

# Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

## PROCES REGISTRACE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ I



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Úvod

---

- v Evropském společenství tzv. „**marketing authorisation**“
  - (pojem registrace je v ES používán pro povolovací řízení spíše nižší úrovně – např. homeopatika, tradiční rostlinné léčivé přípravky, aj.)
- zákon č. 378/2007 o léčivech
- vyhláška o registraci léčivých přípravků č. 228/2008
- směrnice 2001/83/EC o kodexu Evropského společenství týkající se humánních léčivých přípravků
- nařízení Evropského společenství č. 726/2004

# Předmět registrace

---

- Žádný léčivý přípravek nesmí být v ES uveden na trh, pokud nebyl povolen k prodeji:
  - **oprávněnou autoritou (SÚKL, ÚSKVBL)**
  - **nebo podle nařízení Společenství 726/2004**
  - **nebo podle směrnice 2001/83/ES**

# Předmět registrace

---

- **Registraci nepodléhají:**
  - **IVLP,**
  - **hromadně připravený léčivý přípravek,**
  - **vzorky** pro účely vědecké, výzkumné, kontrolní nebo výukové,
  - **meziprodukty** určené k dalšímu zpracování držitelem povolení k výrobě léčivých přípravků,
  - **radionuklidy ve formě uzavřených zářičů,**
  - **plná krev, plazma nebo krevní buňky lidského původu a transfúzní přípravky** vyrobené v zařízení transfúzní služby (s výjimkou plazmy při jejíž výrobě bylo použito průmyslové metody),
  - **medikovaná krmiva,**
  - **veterinární autogenní vakcíny.**

# Předmět registrace

---

- Po udělení první registrace pro určitou látku a žadatele se považují všechny nové síly, lékové formy, cesty podání, změny a rozšíření za **jednu zastřešující registraci** s jediným datem první registrace
- Současné legislativní normy umožňují **použití a distribuci neregistrovaného léčivého přípravku**:
  - **pro konkrétního pacienta**, po upozornění a **na plnou zodpovědnost ošetřujícího lékaře**,
  - **v mimořádných situacích** (např. po teroristickém útoku biologickými, chemickými nebo radioaktivními látkami, v těchto případech lékař nezodpovídá za použití a výrobce neručí za produkt)
- léčivý přípravek pro **léčbu vzácných onemocnění** → registrace podle zvláštních právních předpisů Společenství

# Žádost o registraci

---

- fyzická nebo právnická osoba (žadatel) **sídlící na území Společenství**
- **Náležitosti žádosti o registraci:**
  - název a sídlo (jméno, příjmení a trvalý pobyt)
  - název léčivého přípravku,
  - kvalitativní a kvantitativní **údaje o všech složkách léčivého přípravku** (INN názvy, včetně údaje, zda léčivý přípravek obsahuje návykovou látku nebo prekursor),
  - **popis** způsobu **výroby**,
  - léčebné **indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky**,
  - **dávkování, léková forma, způsob a cesta podání** a předpokládaná **doba použitelnosti** (u veterinárního léčivého přípravku se uvede dávkování pro všechny druhy zvířat, pro které je určen),

# Žádost o registraci

## ○ Náležitosti žádosti o registraci:

- **zdůvodnění preventivních a bezpečnostních opatření** pro skladování, podávání pacientům a likvidaci odpadů (včetně uvedení možných rizik léčivého přípravku pro životní prostředí),
- **popis kontrolních metod** použitých výrobcem,
- **výsledky**
  - fyzikálně-chemických, biologických nebo mikrobiologických zkoušek,
  - farmakologických a toxikologických zkoušek,
  - klinických hodnocení,
- **podrobný popis systému farmakovigilance** a případně systému řízení rizika, který bude žadatelem zaveden,
- prohlášení, že **klinická hodnocení** provedená **mimo Evropskou unii vyhověla etickým požadavkům** směrnice 2001/20/EC,
- **návrh souhrnu údajů o přípravku (SPC)**, návrh jeho vnějšího a vnitřního obalu společně s příbalovou informací,

