

OCHRANNÉ PRVKY

Mgr. Apolena Jonášová
ředitelka sekce dozoru
Státní ústav pro kontrolu léčiv

Ochranné prvky byly zavedeny právními předpisy EU

- Směrnice 2011/62/EU

Směrnice Evropského Parlamentu a Rady **2011/62/EU** ze dne 8. 6. 2011, která změnila směrnici **2001/83/ES** o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (LP).

Byla transponovaná do zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech v roce 2013.

Ochranné prvky (OP)

Ochranné prvky budou muset mít:

- LP vydávané na lékařský předpis, pokud nejsou uvedeny v příloze 1 nařízení (White list)
- LP vydávané bez lékařského předpisu, které jsou uvedeny v příloze 2 nařízení (Black list)

Ochranné prvky jsou:

1. Jedinečný identifikátor (UI)

identifikuje jednotlivá balení a slouží k ověření jejich pravosti

2. Prostředek k ověření manipulace s obalem (ATD)

slouží k ověření, že s balením nebylo po vyrobení manipulováno

Nařízení 2016/161(EU)

Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161 ze dne 2. 10. 2015, kterým se doplňuje směrnice Evropského Parlamentu a Rady **2001/83/ES** stanovením podrobných pravidel pro ochranné prvky uvedené na obalu humánních léčivých přípravků

Stanovuje podrobná pravidla pro ochranné prvky uvedené na obalu

Zveřejněno 9.2.2016, použije se od 9.2.2019

Nařízení je přímo účinné !!

Vyžádalo si novelu zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech - ST 262:
Stanovení kompetencí k doзору, národních požadavků na uvádění OP, národních požadavků u vybraných LP, sankcí a jejich výše

Nařízení 2016/161(EU)

Obsah:

- **11 kapitol, 50 článků**
- **4 přílohy:**
 - Seznam LP – White list
 - Seznam LP – Black list
 - Formulář oznámení EK – doplnění na Black list
 - Formulář oznámení EK – doplnění na White list

<https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=CS>

Nařízení 2016/161(EU)

Kapitoly:

1. Předmět a definice
2. Technické specifikace jedinečného identifikátoru
3. Obecná ustanovení o ověření ochranných prvků
4. Způsoby ověření OP a vyřazení UI prováděné výrobcí
5. Způsoby ověření OP a vyřazení UI prováděné distributory
6. Způsoby ověření OP a vyřazení UI prováděné osobami oprávněnými vydávat LP veřejnosti(lékárny)
7. Zřízení, správa a dostupnost systému úložišť
8. Povinnosti držitelů rozhodnutí o registraci, souběžných dovozců a souběžných distributorů
9. Povinnosti příslušných vnitrostátních orgánů
10. Seznamy odchylek a oznámení Komisi
11. Přejícná opatření a vstup v platnost

White list

Homeopatické léčivé přípravky

Radionuklidové generátory, kity, radionuklidové prekursory

Léčivé přípravky pro moderní terapii

Medicinální plyny

Roztoky pro parenterální výživu (ATC B05BA%), jen infuzní roztoky

Roztoky ovlivňující rovnováhu elektrolytů (ATC B05BB%), jen infuzní roztoky

Roztoky vyvolávající osmotickou diurézu (ATC B05BC%), jen infuzní roztoky

Aditiva k intravenózním roztokům (ATC B05X%)

Rozpouštědla a ředidla, včetně irigačních roztoků (ATC - V07AB%)

Kontrastní látky (ATC V08%)

Testy pro alergická onemocnění (ATC V04CL%)

Extrakty alergenů (ATC kód začíná na V01AA%)

Black list

Omeprazol Enterosolventní tvrdá tobolka 20 mg

Omeprazol Enterosolventní tvrdá tobolka 40 mg

Ke konci října 2018 bylo na Black listu 35 kódů SÚKL

- **Doprodej: LP propuštěné bez OP k distribuci do data použitelnosti nařízení v daném ČS, mohou být uvedeny na trh, distribuovány a vydávány veřejnosti až do uplynutí doby jejich použitelnosti, pokud po propuštění k distribuci nebyly přebaleny**
- Všechny LP propuštěné do 8.2.2019, včetně, z výroby (dle článku 51 odst. 3 směrnice 2001/83/ES a QA otázka 7.13) nemusí mít ochranné prvky a mohu být distribuovány a vydávány do konce doby použitelnosti.
- Všechny LP s výdejem na lékařský předpis, neuvedené na White listu, propuštěné z výroby (dle článku 51 odst. 3 směrnice 2001/83/ES) po 9.2.2019, včetně, musí mít oba ochranné prvky a ty bude nutné ověřovat a jedinečný identifikátor vyřazovat.

