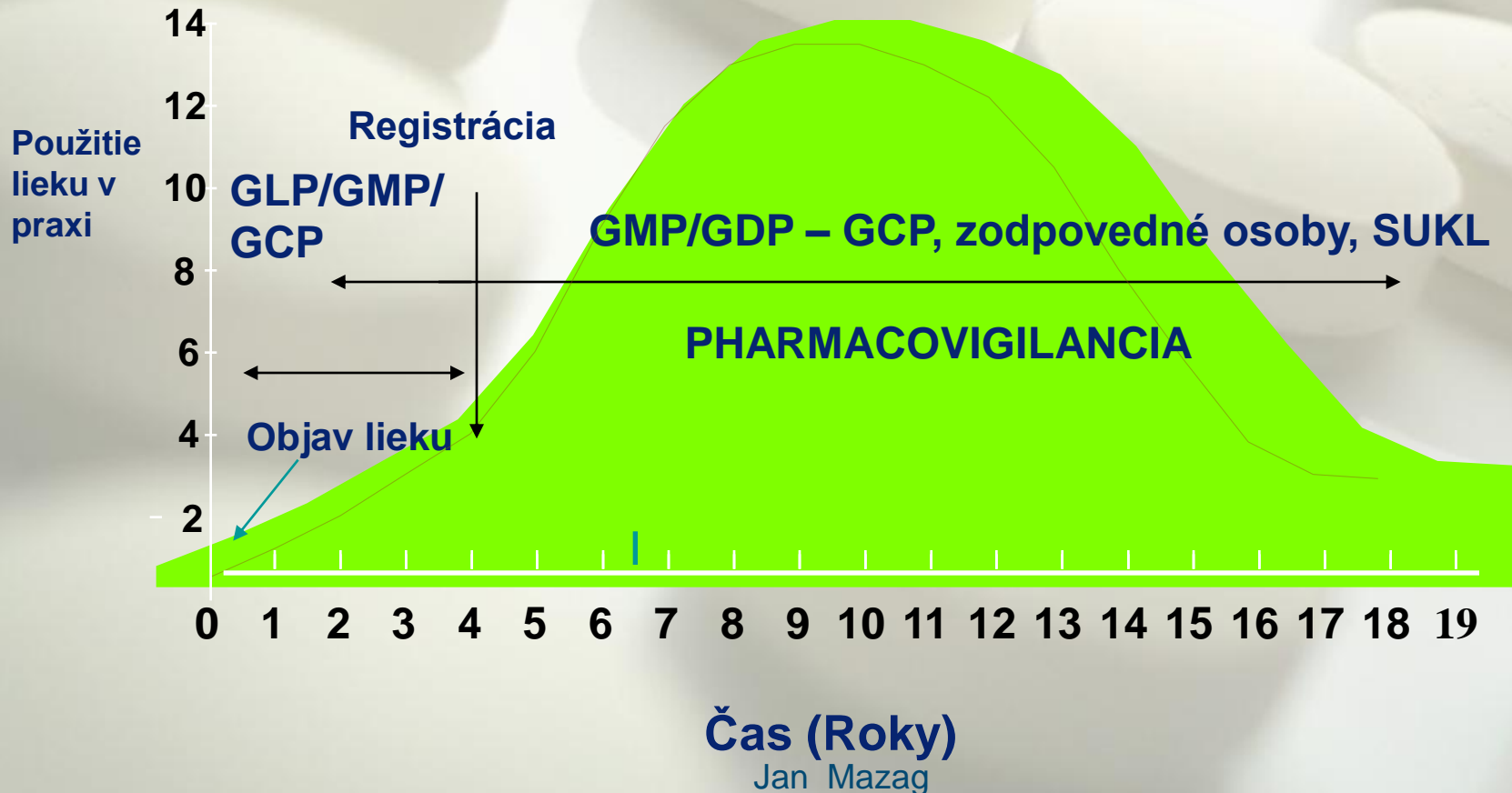


ÚLOHA ŠUKL PRI ZABEZPEČOVANÍ KVALITNÝCH, BEZPEČNÝCH A ÚČINNÝCH LIEČIV A LIEKOV

JAN MAZAG

VIII. zjazd Slovenskej Farmaceutickej Spoločnosti,
XXXV. Lekárnické dni,
Bratislava, 4. september 2009

Životný cyklus lieku – sledovanie účinnosti, bezpečnosti a kvality



Štátne orgány na poli humánnej farmácie – identifikácia v SR

- MZ SR
- Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo SR
- Štátny ústav pre kontrolu liečiv
- Vyššie územné celky a ich zdravotné odbory