# Žádost o registraci

## ○ Náležitosti žádosti o registraci:

- **identifikace** všech **výrobců** a míst výroby a **doklady** o tom, že každý výrobce má **povolení k výrobě** léčivých přípravků,
- **kopie všech rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku** ze států Společenství i třetích zemí a **seznam států Společenství**, v nichž je **žádost** o registraci **projednávána**. Dále navrhované nebo schválené **kopie SPC a příbalových informací** a **podrobnosti o případném zamítnutí** ve státě Společenství nebo ve třetí zemi (včetně důvodů),
- návrh na **ochrannou lhůtu** veterinárního léčivého přípravku určeného k podání zvířatům, která produkují živočišné produkty pro výživu lidí; případně na **tolerovatelné hladiny pro zbytky**, které lze akceptovat v potravinách (včetně jejich kontrolních metod),
- kopie jakéhokoliv rozhodnutí o zařazení léčivého přípravku mezi léčiva pro léčení chorob s nízkým výskytem, tzv. „**orphan products**“,



# Žádost o registraci

## ○ **Náležitosti žádosti o registraci:**

---

- důkaz, že má žadatel k dispozici **kvalifikovanou osobu** zodpovědnou za farmakovigilance a disponuje potřebnými prostředky pro hlášení jakéhokoliv podezření na nežádoucí účinek,
- **doklad o zaplacení** správního poplatku za podání žádosti, popřípadě úhrady, je-li požadována předem

# Typy žádostí o registraci přípravku

---

1. žádost, která je doložena **dokumentací v celém rozsahu požadavků**
  - (nové léčivo, další síly nebo další cesty podání, v případě žádosti o změnu významně měnící existující registraci přípravku, aj.)
2. žádost **s využitím odkazu na výsledky preklinických a klinických hodnocení**
  - generikum
3. žádost o **zjednodušený postup registrace homeopatického přípravku**
  - Nevyžaduje se důkaz léčebné účinnosti
  - ne v případě patologicky změněné tkáně, patogenních mikroorganismů, obsah základní tinktury vyšší než ředění 1 : 10 000, obsah základních látek vyšší než ředění 1 : 100 000, obsah léčiva vyšší než 1/100 nejmenší terapeutické dávky

# Žádost o registraci humánního homeopatického přípravku

---

- Podmínky:
  - je **podáván ústy nebo zevně**,
  - v označení na obalu ani v jakékoli informaci **není uvedena žádná specifická léčebná indikace**,
  - ředěním **lze zaručit bezpečnost**
- Specifika:
  - 1 žádost na více přípravků lišících se pouze stupněm ředění
  - **pro každou lékovou formu jednotlivě**
  - zejména **doložení farmaceutické jakosti a homogenity** mezi jednotlivými šaržemi
  - na obalu a v příbalové informaci musí být uvedeno: "**U přípravku nebyl požadován důkaz účinnosti**,"
  - s žádostí se **nepředkládá návrh souhrnu údajů o přípravku**

# Žádost o registraci humánního homeopatického přípravku

---

- Žádost musí obsahovat:
  - **název** homeopatické základní **látky** spolu s uvedením různých **cest podání, lékových forem a stupně ředění,**
  - popis **získávání a kontroly** základních **látek** a **dokumentaci,** která na základě bibliografických odkazů **odůvodňuje** jejich **homeopatické použití,**
  - **dokumentaci pro výrobu a kontrolu** pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění,
  - **výrobní povolení** pro daný léčivý přípravek,
  - **kopie všech registrací** nebo povolení získaných v jiných členských státech Společenství,
  - minimálně **1 návrh vnějšího a vnitřního obalu**
  - údaje o **stabilitě**

