesprávného užívání u pacientů, u kterých se předpokládá, že budou lék užívat (viz bod 1.5. Informace pro pacienta).

- b) Je důležité, aby v těch případech, kdy pacient užije přípravek tam, kde není indikován, užívá jej po dobu delší, než je doporučeno, překročí doporučenou dávku nebo si nepovšimne upozornění či kontraindikací, bylo riziko ohrožení zdraví nízké. Zvážení následků nesprávného užívání je důležitou součástí celkového bezpečnostního profilu léčivého přípravku, který by se měl zohlednit na obalu a/nebo v příbalové informaci.

1.5. Informace pro pacienta

- a) Způsob, jakým je léčivý přípravek vydávaný bez lékařského předpisu užíván, je pravděpodobně odlišný od způsobu jeho užívání, pokud je vydáván pouze na lékařský předpis, přestože jeho indikace jsou stejné nebo ve stejné terapeutické oblasti. Existuje také riziko, že pacient bude léčivý přípravek vydávaný bez lékařského předpisu považovat za méně nebezpečný než stejný přípravek vydávaný pouze na lékařský předpis, a tato skutečnost by měla být vzata v úvahu.
- b) Písemná informace (příbalová informace, text na obalu) musí účinně přispět k bezpečnému a účinnému užití přípravku. Správné užití přípravku by mělo být v písemné informaci vysvětleno. Je nezbytné zvážit, zda informace jsou dostatečně jasné pro to, aby pacient užíval lék správně. Informace by měla být dostatečná k tomu, aby nahradila lékařský dohled.
- c) Písemná informace dodávaná s léčivým přípravkem, spolu s dohledem lékárníka, pokud je na místě, by měla být přiměřená k zamezení rizika užití přípravku tam, kde je přípravek kontraindikován nebo není bezpečný. Kontraindikace, interakce a upozornění je nutno v textu příbalové informace jasně popsat laickými termíny a výrazně je vyznačit. Viz pokyn Evropské komise o srozumitelnosti údajů na obalu a v příbalové informaci (Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, viz Notice to Applicants, Volume 2C).
- d) Za účelem minimalizace rizika a maximalizace přínosu přípravku by v příbalové informaci a v textu na obalu měly být popsány stavy, u kterých přípravek nesmí být užíván, a to stejně podrobně a důrazně jako jsou popsány stavy, u kterých má být užíván (viz bod 1.4. Riziko a následky nesprávného užití), a to v souladu se Souhrnem údajů o přípravku.

2) Hodnocení rizika nesprávného užívání

Při posuzování tohoto kritéria se zohlední zejména následující faktor:

2.1. Známé nesprávné užití

Známé nesprávné užití u léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu (např. užití za účelem zesílení účinku alkoholu) by mělo vést k omezení dostupnosti přípravku nebo ke změně klasifikace výdeje na výdej pouze na lékařský předpis či bez lékařského předpisu s omezením (viz též bod 5. Další hlediska). Za takových okolností by výdej přípravku bez lékařského předpisu neměl být umožněn.

3) Hodnocení potřeby dalšího sledování léčivého přípravku z hlediska účinnosti nebo nežádoucích účinků

Při posuzování tohoto kritéria se zohlední následující faktory:

3.1. Nová registrace / krátká zkušenost s léčivým přípravkem

- a) Další sledování může být nezbytné, pokud byl přípravek registrován teprve nedávno, nebo pokud je zkušenost s užitím přípravku omezená, např. při jeho nízkých spotřebách. V úvahu je možné vzít zkušenost z použití přípravku v jiných členských státech EU a na jiných trzích, kde existuje dostatečný poretistrační dohled nad přípravkem po jeho uvedení na trh.

- b) I když jsou údaje z klinického hodnocení příznivé, je důležité mít k dispozici údaje o zkušenosti s použitím přípravku po uvedení na trh u široké populace, tj. důkaz o bezpečnosti přípravku při jeho užívání bez vyloučení určitých skupin pacientů, které může být způsobeno návrhem (designem) klinické studie, např. starších osob, dětí, určitých rasových nebo fenotypických skupin a osob s určitým zdravotním stavem. Přípravky, které se u různých rasových nebo fenotypických skupin liší bezpečností nebo účinností, mohou vyžadovat speciální upozornění.