Ochranné prvky

tvoří jedinečný identifikátor a prostředek k ověření manipulace s obalem

1. Jedinečný identifikátor

- **obsahuje informace:** kód přípravku(PC), sériové číslo balení(SN), číslo šarže, datum konce doby použitelnosti
- **nosičem je dvojrozměrný čárový kód dle specifikace v nařízení (tzv. 2D kód)**



Nosičem jedinečného identifikátoru není QR kód ani



Ochranné prvky

- Na obale budou v blízkosti 2D kódu(nosiče UI) vytištěny ve formátu čitelným okem následující údaje:
 - kód přípravku
 - sériové číslo balení
 - **číslo šarže a doba použitelnosti**
- Doba použitelnosti a číslo šarže mohou být uvedeny na obvyklém místě na obale, nemusí být vedle 2D kódu
- Okem čitelné údaje jsou uvedeny pro případ poškození 2D kódu
- Výjimka pro malá balení: součet dvou nejdelších stran obalu je menší nebo rovný 10 cm (např. LP Benoxi, Unitropic, Uni timolol, Ofloxacin, Betalmic)

Ochranné prvky



Ochranné prvky

- Na obale LP nemůže být žádný další 2D kód pro účely identifikace a ověření pravosti
- Na obale LP ale může být uveden EAN (oba kódy mohou být na balení současně)
- Na obale LP ale může být uveden QR kód (oba kódy mohou být na balení současně)
- Na obale LP ale může být uveden i další 2D kód, pokud slouží k jiným účelům než je identifikace a ověření pravosti.

Ochranné prvky

2. Prostředek k ověření manipulace s obalem

- umožňuje ověřit, zda se s obalem LP po jeho vyrobení manipulovalo
- nařízení nestanovuje specifikaci ATD
- ATD je umístěn na sekundárním obalu LP
- Má-li LP pouze primární obal, bude ATD umístěn na něm

- Má-li LP sekundární obal, nepovažuje se ATD umístěný na jeho primárním obalu za ochranný prvek ve smyslu nařízení !!

Systém úložišť

- **Systém úložišť se skládá z:**
 - Centrální úložiště – EU Hub
 - Vnitrostátní úložiště – 1 ČS
- **Evropské úložiště založila EMVO, European Medicines Verification Organisation www.emvo.eu**
- **Úložiště v ČR založila NOOL - Národní organizace pro ověřování léčiv www.cznmvo.cz**
- **Úložiště ČR je k systému úložišť připojené, pilotní provoz probíhá, již byla úspěšně ověřena balení a vyřazen jejich UI**

Systém úložišť

- Musí mít dobu odezvy na dotaz alespoň v 95 % nižší než 300 milisekund
- Povede úplné záznamy – „auditní stopu“ o všech úkonech s UI
- Centrální úložiště zajišťuje:
 - vkládání a aktualizace dat, přesměrování dat do příslušného národního úložiště
 - komunikaci mezi národními úložišti a synchronizaci dat
- Vnitrostátní úložiště zajišťuje:
 - ověřování UI výrobci, distributory a lékárnami i opakovaně
 - spuštění výstrahy v systému a na terminálu, kde ověření UI nebylo úspěšné
 - vyřazení UI lékárnami, ve stanovených případech i výrobci a distributory

Právní subjekty zřizující úložiště:

- Musí zajistit, aby přístup k úložišti měly jen oprávněné a ověřené osoby
- **Nepřetržitě sleduje úložiště pro případný výskyt výstrahy při neúspěšném ověření UI**
- **Zajistí okamžité vyšetření všech případů výstrahy**
- **V případě, že se padělání LP potvrdí informuje SÚKL, EMA a EC**
- Pravidelně provádí audity úložiště, zda odpovídá požadavkům nařízení. V prvních 5 letech od 9.2. 2019 alespoň 1x ročně, pak 1x za 3 roky
- Na požádání zpřístupní SÚKL okamžitě auditní stopu
- Na požádání zpřístupní SÚKL zprávu o plnění povinností uživateli úložiště