# Registrační řízení – národní žádost

---

- **SÚKL (ÚSKVBL) posoudí úplnost žádosti a nejpozději do 30 dnů se vyjádří o úplnosti**
- Od sdělení úplnosti žádosti **rozhodne SÚKL (ÚSKVB) o registraci nejpozději do:**
  - **150 dnů** pokud se jedná o žádost o registraci léčivého přípravku, který je v zásadě podobný léčivému přípravku, který je registrován v České republice
  - **210 dnů** v ostatních případech
- **Žádosti o registraci ve dvou a více členských státech Společenství mají být podány dle decentralizované procedury**

# Registrační řízení – národní žádost

---

- **Při posuzování žádosti se ověřuje zejména:**
  - LP lze posoudit v souladu s předloženou dokumentací jako účinný, dostatečně bezpečný a jakostní,
  - prospěch z použití přípravku za podmínek vymezených souhrnem údajů o přípravku převyšuje rizika spojená s jeho použitím,
  - v průběhu klinického hodnocení léčivého přípravku byly splněny podmínky správné klinické praxe,
  - v průběhu neklinického hodnocení bezpečnosti léčivého přípravku byly splněny podmínky správné laboratorní praxe,
  - při výrobě léčivého přípravku byly dodrženy podmínky správné výrobní praxe,
  - název léčivého přípravku neodporuje jeho složení a léčivým účinkům a není zaměnitelný s názvem jiného léčivého přípravku již zaregistrovaného nebo o jehož registraci již byla podána žádost, která nebyla pravomocně zamítnuta.

# Registrační řízení – národní žádost

---

- SÚKL (ÚSKVBL) může:
  - **podrobit laboratorní kontrole** léčivý přípravek, výchozí suroviny, meziprodukty nebo jiné složky za účelem ověření kontrolních metod
  - **požadovat po žadateli doplnění dokumentace nebo vysvětlení** a lhůta 210 (150) dnů je pozastavena
  - (Pokud trvá přerušení řízení alespoň 180 dnů, lze řízení zastavit)
- SÚKL (ÚSKVBL) dále **ověřuje**, zda **výrobci a dovozci léčivých přípravků ze třetích zemí** jsou schopni provádět výrobu (kontrolu) **podle požadavků směrnice Společenství**
- Při hodnocení žádosti se **posuzuje klasifikace léčivého přípravku pro výdej** a ukládá se v případě potřeby žadateli povinnost uvést na vnitřním nebo vnějším obalu (případně v příbalové informaci) další údaje nezbytné s ohledem na bezpečnost přípravku nebo ochranu zdraví

# Registrační řízení – národní žádost

---

- Při vydání rozhodnutí o registraci SÚKL (ÚSKVBL):
  - předá žadateli **schválený SPC** a **příbalovou informaci**
  - vypracuje **posudkovou zprávu k předložené dokumentaci**
  - přidělí přípravku elektronicky zpracovatelný kód
- **rozhodnutí o registraci platí 5 let**
- lze **prodloužit o 5 let a to i opakovaně** (musí se požádat nejpozději 3 měsíce před uplynutím doby platnosti registrace)
  - posuzuje se zejména údaje o farmakovigilanci
  - SÚKL (ÚSKVBL) **rozhodne** o prodloužení registrace nejpozději **do 90 dnů** od předložení úplné žádosti



# Registrační řízení – národní žádost

---

- rozhodnutí obsahuje informaci, zda přípravek obsahuje návykovou látku nebo její prekurzor a zda je přípravek vázán na lékařský předpis
- v rozhodnutí **může být uložena zvláštní povinnost:**
  - provedení dalších studií po udělení registrace
  - oznamování nežádoucích účinků LP
  - předkládání vzorků každé šarže nerozplněného nebo konečného přípravku ke zkoušení před propuštěním na trh (v případě imunologických LP nebo LP z lidské krve nebo lidské plazmy)
  - předkládání periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti LP