Pôsobnosť ŠÚKL
podľa zákona § 64 zák. č. 140/1998 Z. z. o liekoch a
zdravotníckych pomôckach
v znení neskorších predpisov:



ŠÚKL

- je orgánom štátnej správy na úseku humánnej farmácie a drogových prekurzorov
- zabezpečuje štátny dozor a vykonáva inšpekciu všetkých farmaceutických činností na úseku:
 - správnej výrobnnej praxe
 - správnej veľkodistribučnej praxe
 - správnej laboratórnej praxe
 - správnej klinickej praxe
 - správnej lekárskej praxe na území SR

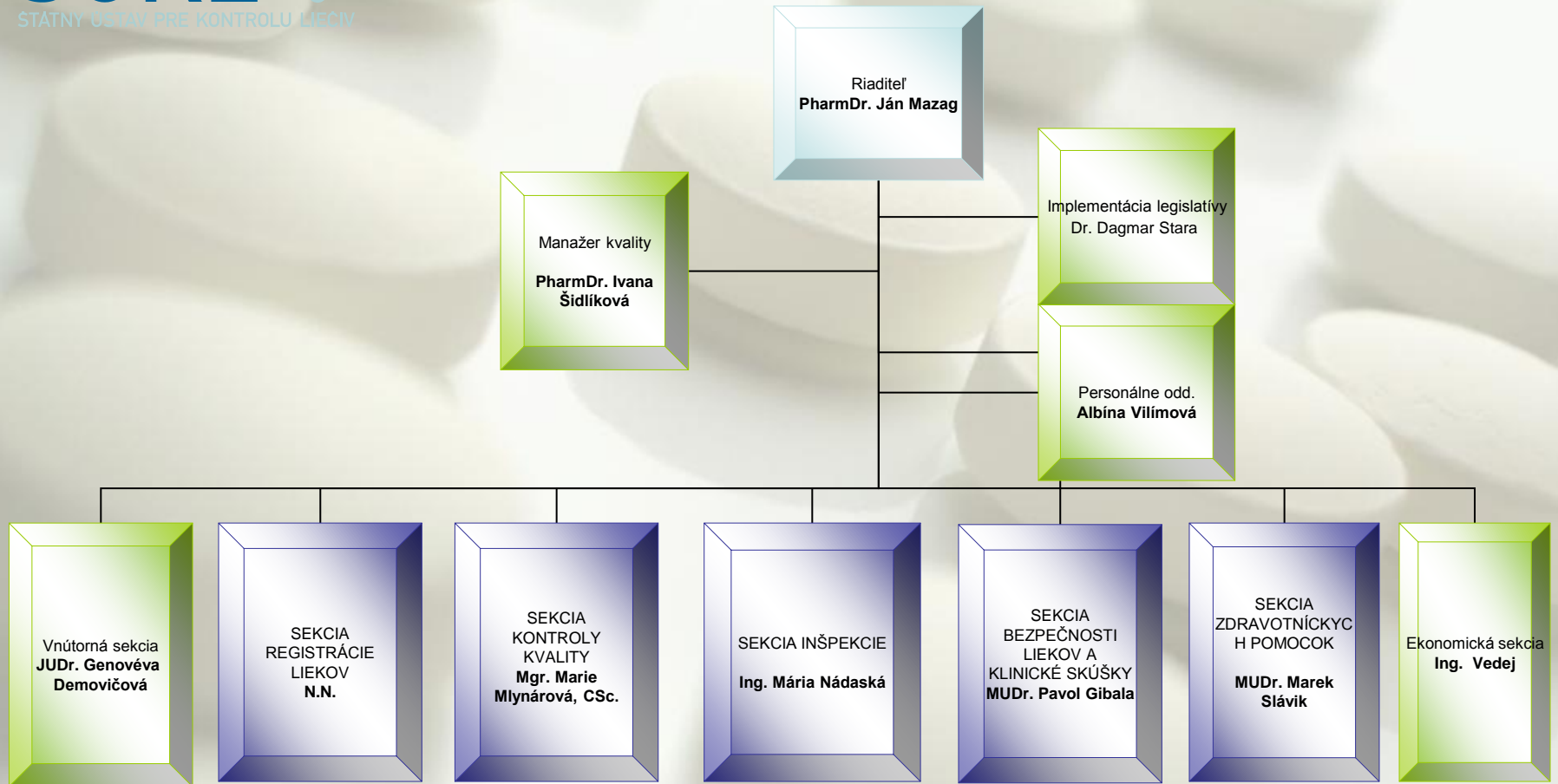
ŠÚKL vykonáva dozor nad kvalitou, bezpečnosťou a účinnosťou liečiv a zdravotníckych pomôcok.

ŠÚKL vydáva rozhodnutia o registrácii humánnych liekov, registruje zdravotnícke pomôcky a vydáva odborné posudky a rozhodnutia.

HLAVNÉ AKTIVITY

- Registračné a certifikačné aktivity v oblasti liekov a zdravotníckych pomôcok (ZP)
- Pred- a po-registračná kontrola kvality
- Inšpekčné aktivity (GMP, GLP, GCP, GPP)
- Povolenie klinického skúšania liekov
- Monitorovanie nežiaducich účinkov systémom evidencie a vyhodnocovania z hlásení od zdravotníckych pracovníkov na Slovensku a participáciou na informačnom zbere hlásení v rámci EU
- Prehodnocovanie rizika bezpečnosti liekov
- Laboratórna kontrola
- Rapid alert – výstražný systém informácií v prípade potreby
- Informačný systém – databázy liekov a ZP, internetová stránka
- Dozor nad reklamou liekov
- Podnety pre legislatívu v oblasti liekovej politiky
- Participácia s MZ SR na liekovej politike





ŠTRUKÚRA ŠÚKL

- jednotky (**osobný úrad a manažment radenia kvality, odborná implementácia legislatívy**)
- „podporné“ sekcie
 - a. sekcia vnútorná**
(sekretariát, referát kontroly, oddelenie právne, IT)
 - b. sekcia ekonomická a prevádzková**
- „odborné“ sekcie (5)
 - a. sekcia registrácie (medicínskych produktov)**
 - b. sekcia ZP**
 - c. sekcia inšpekcie + regionálne kontrolné laboratóriá**
 - d. sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania**
 - e. sekcia posudzovania kvality liekov**
- poradné orgány (5)

- **KOMISIA PRE LIEKY**

(Odborné stanoviská a odporúčania pre registráciu liekov a povoľovanie klinických skúšok)

- **Subkomisia pre generické lieky** – Odborné stanoviská pre vybrané lieky
hodnotenie bioekvivalenčných štúdií, odporúčania pre registráciu týchto liekov

- **KOMISIA PRE BEZPEČNOSŤ LIEKOV**

(Odborné stanoviská a odporúčania pre bezpečnosť liekov a na prehodnocovanie a posúdenie vedľajších účinkov liekov)

- **LIEKOPISNÁ KOMISIA**

(Odborné stanoviská pre monografie v liekopise)

- **ZBOR PRE KVALITU LIEČIV**

(Odborné stanoviská a odporúčania v oblasti zabezpečenia kvality liekov)

Products/Task	Responsibility	Comment
food / nutraceuticals	☒	Institute of Public Health
medical devices	☑	Registry, maintenance of databases, Notified bodies under Ins for Normalisation and Metrology
Medicines Allopathic, homeopathic,biologicals, biotechnologicals, herbals	☑	Pre-registration, assessments, opinions
scientific advice	☑	BE studies, PK, actually prepared to provide consultations
veterinary	☒	Veterinary Institute in Nitra
,Market surveillance'	Responsibility	Comment
adverse events	☑	monitoring, evaluation, assessments
pharmacovigilance / RM	☑	assessment, opinions
clinical trials	☑	approval
compassionate use	?	in cooperation with other relevant bodies, MoH
pharmacies	☑	1 800 retail pharmacies, 50 Hospital pharmacies, other health care providers
manufacturers	☑	cca 15 local manufacturers, sterile products, tablets, ophtalmology, up to 20 BR subjects
manufacturing licences	☒	Only opinion for GMP, licensing under MoH responsibility
quality control	☑	laboratory testings, approving GLP
counterfeit (network)	☑	distribution inspection, market surveillance in Inspection, Medical devices and marketing activities monitoring
illegal sales	☑	
private imports	☑	
Counter-terrorism	☒	Only limited activities – support to other bodies
pricing / price list	?	not directly, but providing service to MoH
reimbursement	?	not directly, but providing service to MoH
rational use of medicines	☒	only information on consumption of pharmaceuticals
medicine consumption	☒	utilisation information from wholesalers and insurance companies
advertisements	☑	control and supervision, advice for vaccination campaigns

OTC lieky: dotazy z RLeK Bratislava v roku 2008, niektoré príklady žiadostí

- Uverejnenie **zoznamu voľnopredajných liekov**
- **Beclomet Nasal Aqua** 50 µg, aer nau 50 µg/1 dávka – status výdaja:
- **Diclofenac natrium** – status výdaja lieku s obsahom 50 mg p.o.:
- **Clotrimazol** – status výdaja vaginálnych tabliet
- **Disophrol Repetabs** balenie 8 tabliet – pseudoefedrínová zložka
- Žiadosť o zmenu **sildenafil** 50 mg na OTC nepovolené
- **Orlistat (Alli)** a OTC stav najnižšej koncentrácie

Analýza a závery

- Beclomet Nasal Aqua 50 µg, aer nau 50 µg/1 dávka – status výdaja:
 - liečivo: beclometasonum;
 - počet liekov s liečivom: 3;
 - z toho Rx: 2, OTC: 1 (Beclomet Nasal Aqua 9 ml 50 µg/1 dávka);
- Diclofenac natrium – status výdaja lieku s obsahom 50 mg p.o.:
 - počet liekov s liečivom: 9;
 - z toho Rx: 8, OTC: 1 (Dicloream tbl 30 x 50 mg);
- Clotrimazol – status výdaja vaginálnych tabliet:
 - počet liekov s liečivom: 6;
 - z toho Rx: 4, OTC: 2 (Canesten tbl vag 1 alebo 6 a Canesten Gyn Kombi tbl vag 1 + crm 20 g);
- Disophrol Repetabs 8 tbl – status výdaja zmenený od 01/2009 vzhľadom na obsah pseudoefedrínu vyšší ako 720 mg v 1 balení
- Orlistat (Alli) najnižšia koncentrácia bez predpisu lekára pri zmenách v SPC a lokálnom mechanizme účinku – výdaj len v lekárni

OTC Beclomet Nasal Aqua 50 µg

- liek Beclomet Nasal Aqua 50 µg obsahuje
 - a. najnižšiu koncentráciu liečiva beclometasonum v najmenšej veľkosti balenia
 - b. liečivo pôsobí iba lokálne, nie systémovo v indikácii profylaxia a liečba celoročnej a sezónnej alergickej rinitídy, vrátane sennej nádchy a vazomotorická rinitída.
 - c. Na žiadosť držiteľa rozhodnutia o registrácii a na základe podnetu odbornej verejnosti bol po odsúhlasení členmi Komisie pre bezpečnosť liečiv schválený výdaj lieku bez lekárskeho predpisu.

Natrium Diclofenac – status výdaja lieku s obsahom 50 mg p.o.

- a. rozdiel v indikáciách oproti Rx liekom: liek nemá v indikáciách stavy ako napr. ankylozujúca spondylitída, akútny záchvat dny;
 - b. rozdiel v dávkovaní medzi OTC a Rx liekmi: odporučené nižšie dávkovanie;
- prvá registrácia p.o. lieku s obsahom liečiva diclofenac natrium bola vydaná v r. 1980. Prvýkrát bol pre perorálny liek (Dicloream tbl 30 x 50 mg) s obsahom diklofenaku pri jeho registrácii pridelený status OTC v r. 1998 na základe zváženia rizika pre pacienta pri daných (zúžených) indikáciách, pričom bola zohľadnená možnosť samoliečby pri dodržaní schválených indikácií a odporúčaného dávkovania.

Clotrimazol – status výdaja vaginálnych tablet

- prvá registrácia lieku s obsahom klotrimazolu vo vaginálnych tabletách (Canesten tbl vag) bola v r. 1972 s výdajom na lekárske predpis;
- žiadosť o zmenu spôsobu výdaja bola podaná a schválená v r. 2007;
- Členovia Komisie pre bezpečnosť liečiv a členovia Komisie pre lieky stanovili podmienku úpravy textov Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) a Písomnej informácie pre používateľov (PIL) pre tento konkrétny liek tak, aby sa umožnilo výdaj v lekárni bez lekárskeho predpisu v zmysle schválených indikácií - Obmedzená dĺžka doby používania lieku v tomto prípade. Ďalším dôvodom na schválenie statusu OTC bol fakt, že tieto lieky sú po zmenách v textoch SPC a PIL dostupné bez lekárskeho predpisu aj v iných krajinách EÚ. Prebieha zjednotenie ostatných liekov (candibene, clotrimazol)

Bezpečná dispenzácia OTC liekov lekárnikmi

ZÁSADA: Bezpečná a vhodná dostupnosť liekov v záujme pacienta

- Určenie statusu OTC pri registrácii u liekov podľa odborných zásad a prehodnocovanie po registrácii lieku na základe podnetu
- Odborné zhodnotenie bezpečnostných kritérií liekov pre výdaj OTC
- Uplatnenie znižovania rizika odbornou dispenzáciou lekárnikom (nevyhnutný predpoklad)
- Maximalizácia úžitku pre používanie OTC liekov

Hlavné dôvody pre zhodnotenie POM → OTC žiadosti o registráciu liekov

Odborné kritériá pre POM

- Priame alebo **nepriame** ohrozenie na zdravie človeka existujúce pri použití bez lekárskej kontroly, hoci sa liek používa podľa odporúčaní; *alebo*
- Je zrejmé a zjavné **nesprávne použitie** lieku, čo môže viesť k priamemu alebo nepriamemu ohrozeniu zdravia človeka; *alebo*
- Vyžaduje sa ďalšie sledovanie pre potvrdenie účinku a/alebo vedľajších účinkov lieku; *alebo*
- Liek sa predpisuje pre parenterálne podanie

Hlavné témy:

- **Nepriame ohrozenie** (chybné diagnózy, oneskorenie určenia diagnózy)
- **Nesprávne použitie** (zlé dávkovanie, nevhodná dĺžka liečby, ľahké zneužitie)

Hlavné požiadavky pre držiteľa registrácie pre zhodnotenie POM → OTC žiadosti o registráciu liekov

Povinnosti žiadateľov o registráciu

- Preukázanie bezpečnostného profilu lieku – epidemiologické štúdie
- Kumulatívne data o bezpečnosti pred určením POM statusu lieku
- Štúdie o aktuálnom použití lieku (ak je používaný) – alebo o zamýšľanom použití
- Prieskum o správaní pacientov v súvislosti s ochorením a možnou (samo)liečbou
- Obsah príbalovej informácie/označovania lieku
- Praktická dispenzarizácia pri expedícii lieku – klúčová oblasť pre výsledok posudzovania

Úloha lekárníkov - farmaceutov

Directive 85/432/EEC, v aktuálnom znení, Slovenská legislatíva

Rozdiely medzi členskými štátmi EU

- Príprava/výroba liekov
- Testovanie, zabezpečenie kvality liekov
- Dispenzácia liekov a upozornenie na riziká pri používaní
- Poskytovanie informácií/odporúčaní pre Rx
- Sledovanie a poznanie liečebných postupov u pacientov
- Klinická orientácia vo vybraných liečebných postupoch
 - EU legislatívne pravidlá pre farmaceutov
 - Slovenské profesné odborné štandardy

Odborné konzultácie vo verejných lekárňach



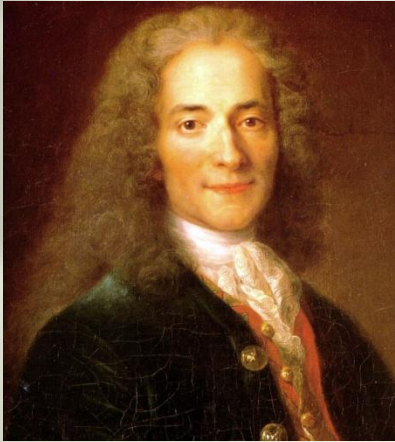
Konzultácie u táry



Výber liekov pacientom?



- **V lekárni**
- **ALEBO**
- **Supermarketoch,
internet**

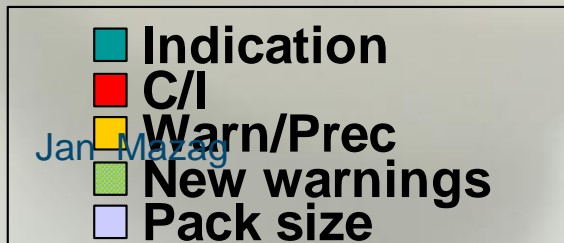
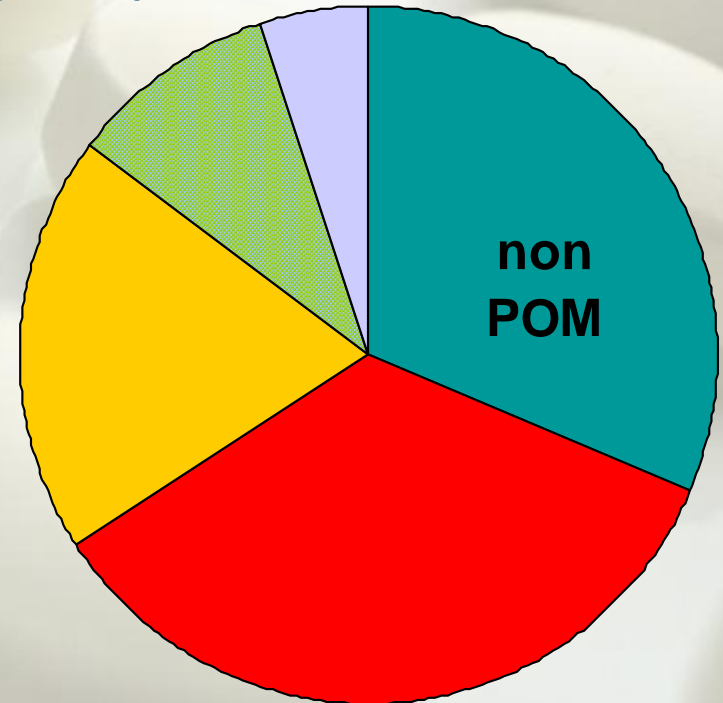
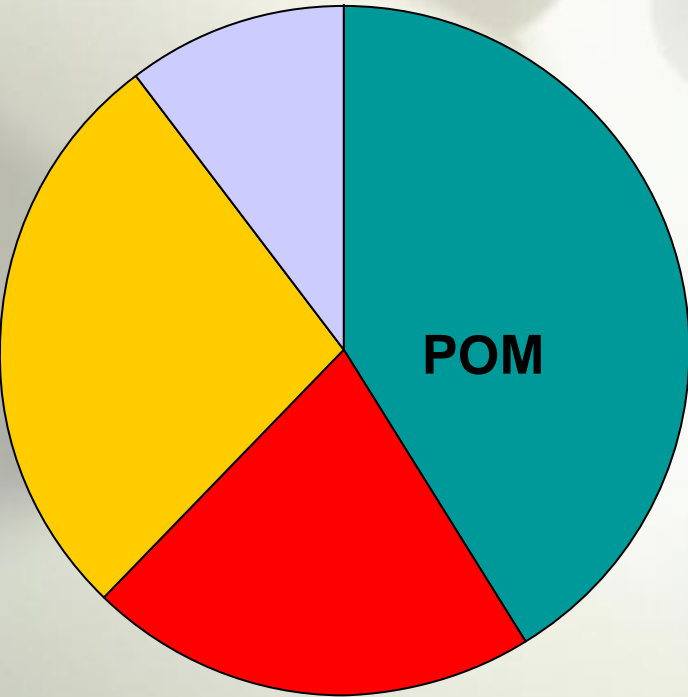


- **Doctors spend their lives putting drugs about which they know nothing into bodies about which they know even less.**
- **Perhaps he would have supported OTC switching...?!**

Voltaire (1694-1778)

POM a OTC status pre rovnakú účinnú látku v EU

Rozdiely v PIL u a prezentáciach u MA pre rovnaké sily účinnej látky



Hodnotenie generických žiadostí

- Generický liek, je liek, ktorý má rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie liečiv a rovnakú liekovú formu ako referenčný liek a ktorého biologická rovnocennosť s referenčným (originálnym) liekom bola dokázaná primeranými skúškami biologickej dostupnosti ...
- Rozdiel medzi generickým liekom a „originálnym“ liekom (ktorý má za sebou celý predklinický aj klinický výskum – teda potvrdenú účinnosť aj bezpečnosť) je možný de facto „iba“ v pomocných látkach a spôsobe výroby