Evropský systém ověřování léčiv

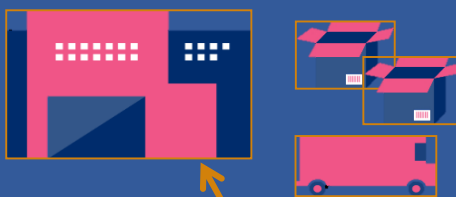
termín účinnosti nařízení - únor 2019

Výroba

Distribuce

Lékárna

Pacient



Všechny LP s výdejem na lékařský předpis, neuvedené na White listu budou mít OP

Jejich UI nahraje MAH/OBP do centrálního úložiště

Distributor ověřuje OP u vybraných LP dle nařízení. Vyřazuje UI u vybraných LP dle nařízení nebo ZoL (ST 262)

U všech LP s výdejem na lékařský předpis, neuvedených na White listu, bude lékárna ověřovat OP a vyřazovat UI v okamžiku výdeje



Centrální úložiště dat

Národní úložiště dat

Ověření OP

- **Ověření OP = ověření obou OP = ověření pravosti UI a neporušenosti ATD**
- **Ověřením UI = porovnání kódu produktu a sériového čísla balení s údaji v úložišti**
- **Ověření OP provádějí výrobci a distributoři v rozsahu stanoveným v nařízení, lékárny u všech balení při jejich výdeji**
- **Pokud je důvod se domnívat, že s ATD bylo manipulováno nebo UI nemusí být pravý, nelze balení propustit z výroby, distribuovat nebo vydat a je nutné okamžitě uvědomit příslušné orgány (SÚKL)**

Vyřazení UI

- **Vyřazení UI = změna statutu UI z aktivní na vyřazený**
- **Vyřazení UI provádějí výrobci a distributoři v rozsahu stanoveném v nařízení, lékárny u všech balení při jejich výdeji**
- **Vyřazení UI se provádí i v případě: vývozu mimo EU, likvidace, stažení, odcizení, výdeje části balení, vzorky pro autoritu, reklamní vzorky**
- **Vrácení vyřazeného UI je možné pouze do 10 dnů, stejným subjektem, na stejném místě a pouze pokud mezitím neproběhl jeho výdej**
Vrácení UI = změna statutu UI z vyřazený na aktivní
- **LP, jejichž UI byl vyřazen a nelze jej vrátit musí být zlikvidovány**
- **V případě, že 2D kód není čitelný je nutné ověření provést manuálně s použitím údajů v něm obsažených (tj. PC, SN)**

Nové povinnosti výrobce LP, kapitola II a kapitola IV nařízení

Výrobce:

- **Výrobce vytiskne v okem čitelné podobě vedle 2D kódu:**
 - kód přípravku a sériové číslo balení (*s výjimkou malých balení*)
 - číslo šarže a datum použitelnosti (*nemusí být povinně vedle 2D kódu*)
- Výrobce odpovídá za kvalitu tisku dle specifikace nařízení
- **Výrobce ověří, že 2D kód nesoucí UI odpovídá nařízení, je čitelný a obsahuje správné údaje**

- **Pokud výrobce neprovádí přebalování LP, nemusí být připojen k systému úložišť**

Nové povinnosti výrobce LP, kapitola IV nařízení

Povinnosti výrobce při přebalování LP v rámci souběžného dovozu/souběžné distribuce:

V případě odstranění či překrytí OP výrobce musí:

- **ověřit neporušenost ATD a pravost UI**
- **pokud má výrobce důvod se domnívat, že bylo s ATD manipulováno nebo UI nemusí být pravý, LP nesmí dodat či vyvézt a okamžitě uvědomí příslušné orgány**
- vyřadit UI pokud jej nahrazuje novým UI
- nařízení nevyklučuje použití původních UI
- ověří zda přebalený LP odpovídá požadavkům členského státu, kde má být LP uveden na trh, aby bylo možné UI ověřit a následně vyřadit

