

AKTUALITY K INFORMACÍM O PŘÍPRAVKU A K OTC VÝDEJI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

MUDr. Martina Kotulková
Vedoucí Oddělení národní regulace
Státní ústav pro kontrolu léčiv

Obsah

- 🕒 Názvy léčivých látek v českém jazyce
- 🕒 Excipient Guideline (pomocné látky se známým účinkem) – aktuality, specifika vybraných pomocných látek
- 🕒 Pokyn REG – Požadavky na předkládání kvalitních národních překladů a na používanou terminologii v informacích o přípravku; Terminologický slovníček
- 🕒 Předkládání textů při souběhu správních řízení
- 🕒 Aktuální informace k OTC výdeji léčivých přípravků

Názvy léčivých látek v českém jazyce

Legislativa

- 🕒 názvy léčivých látek v informacích o přípravku: vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků
- 🕒 novela registrační vyhlášky (27/2022 Sb.) – účinnost od 8. 3. 2022
- 🕒 nově (od účinnosti vyhlášky) se **název léčivých látek uvádí v českém jazyce**
- 🕒 je třeba zajistit, aby údaje o léčivých látkách uváděné v SmPC, PIL a na obalu odpovídaly požadavku na uvedení jejich názvů v českém jazyce stanoveném v přílohách č. 3 – 5 citované vyhlášky
- 🕒 **registrované LP** – povinnost upravit název léčivých látek **do 7 let** od nabytí účinnosti vyhlášky
- 🕒 informace pro držitele: <https://www.sukl.cz/leciva/novela-registracni-vyhlasky-c-27-2022-sb-nazvy-lecivych>

Název léčivých látek v informacích o přípravku

🕒 dotčené body v informacích o přípravku:

- bod 2 SmPC
- úvod a bod 6 PIL
- bod 1 a 2 textu vnějšího a velkého vnitřního obalu
- bod 1 textu malého vnitřního obalu

🕒 konzistence v uvedených bodech v rámci daného LP i napříč všemi LP se stejnou LL

🕒 klinické body v informacích o přípravku (body 4 a 5 SmPC a odpovídající body PIL):

název LL zůstává v aktuálně schválené podobě, u LL ve formě solí, esterů, hydrátů apod. preferován český název LL ve formě baze (*např. „loperamid“ namísto „loperamid-hydrochlorid“, „ondansetron“ namísto „dihydrát ondansetron-hydrochloridu“*)

🕒 i v rámci klinických bodů je třeba zachovat konzistenci ve vyjádření LL

Název léčivých látek v informacích o přípravku

🕒 Správný český název LL:

- 🕒 v katalogu otevřených dat SÚKL – dostupný na webu SÚKL, přednostní české názvy LL v souboru „dlp_lecivelatky.csv“
- 🕒 v Databázi léků na webu SÚKL – v detailu daného LP (uveden přednostní český název LL a v závorce latinský název LL)
- 🕒 zohlednění pravidel českého pravopisu, úpravy ze stylistických důvodů

Příklad bodu 2 SmPC:

- 🕒 *Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu.*
- 🕒 *Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.*
- 🕒 *Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 0,08 mg ondansetronu ve formě dihydrátu ondansetron-hydrochloridu.*

Specifické léčivé látky a skupiny léčivých přípravků

- 👁 u složitějších léčivých látek nebo léčivých přípravků – upravené požadavky na název LL
- 👁 články k těmto LL/LP budou průběžně zveřejňovány na webu SÚKL
- 👁 příklady:
 - vakcíny
 - rostlinné LP

Procesní informace k úpravě názvu léčivých látek

- 🕒 **nová registrace** – požadujeme český název LL u všech přípravků (NAR, MR/DC, CAP)

- 🕒 **registrované LP** – úprava názvu LL na žádost držitele (přechodné období 7 let)
- 🕒 k úpravě názvu LL lze využít tato řízení:
 - prodloužení platnosti registrace
 - změny registrace klasifikace „C“ s dopadem do textů – je třeba předložit všechny texty (SmPC, PIL i obal), i když předmětná změna nemá dopad do textu obalu
 - změna registrace IB/A.2b (změna názvu léčivého přípravku)

Název léčivých látek na vícejazyčných obalech

- ☞ název LL může být v anglickém jazyce či latině
- ☞ pouze pokud je nedostatek místa pro tisk LL ve všech příslušných národních jazycích

Bod 1 obalu:

- ☞ název LL v konkrétním znění tak, jak bude vytištěn na obalech; český název LL se neuvádí

☞ *Příklad:*

*<Název přípravku> 500 mg tablety
paracetamolum*

Název léčivých látek na vícejazyčných obalech

Bod 2 obalu:

☞ název LL v anglickém jazyce či latině pouze pokud jsou LL uvedeny v tabulkovém formátu

☞ *Příklad:*

1000 ml infuzního roztoku obsahuje:

glucosum xx g

natrii chloridum xx g

Úvod PIL:

☞ český název LL a v závorce název LL v anglickém jazyce či latině

☞ *Příklad:*

<Název přípravku> 500 mg tablety

paracetamol (paracetamolum)

Kam posílat obecné dotazy k názvům léčivých látek

👁️ přípravky registrované MR/DC a centralizovanou procedurou: mrp@sukl.cz

👁️ přípravky registrované národní procedurou: nar@sukl.cz

Excipient Guideline – aktuality, specifika vybraných pomocných látek

Souhrn a aktuální situace

- 🕒 aktuální verze přílohy pro ČR: <https://www.sukl.cz/leciva/pomocne-latky-povinne-uvadene-na-obalech-a-odpovidajici-text>
- 🕒 implementace upozornění dle Excipient Guideline – do 3 let od data zveřejnění aktualizovaného pokynu
- 🕒 10/2017 – velká aktualizace – zařazeny nové látky, aktualizovány informace k již uvedeným látkám
- 🕒 11/2019 – aktualizace informací k alkoholu (ethanolu)
- 🕒 03/2022 – EMA aktualizovala informace ke kyselině borité a boritanům; zatím nezveřejněno; po zveřejnění na webu EMA bude aktualizována příloha na webu SÚKL

Vybrané pomocné látky a jejich specifika

- 👁️ pomocné látky s vyjádřením jejich kvantitativního obsahu v dávce, u kterých je v GL stanoveno více limitů a pro jednotlivé limity jsou různá upozornění
 - sodík: méně než 1 mmol (23 mg)/dávka; 1 mmol (23 mg)/dávka; 17 mmol (391 mg) v maximální denní dávce
 - draslík: méně než 1 mmol/dávka; 1 mmol/dávka
 - alkohol (ethanol): 15 mg/kg/dávka; 75 mg/kg/dávka
 - a další pomocné látky
- 👁️ pomocné látky typu „monohydrát laktózy“, „sorbitol 70%“ apod.
- 👁️ pomocné látky, které se nemají/nesmí podávat určité cílové populaci (pediatrická populace)
 - propylenglykol
 - kyselina boritá a boritany
 - benzylalkohol, aj.

Sodík

- ☞ **méně než 1 mmol (23 mg)/dávka:** *Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v <jednotce dávky> <jednotce objemu>, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.*
- ☞ **1 mmol (23 mg)/dávka:** *Tento léčivý přípravek obsahuje x mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné <jednotce dávky> <jednotce objemu>. To odpovídá y % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.*
- ☞ **17 mmol (391 mg) v maximální denní dávce:** *Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud budete potřebovat <z> nebo více <jednotek dávky> denně po delší dobu, zejména pokud jste byl(a) upozorněn(a), abyste dodržel(a) dietu s nízkým obsahem sodíku.*
- ☞ je třeba zohlednit dávkování
- ☞ obsah sodíku se vztahuje na celý přípravek, bez ohledu na to, zda pochází z pomocné látky, léčivé látky či z rozpouštědla (uvedeného v SmPC)
- ☞ v relevantních případech požadujeme výpočet obsahu sodíku

Sodík


Parenterální přípravky s různým dávkováním (např. dle tělesné hmotnosti, dle tělesného povrchu, dle indikace)


- 👁 obsah sodíku: v mg na inj. lahvičku (např. x mg/5 ml), nebo v mg/ml
- 👁 při širokém rozpětí dávek: při nejnižší dávce se může jednat o přípravek „bez sodíku“, při vyšší/nejvyšší dávce se LP dostává do vyššího limitu (1 mmol/dávku a více)
- 👁 v takovém případě je potřeba:
 - modifikovat upozornění podle Excipient GL – uvést obsah sodíku pro nejnižší a nejvyšší možnou podanou dávku, příp. pro dávku, která je ještě „bez sodíku“
 - v bodě 2 SmPC uvést kvantitativní obsah sodíku v mg/ml
 - v bodě 3 textu obalu uvést sodík (týká se LP, u kterých na obalu nejsou uvedeny všechny pomocné látky)
- 👁 pro srovnání – pravidlo pro sodík, pokud jde o LP „bez sodíku“ ve všech dávkách:
v bodě 2 SmPC a bodě 3 textu obalu se sodík neuvádí, uvede se jen upozornění v bodě 4.4 SmPC a bodě 2 PIL

Sodík

Parenterální přípravky s různým dávkováním (např. dle tělesné hmotnosti, dle tělesného povrchu, dle indikace)

 *Příklady:*

 *Tento léčivý přípravek obsahuje x mg sodíku v jedné injekční lahvičce. Při dávkování x lahviček tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Při dávkování y lahviček (y ml roztoku) tento přípravek obsahuje y mg sodíku v jedné dávce/jednotce objemu, což odpovídá y % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.*

 *Tento léčivý přípravek obsahuje x mg sodíku v 1 ml. Při dávkování do x ml roztoku tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Při dávkování y ml roztoku tento léčivý přípravek obsahuje y mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá y % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.*

Laktóza, sorbitol aj.

- ☉ některé pomocné látky jsou v LP obsaženy např. ve formě hydrátu (např. *monohydrát laktózy*), nebo v x% koncentraci (např. *krystalizující sorbitol 70%*)
- ☉ požadujeme uvést „čistou“ pomocnou látku (nebo „čistý“ kvantitativní obsah) – upozornění dle Excipient GL se vztahuje na „*laktózu*“, nikoli na „*monohydrát laktózy*“
- ☉ v relevantních případech požadujeme výpočet „čistého“ kvantitativního obsahu pomocné látky
- ☉ docílení konzistence mezi všemi registrovanými LP s danou pomocnou látkou

Texty:



- ☉ bod 6.1 SmPC a bod 6 PIL: reálná forma pomocné látky dle registrační dokumentace (např. *monohydrát laktózy, krystalizující sorbitol 70%*)
- ☉ bod 2 a 4.4 SmPC, bod 2 PIL, bod 3 textu obalu: „čistá“ forma pomocné látky (*laktóza, sorbitol*)

Pomocné látky s omezením pro určité cílové populace

- 👁 u některých pomocných látek jsou v GL upozornění pro různé cílové populace (pediatrická populace)
- 👁 upozornění typu „*Nepodávejte novorozencům (do 4 týdnů věku)*“, „*Pokud není doporučeno lékařem, nepoužívejte u dětí mladších 2 let*“, „*Pokud je Vaše dítě mladší než 4 týdny / 5 let, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol*“, apod.
- 👁 vždy zvážit:
 - pro jakou populaci je LP určen (děti?, dospívající?, dospělí?), o jakou lékovou formu se jedná
 - zda by LP mohl být předepsán lékařem pro děti/dospívající, přestože pro tuto populaci daný LP není určen (off-label použití)
- 👁 do textů uvést jen relevantní upozornění s ohledem na cílovou populaci
- 👁 pokud žadatel trvá na uvedení upozornění, přestože pro daný LP není relevantní – do textů uvést, že upozornění je uvedeno pouze pro úplnost

Pomocné látky s omezením pro určité cílové populace

Příklady:

-  LP obsahující pomocnou látku **benzylalkohol**, indikovaný pouze pro dospělé
 - v textech neuvádět upozornění pro novorozence ke gasping syndromu
-  LP obsahující pomocnou látku **natrium-benzoát**, indikovaný k léčbě recidivujícího maligního karcinomu prsu u žen po menopauze; bod 4.2 SmPC: LP není určen k použití u pediatrické populace
 - do textů navrženo upozornění pro benzoáty vztahující se k hyperbilirubinémii u novorozenců
 - RMS i CMS toto připomínkovali
 - upozornění v textech nakonec schváleno, navíc doplněna tato věta: „*Toto upozornění je uvedeno pouze pro úplnost, jelikož přípravek není určen k použití u pediatrické populace.*“

Pokyn REG – Požadavky na předkládání kvalitních národních překladů a na používanou terminologii; Terminologický slovníček

Pokyn REG k národním překladům a odborné terminologii v informacích o přípravku

👁 v přípravě je nový pokyn REG – Požadavky na předkládání kvalitních národních překladů a na používanou terminologii v informacích o přípravku

Účel pokynu:

- 👁 shrnutí všech požadavků na předkládání kvalitních překladů SmPC, PIL a textu obalu z anglického do českého jazyka
- 👁 vymezení odborné terminologie používané v informacích o přípravku

Pokyn REG k národním překladům a odborné terminologii v informacích o přípravku

Obsah pokynu:

- 🕒 právní předpisy a prameny
- 🕒 požadavky vyplývající z legislativy a pokynů, které se vztahují k informacím o přípravku
- 🕒 kritéria, která se berou v úvahu pro jazykovou kontrolu informací o přípravku
- 🕒 proces kontroly překladů
- 🕒 terminologický slovníček jako příloha k pokynu
 - anglické termíny, ve kterých se často chybuje, a jejich český překlad
 - „living“ dokument, průběžné aktualizace dle potřeby
- 🕒 termín zveřejnění pokynu a terminologického slovníčku: do konce r. 2022

Předkládání textů při souběhu správních řízení

Souběh několika řízení s dopadem do textů

- 🕒 předkládání textů s dosud neschválenými změnami při souběhu několika řízení
- 🕒 „paralelně“ běžící změny registrace / prodloužení registrace + změna(y) registrace / WS
procedurey – podané buď separátně v různém časovém období, nebo současně k jednomu datu
(změny spolu mnohdy souvisejí – např. změna názvu LP + změna MAH či změna mock-upu)
- 🕒 rozdílné harmonogramy jednotlivých řízení = mnohdy nelze ukončit všechna řízení k jednomu datu – pak nelze schválit texty tak, jak byly předloženy
- 🕒 je rovněž třeba sledovat, zda v mezičase nebyla schválena jiná změna /prodloužení registrace –
pokud ano, k běžícímu řízení je třeba předložit aktualizované texty
- 🕒 v případě „paralelně“ běžících změn je vhodné konzultovat přípravu textů se SÚKL

Souběh několika řízení – možnosti, jak předkládat texty

- 👁 ke změně registrace předložit texty s revizemi k této změně i k dříve podané a dosud běžící jiné změně
 - jednotlivé revize je třeba označit, aby bylo zřejmé, k jakému řízení se vztahují
 - lze odlišit např. barevným zvýrazněním revizí v textech + informací uvedenou v komentáři, o jaké řízení jde (např. II/C.I.4, sukls1234/2022, podána 22. 2. 2022) – toto velmi pomůže při práci s texty a jejich schvalováním
- 👁 ke každé změně předložit track verzi textů pouze pro danou změnu = použít aktuálně schválené texty a v nich revizemi provést úpravy navržené v předkládané změně registrace

Aktuální informace k OTC výdeji

Nová kapitola ke způsobu výdeje na webu SÚKL

- 👁 v sekci „Registrace léčiv“ vytvořena samostatná kapitola ke způsobu výdeje:
<https://www.sukl.cz/leciva/klasifikace-humannich-lecivych-pripravku-pro-vydej>
- 👁 souhrn všech informací a článků vztahujících se k OTC výdeji léčivých přípravků
- 👁 aktualizována tabulka vlastností LP určených pro výdej bez lékařského předpisu – zařazeny nové LL se schváleným OTC výdejem v ČR
- 👁 aktualizován článek nad tabulkou + nově uvedena specifika vybraných LL z hlediska způsobu výdeje s ohledem na indikace, délku léčby a velikosti balení
- 👁 požadavky na dokumentaci předkládanou k žádosti o OTC výdej
- 👁 informace k uvádění způsobu výdeje na obalu LP
- 👁 REG-41: Klasifikace léčivých přípravků pro výdej bez lékařského předpisu

Tabulka vlastností LP určených pro výdej bez lékařského předpisu

🕒 aktualizována průběžně dle potřeby; poslední aktualizace: 15. 11. 2021

🕒 nové LL se schváleným OTC výdejem v ČR:

- fixní kombinace **paracetamol + ibuprofen** ke krátkodobé léčbě mírné až středně silné bolesti a horečky u dospělých, pokud k tlumení bolesti nepostačuje samotný paracetamol nebo ibuprofen
- **dexibuprofen** ke krátkodobé léčbě mírné až středně silné bolesti u dospělých
- **erdosteín** k léčbě akutních onemocnění dýchacích cest provázených vlhkým kašlem
- **melatonin 3 mg** ke krátkodobé léčbě pásmové nemoci (jet-lag)
- **cytisin** k odvykání kouření
- **mometason** (nasální podání) k léčbě alergické rýmy
- **desloratadin** k léčbě alergické rýmy a kopřivky
- **bilastin** k léčbě alergické rýmy a kopřivky
- **fentikonazol** (vaginální podání) k léčbě kvasinkového zánětu pochvy a vulvy

Omeprazol, pantoprazol – změna rozhodovací praxe

- 🕒 09/2020 – změna rozhodovací praxe týkající se způsobu výdeje omeprazolu v síle 10 a 20 mg a pantoprazolu v síle 20 mg
- 🕒 referral pro Losec (omeprazol) (r. 2010): samostatné texty pro Rx výdej a pro OTC výdej
- 🕒 informace o přípravku pro OTC a Rx výdej (SmPC, PIL) se liší v indikacích, dávkování a upozorněních
- 🕒 SÚKL dříve akceptoval OTC výdej pro malá balení a Rx výdej pro velká balení v rámci jedné síly (jednoho reg. čísla), obdobně jako u jiných přípravků; SmPC a OTC PIL – sloučení OTC a Rx informací do jednoho textu, rozlišení pomocí nadpisů
- 🕒 CMDh 05/2020: v rámci jedné procedury nelze uplatňovat dva různé způsoby výdeje, pokud se jedná o LP s odlišnými informacemi pro OTC a Rx výdej

Omeprazol, pantoprazol – změna rozhodovací praxe

- 🕒 OTC výdej lze schválit pro omeprazol 10 mg nebo 20 mg, pokud je LP indikován **pouze k léčbě příznaků refluxu** (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) **u dospělých**, a **registrují se velikosti balení do 28 tablet/tobolek u síly 10 mg, resp. do 14 tablet/tobolek u síly 20 mg**
- 🕒 **u LP, které nesplňují kteroukoli z uvedených podmínek, nelze žádat o OTC výdej**
- 🕒 stejný princip platí i pro pantoprazol 20 mg

- 🕒 Stanovisko SÚKL k novým žádostem o registraci a požadovanému způsobu výdeje léčivých přípravků obsahujících omeprazol a pantoprazol, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
 - podrobnější vysvětlení dané problematiky
 - procesně regulační informace k žádostem o novou registraci

Paracetamol – změna rozhodovací praxe

- 🕒 11/2021 – změna rozhodovací praxe týkající se způsobu výdeje z pohledu velikostí balení
- 🕒 nárůst případů předávkování paracetamolem
- 🕒 dle SmPC je paracetamol určen pouze ke krátkodobému užívání
- 🕒 riziko závažné hepatotoxicity při užívání vyšších dávek nebo při delší léčbě – je třeba se vyvarovat dlouhodobému nebo častému užívání paracetamolu
- 🕒 malé velikosti balení jsou pro krátkodobou akutní léčbu bolesti a horečky dostačující
- 🕒 velké velikosti balení v režimu OTC výdeje mohou vést k chronickému užívání paracetamolu bez intervence lékaře
- 🕒 OTC výdej lze nově akceptovat **pro velikosti balení do 30 tablet**
- 🕒 <https://www.sukl.cz/leciva/vymezeni-vlastnosti-lecivych-pripravku-urcenyh-pro-vydej>

Uvádění způsobu výdeje na obalu léčivého přípravku

- 🕒 <https://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-tykajici-se-4>
- 🕒 shrnutí možností uvedení způsobu výdeje na obalech LP, zejména s ohledem na aktualizaci pokynů stanovujících blue-boxové požadavky na obalu LP
- 🕒 bod 14 textu obalu; u CAP též v příloze II.B
- 🕒 uvedení způsobu výdeje na obalu není povinné
- 🕒 pokud je způsob výdeje na obalu uveden – použít znění uvedené v článku na webu

🕒 MR/DC/národně registrované LP:

- znění v souladu s registrační vyhláškou
- přehled všech způsobů výdeje, které jsou relevantní pro ČR

🕒 centralizovaně registrované LP:

- jiné vymezení kategorií způsobu výdeje
- používat znění uvedené v článku na webu

Uvádění způsobu výdeje na obalu léčivého přípravku

MR/DC/národně registrované LP:

Znění v českém jazyce	Odpovídající způsob výdeje v anglickém jazyce (dle AF)
Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.	Subject to medical prescription
Výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu.	Not subject to medical prescription, supply through pharmacies only
Výdej léčivého přípravku možný i bez lékařského předpisu s omezením.	-
Léčivý přípravek je zařazen mezi vyhrazená léčiva.	Not subject to medical prescription, supply through non-pharmacy outlets and pharmacies
Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis s omezením.	Product on restricted prescription

Uvádění způsobu výdeje na obalu léčivého přípravku

centralizovaně registrované LP:

Znění v českém jazyce uváděné na obalu	Odpovídající způsob výdeje uvedený v příloze II.B (v českém jazyce)	Odpovídající způsob výdeje uvedený v příloze II.B (v anglickém jazyce)
Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis	<p>Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.</p> <p>Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis.</p> <p>Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).</p> <p>Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).</p>	<p>Medicinal product subject to medical prescription.</p> <p>Medicinal product subject to special medical prescription.</p> <p>Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).</p> <p>Medicinal product subject to special and restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).</p>
Výdej léčivého přípravku možný bez lékařského předpisu	Léčivý přípravek lze vydávat bez lékařského předpisu.	Medicinal product not subject to medical prescription.