Hodnotenie generických žiadostí

- Rovnaké liečivo u originálu aj generika zaručuje rovnaký účinok v organizme – **farmakodynamika** liečiva je teda hodnoverne potvrdená údajmi „originálu“ (napr. účinok sertralínu na depresívne epizódy interakciou s receptormi v CNS) opakované potvrdenie teda nie je potrebné, bolo by to aj neetické
- Nové pomocné látky (liekové formy, soli, estery, atď) a iný spôsob výroby však môžu pozmeniť osud generického lieku a následne liečiva v organizme – **farmakokinetiku**. Ako zaručiť, že tieto zmeny nemajú vplyv na jeho účinok...? (napr. iná rozpadavosť, rozpustnosť, schopnosť absorpcie v GIT a koncentráciu v krvi)

Hodnotenie generických žiadostí

- Vo väčšine prípadov práve BEQ štúdia poskytnú dostatok údajov na uvedené otázky.
- V zjednodušenom modeli možno povedať, že preukázanie bioekvivalencie je najvhodnejšou metódou opodstatnenia terapeutickú ekvivalencie (t.j. rovnakej účinnosti) medzi referenčným a generickým liekom.

Hodnotenie generických žiadostí

Dva lieky sú bioekvivalentné:

ak ich biodostupnosť po podaní je podobná – v BEQ štúdií porovnávajú základné farmakokinetické parametre (C_{max} , AUC, t_{max}) originálneho – referenčného lieku oproti generickému – testovanému lieku – používajú sa teda farmakokinetické cieľové parametre (endpoints)

alternatívne ku klasickým štúdiám biodostupnosti s farmakokinetickými cieľovými parametrami môže byť použitý aj iný dizajn:

- štúdie so sledovaním klinických alebo farmakodynamických cieľových parametrov (ak nie je možné stanoviť hlavné kinetické parametre – napr. liečivá, ktoré nevstupujú do systémovej cirkulácie)

Hodnotenie generických žiadostí na SUKL Bratislava

ŠÚKL zodpovedal za odborné hodnotenie pre generické žiadostí o registráciu vo viacerých krajinách EU:

ŠÚKL vykonal posúdenie a registráciu generických liekov s obsahom účinnej látky:

- **sertralín** (antidepresívum, Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu -SSRI, ATC kód: N06AB06)
- **ambroxol** (secretolyticum, ambroxol, účinná látka MUCOSOLVANU vedie k zlepšeniu pohybu a transportu hlienu (mukociliárnej klírens). Zlepšenie mukociliárnej klírens bolo preukázané v klinických farmakologických štúdiách.
- **ziprasidon** (liečba schizofrénie, ziprasidon je antagonistom na serotonínových receptoroch typu 2_A (5HT_{2A}), ako aj dopamínových receptoroch typu 2 (D₂).
- **rivastigmín** (EU, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, skupina anticholínesterázy, ATC kód: N06DA03)
- **sildenafil** (EU, liečba erektilnej disfunkcie - nie pľúcna arteriálna hypertenzia -inhibítor PDE5)
- **latanoprost** (glaukom, očná hypertenzia, agonista prostaglandínového FP receptora,)

Príklad – výsledky BEQ štúdie

Liečebný režim	AUC _{0-t} ng/ml/h	AUC _{0-∞} ng/ml/h	C _{max} ng/ml	t _{max} h	t _{1/2} h
Generikum SERTRALIN	961.53±247.43	1035.16±260.50	41.19±7.39	5.00 (3.00-6.00)	31.37±9.75
Original ZOLOFT	956.44±242.46	1028.88±238.23	41.33±8.01	5.00 (3.00-7.00)	31.00±11.53
*Ratio (90% IS)	100.6% 96.9-104.4%	100.3% 96.3-104.4%	99.9% 97.9-102.0%		

- PK parametre testovaného lieku SERTRALIN oproti referenčnému ZOLOFT sú v predefinovanom povolenom rozsahu
- pomer nežiaducich účinkov po podaní generika oproti originálu je podobný

ZAVER – registrácia odporučená

Jan Mazag

Linky

EMEA:

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enfin.pdf>
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/028096en.pdf>
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/4032606en.pdf>
- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/61860408en.pdf>

SUKL:

- <http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov>

ĎAKUJEME ZA POZORNOSŤ

Štátny ústav pre
kontrolu liečiv

Kvetná 11

825 08

Bratislava 26

www.sukl.sk