Nové povinnosti distributora LP, kapitola V nařízení

Distributor:

- Distributor nemusí ověřovat integritu ATD
- Pokud distributor nebude provádět žádné činnosti s OP nemusí být připojen k systému úložišť
- **Ověří pravost UI u všech vrácených balení**
- **Ověří pravost UI u všech balení, která obdržel od jiného distributora, který
současně také: není výrobcem daného LP
není MAH daného LP
nemá písemnou smlouvou s MAH**

Distributor tedy neověřuje UI u LP, které mu dodal distributor:

1. který je současně výrobcem daného LP
2. který je současně MAHem daného LP
3. který má písemnou smlouvu s MAHem dle článku 20 písm. b) nařízení.

Nové povinnosti distributora LP, kapitola V nařízení

Distributor:

Seznam distributorů, kteří mají s MAH uzavřenou smlouvu

- článek 20 písmeno b) nařízení
 - b) ani distributorem, který byl držitelem rozhodnutí o registraci prostřednictvím písemné dohody pověřen, aby jeho jménem skladoval a distribuoval přípravky, na které se vztahuje jeho registrace.
- článek 33 bod 2 písm. h) nařízení
 - h) seznam distributorů, kteří jsou držitelem rozhodnutí o registraci prostřednictvím písemné dohody pověření, aby jeho jménem skladovali a distribuovali přípravky, na které se vztahuje jeho registrace.
- Seznam distributorů, kteří mají s MAH uzavřenou smlouvu, MAH vloží do systému úložišť k master datům daného LP

Nové povinnosti distributora LP, kapitola V nařízení

Distributor ověří pravost a vyřadí UI:

- u LP, které má v úmyslu vyvézt mimo EU; nelze je po vrácení zařadit do prodejních zásob, jsou určeny k likvidaci, byly předány autoritě jako vzorky
- u LP, které budou dodány osobám dle článku 23 nařízení
 - Bude stanoveno novelou zákona č.378/2007 Sb.
 - ST 262: dodávky veterinárním lékařům, armádě, dodávky vakcín lékařům pro povinné a hrazené očkování
- **Jiné dodávky LP s OP od distributorů přímo zdravotnických zařízení dle § 77 ZoL nebudou po 9.2.2019 možné !!** Týká se infuzních roztoků, hemofiltračních a dialyzačních roztoků
- Specifická situace u krevních derivátů:
bude možné je dodávat do lékáren nebo do ZTS a ty provedou ověření OP a vyřazení UI

Nové povinnosti distributora LP, kapitola V nařízení

Distributor:

- Pokud má distributor důvod se domnívat, že bylo s ATD manipulováno nebo UI nemusí být pravý, nesmí LP dodat či vyvézt a okamžitě uvědomí příslušné orgány (viz QA 5.7.)
- Neověřuje UI, když LP změní vlastníka, ale zůstane fyzicky u stejného distributora, např. v rámci smluvní distribuce
- Neověřuje UI při přesunu LP mezi sklady téhož distributora
- V případě nečitelného či poškozeného 2D kódu, není EC doporučena distribuce takového LP, viz QA 5.7, ale zjevně poškozené balení LP je nepoužitelným léčivem podle § 88 odst. 1 ZoL !!
- Distributor nemůže delegovat svou povinnost ověřit a vyřadit UI na jiný subjekt, viz QA 5.8.
- Distributor nemůže provést vyřazení UI namísto lékárny , viz QA 6.5., 6.6. !!! (naskenování do souboru, delegování této činnosti,...)