3. 2. Nová síla, dávka, způsob podání, indikace, nová věková skupina nebo kombinace léčivých látek

- a) Další sledování je obvykle nezbytné, pokud je navrhován výdej bez lékařského předpisu u nové síly, nové dávky, nového způsobu podání, nové věkové skupiny nebo v nové indikaci, zvláště pokud indikace nebyla dosud registrována pro léčivý přípravek vydávaný bez lékařského předpisu. Pro nižší dávku nebo nižší sílu není nezbytné další sledování, avšak je nutné doložit, že přípravek si při nižších dávkách zachovává účinnost.
- b) I pokud je bezpečnostní profil léčivého přípravku vydávaného pouze na lékařský předpis přijatelný, při uvedených změnách je nezbytné přehodnocení poměru rizika a přínosu přípravku. To může být obtížné, protože přípravek nebyl široce dostupný pro novou indikaci nebo v novém dávkování. Je to však možné odvodit z údajů o bezpečnosti existujícího přípravku vydávaného pouze na lékařský předpis. To platí zvláště, je-li jen málo nežádoucích účinků nebo jsou-li dávky navrhované pro výdej bez lékařského předpisu nižší a populace je podskupinou skupiny pacientů, kterým byl přípravek podáván, dokud byl vydáván na lékařský předpis.
- c) Léčivý přípravek obsahující kombinaci dvou léčivých látek, které jsou dostupné ve dvou samostatných léčivých přípravcích, oba s možností výdeje bez lékařského předpisu, nelze automaticky klasifikovat jako vydávaný bez lékařského předpisu.

4) Parenterální podání

V souladu s § 39 odst. 2 písm. d) zákona o léčivech se přípravky určené k parenterálnímu podání vydávají pouze na lékařský předpis.

5) Další hlediska

5.1 Velikost balení a druh obalu

- a) Velikost balení by měla být stanovena v souvislosti s předpokládanou délkou léčby. Omezení dostupnosti léčivého přípravku pomocí malé velikosti balení je možným bezpečnostním opatřením proti nesprávnému použití, zvláště předávkování, nebo opožděnému vyhledání lékařské pomoci.
- b) Léčivé přípravky by měly mít takový druh obalu, který v maximálně možné míře zabrání dětem v přístupu k léku, pokud se jim dostane do rukou.

5.2. Maximální jednotlivá dávka, maximální denní dávka

Omezení maximální jednotlivé dávky nebo maximální denní dávky může chránit proti možnému nebezpečí, ať je již přípravek užíván správně či nesprávně. Nicméně je nezbytné ověřit, že si nižší dávka zachová účinnost.

Část 2

Požadavky na předkládanou dokumentaci

Rozsah dokumentace týkající se bezpečnosti a účinnosti předkládané při žádosti o změnu klasifikace výdeje na „výdej bez lékařského předpisu“ závisí na povaze léčivé látky a v případě již registrovaných

přípravků na rozsahu změn registrace. Za účelem usnadnění porovnání bezpečnosti ve vztahu k přínosům přípravku by měla být dokumentace předložena v logické a stručné formě.

Požadavky na dokumentaci předkládanou k žádosti o výdej bez lékařského předpisu jsou vymezeny v příloze 6 k registrační vyhlášce.

1.1. Zpráva experta

Ve všech případech by s žádostí měla být předložena Zpráva experta. Expert by měl poskytnout kritický rozbor navrhované dostupnosti přípravku bez lékařského předpisu pro dávkování a indikace uvedené v žádosti. Od experta se očekává jasné stanovisko, obhájení návrhu podle současných vědeckých poznatků. Expert musí doložit, proč pro přípravek neplatí žádné z kritérií omezující způsob výdeje pouze na lékařský předpis.

Všechny body (kritéria) z části 1 tohoto pokynu by měly být ve Zprávě experta zohledněny a doloženy příslušnou dokumentací. Některé z bodů části 1 jsou rozvedeny níže.

1.2. Údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

- a) Měl by být poskytnut souhrn předklinických a/nebo klinických studií, popřípadě odkazy na takové studie, které byly provedeny na zvířatech nebo lidech, které dokumentují nízkou celkovou toxicitu a tak nízkou reprodukční toxicitu, genotoxicitu či kancerogenitu, že není pro používání přípravku v praxi významná.
- b) Je nezbytné doložit dostatečně rozsáhlou a dokumentovanou zkušenost s danou léčivou látkou při dostatečně dlouhé době jejího podávání pacientům. Léčivé látky, u kterých se uvažuje o výdeji bez lékařského předpisu, by obvykle měly být již v širším užívání po dobu pěti let v léčivém přípravku vydávaném na lékařský předpis. To nevylučuje schválení výdeje bez lékařského předpisu v kratší lhůtě, je-li k dispozici dostatek údajů, například byla-li léčivá látka užívána jinak než v léčivém přípravku (např. jako složka potravy) nebo je metabolitem známé léčivé látky. Nežádoucí účinky vztahující se k dané lékové formě a dávce, u které je požadován výdej bez lékařského předpisu, by měly být za běžných podmínek nevýznamné a po přeručení užívání přípravku musí bez následků odeznít.
- c) Uvedou se informace o nežádoucích účincích včetně zkušenosti z použití přípravku bez lékařského dohledu, např. v členských státech EU nebo ve třetích zemích. Specifické okolnosti, jako počet léčených pacientů, demografické podrobnosti, indikace přípravku a dávka by měly být uvedeny a vzaty v úvahu při vyhodnocování údajů.
- d) Bezpečnostní profil by měl být přehledně uveden v souladu se směrnicemi EU, včetně zpráv a údajů z postmarketingových sledování, klinických studií a publikované literatury zabývající se bezpečností léčivých přípravků. Měly by být předloženy a vyhodnoceny informace o závažných nežádoucích účincích typu A a B. Měla by být zhodnocena problematika extrapolace dat z populace užívající léčivou látku dostupnou pouze na lékařský předpis vzhledem k populaci, která ji bude užívat při jejím výdeji bez lékařského předpisu.
- e) V dokumentaci by měly být vzaty v úvahu možnost a následky lékových interakcí, zvláště s běžně předepisovanými léky a s potravinami.
- f) V dokumentaci by měly být vzaty v úvahu a vyhodnoceny následky týkající se zneužití/nesprávného užití, např. užívání po delší dobu, než je doporučeno, stejně tak jako náhodné nebo úmyslné předávkování a užívání vyšších dávek.
- g) Měly by být vzaty v úvahu následky užití přípravku pacientem, který nesprávně určil svůj zdravotní stav nebo příznaky onemocnění.

- h) Měly by být vzaty v úvahu následky nesprávného nebo opožděného rozpoznání pacientova zdravotního stavu nebo příznaků onemocnění, zapříčiněné samoléčbou daným léčivým přípravkem.

1.3. Údaje o účinnosti

- a) Pokud žádost o změnu klasifikace výdeje nezahrnuje i změny v indikaci nebo v dávkování, není běžně vyžadován průkaz účinnosti přípravku.
- b) Pokud dochází ke změně jiných částí dokumentace přípravku, např. indikace, dávkování nebo síly, předkládají se odpovídající údaje o účinnosti za změněných podmínek.
- c) Měla by být odůvodněna přiměřená doba pro používání přípravku v dané indikaci/indikacích a měla by být vztažena k velikosti balení.

1.4. Informace o léčivém přípravku

- a) U léčivého přípravku určeného pro výdej bez lékařského předpisu jsou navrhované údaje na obalu a příbalová informace důležitou součástí žádosti a důkladně se posuzuje, zda obsahují odpovídající informace a účinně chrání pacienta před ohrožením zdraví.
- b) Příbalová informace by měla obsahovat pokyny dostatečné pro užívání přípravku a vymezení okolností, které vyžadují lékařský dohled. V souladu s přílohou 6 k registrační vyhlášce je v příbalové informaci třeba vymezit:
- podmínky, kdy je možné použití přípravku bez konzultace s lékařem,
 - dobu, po kterou je možné přípravek užívat bez konzultace s lékařem, a
 - okolnosti v průběhu léčby, za nichž je třeba vyhledat lékaře.
- c) Údaje na obalu by měly poskytnout návod k užívání přípravku v rámci samoléčby.
- d) Měly by být uvedeny kontraindikace a upozornění, jako např. omezená délka léčby nebo nutnost poradit se s lékařem v určitých situacích.
- e) Text na obalu a příbalová informace by měly být srozumitelné. Viz Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use (Notice to Applicants, Volume 2C).

1.5. Ostatní

Případná změna obalu se posuzuje společně s ostatní dokumentací.

Část 3

Exkluzivita dat předložených v rámci žádosti o změnu klasifikace výdeje přípravku z „výdeje pouze na lékařský předpis“ na „výdej bez lékařského předpisu“

V § 35 odst. 4 zákona o léčivech se uvádí:

Jestliže byla povolena změna klasifikace humánního léčivého přípravku na základě významných předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení, nesmí vzít Ústav v úvahu výsledky těchto zkoušek nebo hodnocení při posuzování žádosti o změnu klasifikace jiného léčivého přípravku obsahujícího stejnou látku, která je předložena jiným žadatelem o registraci nebo držitelem rozhodnutí o registraci, po dobu jednoho roku od povolení první změny registrace.

Toto ustanovení lze použít u již registrovaného přípravku nebo při předložení samostatné žádosti, jestliže je poskytnuta informace prokazující, že léčivý přípravek již nespĺňuje kritéria pro výdej na lékařský předpis dle § 39 odst. 2 zákona o léčivech.

Významné předklinické zkoušky nebo klinická hodnocení

Předklinické testy a/nebo klinická hodnocení jsou považovány za významné, jestliže souvisejí s určitou částí populace (starší osoby, děti, některé rasové skupiny a osoby s určitým zdravotním stavem) nebo s novou silou/dávkováním, novou cestou podání, novou lékovou formou nebo s novou indikací, zejména pokud nebyly již dříve schváleny pro přípravek vydávaný bez lékařského předpisu. Pro nižší sílu/dávkování jsou studie považovány za významné, pokud je nezbytné prokázat, že nižší síla/dávkování si zachovává účinnost. Pro novou indikaci může být nezbytné předložit konfirmační klinické hodnocení. Podobně může být nezbytné předložení nových předklinických a/nebo klinických hodnocení v případě, že došlo ke změně délky nebo způsobu léčby; tato data by podléhala ochraně. Pokud profil bezpečnosti/účinnosti léčivého přípravku je třeba potvrdit v preskripčním režimu nebo v uměle vytvořeném non-preskripčním režimu a výsledkem je získání nových dat o bezpečnosti/účinnosti (např. studie skutečného užívání), pak u takových dat připadá v úvahu exkluzivita.

Významnost nových předklinických testů a/nebo klinických hodnocení bude posuzována příslušným regulačním úřadem členského státu/EMA-CHMP. Doporučuje se, aby si držitel rozhodnutí o registraci vyžádal odborné stanovisko regulačního úřadu členského státu/EMA-CHMP v době, kdy navrhuje zkoušky a/nebo hodnocení, u nichž očekává získání dat, u kterých využije jednoroční exkluzivitu v souladu s článkem 74a směrnice 2001/83/ES, resp. § 35 odst. 4 zákona o léčivech.

Za „významné“ jsou považovány předklinické zkoušky a/nebo klinická hodnocení, která se vztahují a jsou nezbytná ke změně způsobu výdeje.

Exkluzivita dat

Lhůta jeden rok pro exkluzivitu dat podle článku 74a směrnice 2001/83/ES, resp. § 35 odst. 4 zákona o léčivech, je samostatná lhůta pro ochranu, která se vztahuje pouze na data poskytnutá pro zdůvodnění změny způsobu výdeje. Jako samostatná ochrana může být udělena nezávisle a kdykoliv po uplynutí prvního období ochrany (tj. bez ohledu na to, zda přípravek využil jiné lhůty pro exkluzivitu dat či nikoliv, v souladu s článkem 10(1) či 10(5) směrnice 2001/83/ES, ve znění směrnice 2004/27/ES, a s článkem 14(11) nařízení (ES) 726/2004, resp. s § 27 zákona o léčivech).

Část 4

Principy a procedury pro data předložená v rámci žádosti o změnu klasifikace výdeje přípravku z „výdeje pouze na lékařský předpis“ na „výdej bez lékařského předpisu“

Principy a procedury

Je na žadateli, aby při podání žádosti o změnu klasifikace výdeje požádal o jednoroční exkluzivitu dat. Předložení může proběhnout buď v rámci již existujícího rozhodnutí o registraci, nebo odděleně (samostatně).

Žadatel by měl svou žádost podpořit předložením zprávy zdůvodňující skutečnost, že předložená žádost obsahuje významné předklinické zkoušky nebo klinická hodnocení, která byla provedena ve vztahu k této změně klasifikace v souladu s článkem 74a směrnice 2001/83/ES, resp. § 35 odst. 4 zákona o léčivech. Dokumentaci je třeba předložit v Modulu 1 k žádosti o registraci nebo o změnu registrace. Související zprávy ze studií a odkazy na literaturu by měly být zařazeny do příslušných modulů registrační dokumentace a mělo by na ně být patřičně odkazováno.

Procedura národní / vzájemného uznávání / decentralizovaná

Očekává se, že o exkluzivitu dat bude požádáno u každého příslušného regulačního úřadu členského státu, bez ohledu na to, zda data byla společná pro více než jednu žádost. Pro rozhodnutí o registraci vydaná v rámci procedury vzájemného uznávání nebo decentralizované procedury učiní každý regulační úřad členského státu¹ své vlastní rozhodnutí, zda jednoroční lhůta exkluzivity dat bude v daném členském státu udělena. Nicméně z pohledu harmonizace léčivých přípravků v rámci EU a za účelem zachování harmonizace u procedury vzájemného uznávání nebo decentralizované procedury se doporučuje, aby příslušný regulační úřad členského státu prokázal svou maximální snahu za účelem dosažení shody ve způsobu výdeje léčivého přípravku a v přiznání jednoroční exkluzivity dat ve všech členských státech zúčastněných v proceduře.

Rozhodnutí každého příslušného regulačního úřadu členského státu schvalující změnu bude obsahovat jasné sdělení, zda změna klasifikace pro výdej je založena na významných předklinických testech nebo klinických hodnoceních.

¹ Odvolací procedury jsou stanoveny v souladu s národní legislativou

Centralizovaná procedura

Pokud je změna klasifikace pro výdej podána v rámci již existujícího rozhodnutí o registraci, pak tato změna vyžaduje podání žádosti o změnu registrace typu II, pokud ovšem požadovaná změna nepředstavuje požadavek na rozšíření žádosti, např. nová síla, léková forma, cesta podání. Případně je možné podat samostatnou žádost o registraci.

CHMP posoudí předklinické zkoušky nebo klinická hodnocení a vydá jednotné stanovisko ke změně klasifikace pro výdej. Rozhodnutí Komise schválí změnu klasifikace pro výdej včetně jasného sdělení, zda změna klasifikace je založena na významných předklinických testech nebo klinických hodnoceních. Změna způsobu výdeje u přípravků registrovaných centralizovanou procedurou se neeší na národní úrovni.

II. Výdej bez lékařského předpisu s omezením

Při posuzování výdeje bez lékařského předpisu je nezbytné posoudit, zda přípravek může vyvolat nebezpečí pro lidské zdraví, kterému lze zamezit stanovením určitých omezení, nebo zda pro jeho správné používání je nezbytná předchozí odborná porada s farmaceutem, a pokud je splněna některá z těchto podmínek, je třeba přípravek vydávat bez lékařského předpisu s omezením. Stejné posouzení je nezbytné i v případě, kdy žadatel či držitel rozhodnutí o registraci žádá u svého přípravku o výdej bez lékařského předpisu s omezením.

Odborná porada poskytovaná farmaceutem může být prováděna pouze v rozsahu stanoveném v zákoně č. 95/2004 Sb. Za výkon zdravotnického povolání farmaceuta se při výdeji léčiv v lékárnách považuje poskytování odborných informací o léčivech, včetně informací o prevenci onemocnění a informací o podpoře zdraví. Navržená omezení u přípravků vydávaných bez lékařského předpisu s omezením musí vymezit podmínky odborné porady s farmaceutem.

V případě žádosti o výdej bez lékařského předpisu s omezením se předkládá dokumentace dle požadavků stanovených v příloze 6 k registrační vyhlášce. Ve Zprávě experta se kriticky zhodnotí všechny body (kritéria) uvedené v bodě I, části 1 tohoto pokynu a doloží se příslušná dokumentace, dále se zdůvodní navrhovaný způsob výdeje a předloží se návrh omezujících opatření (např. stanovení věkové hranice osoby požadující výdej přípravku, omezení počtu vydávaných balení, doporučení/informace sdělené farmaceutem při výdeji přípravku pacientovi).

Podmínky omezení výdeje SÚKL stanoví v rozhodnutí o registraci či o změně registrace spočívající ve změně klasifikace výdeje. Omezení jsou rovněž zveřejněna na webových stránkách www.sukl.cz, a to vždy u konkrétního přípravku se schváleným výdejem bez lékařského předpisu s omezením.

III. Zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky

Vyhrazenými léčivými přípravky se v souladu s § 2 odst. 2 písm. o) zákona o léčivech rozumí léčivé přípravky, které se mohou podle rozhodnutí o registraci prodávat bez lékařského předpisu mimo lékárny.

Přípravky, které mohou být vyhrazenými léčivými přípravky, jsou vymezeny v § 6 odst. 1 registrační vyhlášky. V citovaném ustanovení jsou u některých přípravků uvedeny charakteristiky ve smyslu konkrétní léčivé látky, maximálního obsahu léčivé látky v jednotce lékové formy a maximální počet jednotek lékové formy v jednom balení. Statut vyhrazeného léčivého přípravku lze přidělit pouze přípravkům, které splňují podmínky uvedené v registrační vyhlášce.

Pojem „jednotka lékové formy“ není legislativně definován, a musí být tedy vyložen správním orgánem v jeho rozhodovací praxi. Za jednotku lékové formy Ústav považuje definované oddělitelné množství přípravku.

U pevných lékových forem je jednotkou lékové formy jedna tableta, tobolka, čípek apod.

U tekutých lékových forem Ústav za jednotku lékové formy považuje takovou nejvyšší jednotlivou dávku uvedenou v SmPC, kterou lze odměřit jedním naplněním největší odměrky, dávkovací pipety, odměrné lžičky či jiného kalibrovaného dávkovače.

Příklad 1: jednotlivé dávky přípravku dle SmPC jsou 2,5 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 7 ml, 8 ml, 10-15 ml a tyto dávky jsou odměřovány dávkovací pipetou, která je kalibrována do maximálního objemu 6 ml. Jedním naplněním lze odměřit dávku 5 ml = za jednotku lékové formy je považováno množství 5 ml suspenze.

Příklad 2: jednotlivé dávky přípravku dle SmPC jsou 2,5 ml, 5 ml, 5-10 ml a tyto dávky jsou odměřovány pomocí odměrné lžičky kalibrované na objem 2,5 ml a 5 ml. Jedním naplněním největší odměrné lžičky lze odměřit dávku 5 ml = za jednotku lékové formy je považováno množství 5 ml suspenze.

U topických lékových forem (krém, gel apod.) Ústav uplatňuje obdobný princip, a za jednotku lékové formy považuje nejvyšší jednotlivou dávku uvedenou v SmPC. Pokud jednotlivá dávka není vyjádřena v gramech krému, ale např. v délce proužku krému vyjádřené v centimetrech, žadatel musí doložit výpočet obsahu léčivé látky v jednotlivé dávce přípravku.

Příklad 1: jednotlivá dávka přípravku dle SmPC činí 2-4 g krému = jednotkou lékové formy jsou 4 g krému.

Příklad 2: jednotlivá dávka přípravku dle SmPC činí 4-10 cm krému = jednotkou lékové formy je 10 cm krému, a žadatel musí doložit výpočet obsahu léčivé látky v tomto množství krému.

U tekutých a topických lékových forem se provede výpočet množství léčivé látky v jednotce lékové formy definované výše, a určí se, zda toto množství splňuje podmínku pro maximální množství léčivé látky v jednotce lékové formy vymezené v registrační vyhlášce. Dále se provede výpočet, zda počet jednotek lékové formy v jednom balení daného přípravku splňuje podmínku pro maximální počet jednotek lékové formy v jednom balení vymezený v registrační vyhlášce.

Informace ke specifickým případům:

- Přípravky obsahující soli či estery léčivých látek povolených registrační vyhláškou (případá v úvahu zejména u ibuprofenu) je možné zařadit mezi vyhrazené léčivé přípravky, pokud obsah v jednotce lékové formy po přepočtu na bázi nepřevyšuje množství povolené vyhláškou.
- Pokud přípravek obsahuje kromě léčivé látky povolené registrační vyhláškou ještě další léčivou látku (např. kombinace ibuprofen + kofein), lze připustit zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky, pokud tato další složka má pouze podpůrný vliv na účinek hlavní léčivé látky a principiálně tak přípravek nepředstavuje novou kombinaci dvou léčivých látek.

Požadavky na dokumentaci předkládanou s žádostí o zařazení přípravku mezi vyhrazené léčivé přípravky jsou uvedeny v příloze 6 k registrační vyhlášce. Pokud již je u přípravku schválen výdej bez lékařského předpisu, SÚKL k žádosti o zařazení mezi vyhrazené léčivé přípravky nevyžaduje předložení dokumentace dle registrační vyhlášky, ani předložení textů (SmPC, příbalová informace, text na obalu). Text na obalu se předkládá pouze v případě, že držitel rozhodnutí o registraci v bodě 14 požaduje uvést informaci, že se jedná o vyhrazený léčivý přípravek.

SÚKL v rámci žádosti posuzuje, zda přípravek splňuje podmínky pro vyhrazené léčivé přípravky stanovené v registrační vyhlášce a v souladu s § 39 odst. 8 zákona o léčivech rozhodne o tom, zda v případě výdeje bez lékařského předpisu lze přípravek zařadit mezi vyhrazené léčivé přípravky.