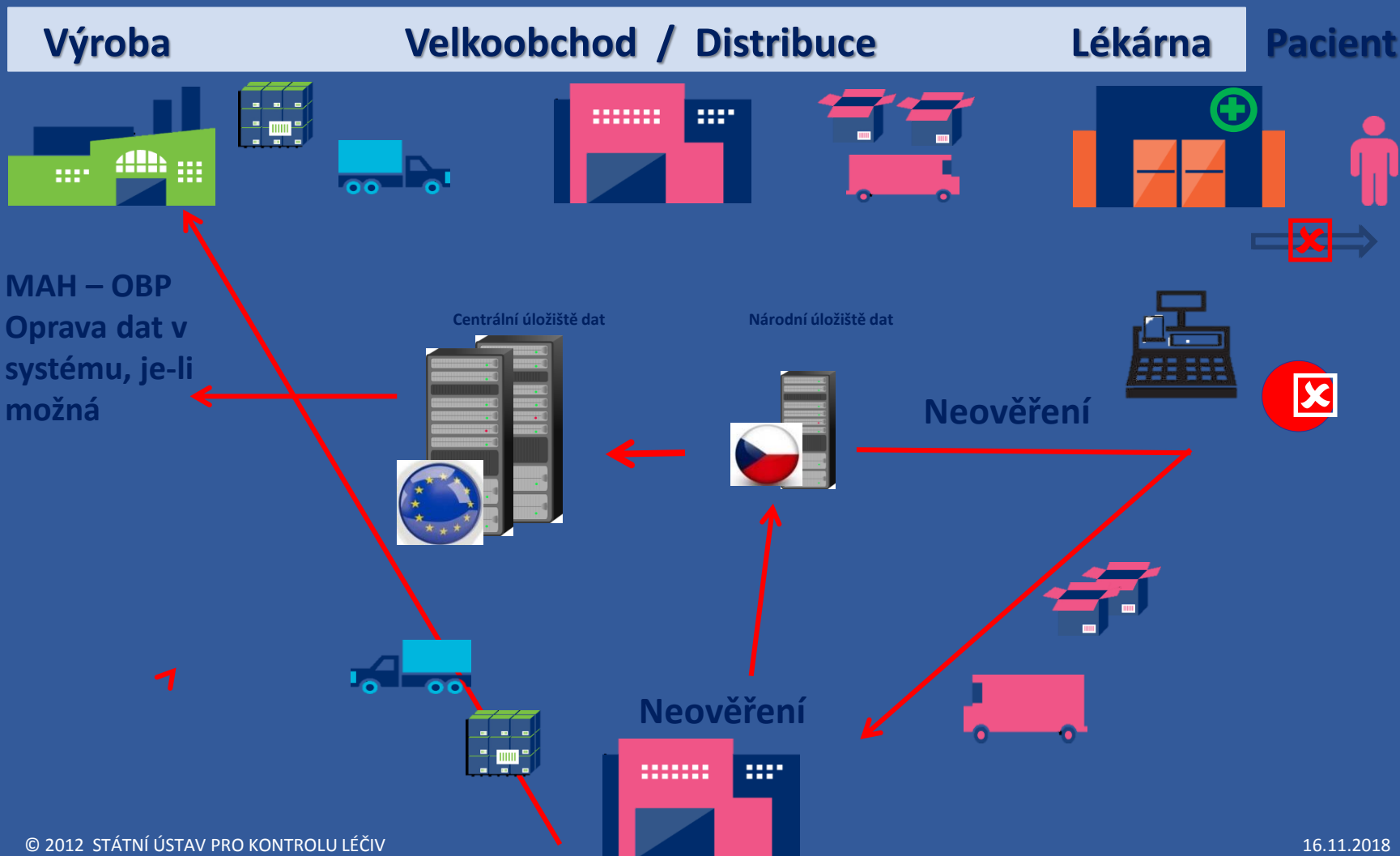
Nové povinnosti držitele rozhodnutí o registraci, souběžného dovozce a souběžného distributora, kapitola VIII nařízení

MAH nebo PI/PD zajistí:

- **před propuštěním LP z výroby nahrání následujících údajů:**
 - údaje obsažené v UI: kód přípravku, sériové čísla balení, číslo šarže, datum použitelnosti
 - kódovací systém přípravku
 - název, léková forma, síla, velikost balení, typ balení
 - členský stát kam má být LP dodán
 - údaje o výrobcí a držiteli registrace
 - seznam distributorů, které pověřil MAH* k distribuci svého LP
- **V případě stahování nebo krádeže LP vyznačení této informace a vyřazení UI v příslušných úložištích**
- MAH* označí balení LP s OP, které hodlá poskytnout jako reklamní vzorky a zajistí vyřazení jejich UI než jsou poskytnuty lékařům
 - * (ale nikoli PI/PD)

Evropský systém ověřování léčiv

termín účinnosti nařízení - únor 2019





Děkuji za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz