

Pokyn ÚSKVBL/INS/Farmakovigilance VYR-MK- 03/2009

Hlášení nežádoucích účinků medikovaných premixů a medikovaných krmiv

Platnost od: 1.1.2010

Platnost do: není omezeno

Mění a doplňuje: -

Zrušuje/Nahrazuje: -

Tento pokyn popisuje postup hlášení podezření na nežádoucí účinky po použití medikovaných krmiv. Pokyn je určen držitelům rozhodnutí o registraci medikovaného premixu, výrobcům medikovaných premixů nebo medikovaných krmiv, distributorům medikovaných premixů nebo medikovaných krmiv, chovatelům hospodářských zvířat a ošetřujícím veterinárním lékařům. Jejich povinnosti a postupy hlášení podezření na nežádoucí účinky medikovaných premixů a medikovaných krmiv jsou stanoveny v § 23, § 77, § 94 a § 96 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (dále jen „zákon o léčivech“) a v pokynech Evropské lékové agentury (EMA). Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (dále jen „ÚSKVBL“) ale uvítá, pokud výše uvedené subjekty, nahlásí i další aspekty nežádoucích účinků veterinárních léčivých přípravků, které jsou v rámci systému farmakovigilance brány v úvahu. Jedná se o:

- a) nedostatečnou účinnost veterinárních léčivých přípravků,
- b) používání veterinárních léčivých přípravků mimo rozsah rozhodnutí o registraci,
- c) dostatečnost ochranných lhůt veterinárních léčivých přípravků,
- d) možná rizika plynoucí z veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí.

Dodržování postupů v souvislosti s hlášením nežádoucích účinků v oblasti medikovaných krmiv je předmětem inspekcí prováděných ÚSKVBL. Jedná se především o inspekce farmakovigilančních systémů držitelů rozhodnutí o registraci medikovaných premixů, inspekce SVP, SDP medikovaných krmiv a u soukromých veterinárních lékařů.

ÚSKVBL v případě ohrožení zdraví nebo života zvířat, nebo zdraví osob nebo ohrožení životního prostředí, zejména v případě zjištění nežádoucího účinku léčivého přípravku nebo podezření z jeho nežádoucího účinku vydává v souladu s § 16 odst. 2 písm. c) zákona o léčivech:

1. dočasné opatření o pozastavení používání léčiva nebo pomocné látky určené pro přípravu léčivých přípravků nebo pozastavení uvádění léčiva nebo takové pomocné látky do oběhu, nebo
2. dočasné opatření o omezení pro uvádění jednotlivých šarží léčiva do oběhu.

Dále ÚSKVBL rozhoduje dle § 16 odst. 2 písm. d) zákona o léčivech v případě ohrožení zdraví nebo života zvířat, nebo zdraví osob nebo ohrožení životního prostředí o:

1. stažení léčiva z oběhu, včetně určení rozsahu stažení, a to i v případě, že léčivý přípravek je uváděn na trh jako jiný výrobek, nebo
2. odstranění léčiva.

1. Definice

Medikovaným krmivem se rozumí směs medikovaného premixu nebo medikovaných premixů a krmiva nebo krmiv, která je určena pro uvedení do oběhu a ke zkrmení zvířatům bez dalšího zpracování nebo úpravy. Medikovaná krmiva jsou považována za veterinární léčivé přípravky.

Premixem pro medikovaná krmiva (medikovaný premix) se rozumí veterinární léčivý přípravek podléhající registraci, který je určen výhradně k výrobě medikovaných krmiv.

Nežádoucím účinkem veterinárního léčivého přípravku je nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě nebo jinému ovlivnění fyziologických funkcí. Nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků se rozlišují zejména na

- a) *závažné nežádoucí účinky*, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Za závažné nežádoucí účinky jsou považovány také *nežádoucí účinky, které se v souvislosti s použitím veterinárního léčivého přípravku vyskytly u člověka*, jsou škodlivé a nezamýšlené, a projeví se u člověka po jeho vystavení veterinárnímu léčivému přípravku.
- b) *neočekávané nežádoucí účinky*, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi.

Farmakovigilanci se rozumí dohled nad léčivými přípravky, který směřuje k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku.

2. Výrobce medikovaných premixů nebo medikovaných krmiv

je dle § 6 odst. 1 zákona o léčivech provozovatel, který je povinen v souladu s ustanovením § 23 odst. 1 tohoto zákona při výskytu nežádoucího účinku medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva vyhodnotit jeho závažnost a v případě potřeby provést veškerá dostupná opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení jejich nepříznivého působení na nejnižší možnou míru, včetně jejich případného stažení z oběhu. Pokud se jedná o neočekávaný nežádoucí účinek nebo o závažný nežádoucí účinek včetně nežádoucího účinku, který se v souvislosti s použitím medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva vyskytl u člověka, je výrobce povinen přijatá opatření neprodleně oznámit ÚSKVBL. Toto oznámení musí také zahrnovat informace o daném nežádoucím účinku, které jsou poskytnuty ÚSKVBL prostřednictvím *Formuláře pro výrobce a distributory k hlášení podezření na nežádoucí účinek VLP*, který je dostupný v příloze č. 1 tohoto dokumentu nebo na nových internetových stránkách ÚSKVBL.

3. Distributor medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva

je dle § 6 odst. 1 zákona o léčivech provozovatel, který je povinen v souladu s ustanovením § 23 odst. 1 tohoto zákona při výskytu nežádoucího účinku medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva vyhodnotit jeho závažnost a v případě potřeby provést veškerá dostupná opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení jejich nepříznivého působení na nejnižší možnou míru, včetně jejich případného stažení z oběhu. Vzhledem ke skutečnosti, že distributor je dle ustanovení § 77 odst. 1 písm. d) zákona o léčivech povinen mít účinný systém k zajištění stažení léčivého přípravku z oběhu, předá informace o nežádoucích účincích medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva neprodleně všem svým odběratelům, kterým takový přípravek distribuoval. Dále je povinen spolupracovat s výrobcem příslušného medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva a s držitelem rozhodnutí o registraci medikovaného premixu.

Pokud se jedná o neočekávaný nežádoucí účinek nebo o závažný nežádoucí účinek včetně nežádoucího účinku, který se v souvislosti s použitím medikovaného premixu nebo medikovaného krmiva vyskytl u člověka, je distributor povinen přijatá opatření neprodleně oznámit ÚSKVBL. Toto oznámení musí také zahrnovat informace o daném nežádoucím účinku VLP a dále seznam odběratelů notifikovaného VLP, které jsou poskytnuty ÚSKVBL prostřednictvím *Formuláře pro výrobce a distributory k hlášení podezření na nežádoucí*

účinek VLP, který je dostupný v příloze č. 1 tohoto dokumentu nebo na nových internetových stránkách ÚSKVBL.

4. Chovatel hospodářských zvířat, u kterých bylo použito medikované krmivo

Pokud se po použití medikovaného krmiva u zvířat vyskytne nežádoucí účinek medikovaného krmiva, není chovatel těchto zvířat povinen nežádoucí účinek hlásit určeným subjektům např. ÚSKVBL, výrobci medikovaných krmiv. ÚSKVBL ale velmi uvítá, pokud chovatel nežádoucí účinek nahlásí prostřednictvím internetového zjednodušeného formuláře, který je dostupný na webové stránce ÚSKVBL: <http://www.uskvbl.cz/form2.php> nebo prostřednictvím *Formuláře pro chovatele k hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivých přípravků*, který je dostupný v příloze č. 2 tohoto dokumentu nebo na nových internetových stránkách ÚSKVBL.

V praxi je ale běžné, že chovatel v případě výskytu nežádoucího účinku medikovaného krmiva vyhledá vzhledem k jeho závažnosti pomoc veterinárního lékaře, který zhodnotí zdravotní stav postižených zvířat a podle potřeby zahájí jejich léčbu. Poté dle povahy nežádoucího účinku medikovaného krmiva je veterinární lékař povinen nahlásit výskyt nežádoucího účinku držiteli rozhodnutí o registraci medikovaného premixu nebo ÚSKVBL (podrobnější informace viz bod 5).

5. Ošetřující veterinární lékař

dle ustanovení § 94 odst. 1 zákona o léčivech hlásí neprodleně držiteli rozhodnutí o registraci medikovaného premixu nebo ÚSKVBL výskyt závažného nežádoucího účinku léčivého přípravku, neočekávaného nežádoucího účinku léčivého přípravku nebo nežádoucího účinku, který se v souvislosti s tímto léčivým přípravkem vyskytl u člověka a to i v případě, kdy tento medikovaný premix nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku, byl použit nesprávně nebo byl zneužit. Pro hlášení nežádoucího účinku ÚSKVBL použije veterinární lékař *Formulář EU pro veterinární lékaře a zdravotnické odborníky k hlášení podezření na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků* (viz příloha č. 3), který je také dostupný na nových webové stránce ÚSKVBL.

(V případě závažného porušení této povinnosti může ÚSKVBL pro příslušného veterinárního lékaře rozhodnout o pozastavení předepisování, výdeje a používání léčivých přípravků při poskytování veterinární péče. O takovém opatření informuje ÚSKVBL provozovatele. Rozhodnutí předá ÚSKVBL Komoře veterinárních lékařů (zákon č. 381/1991), která případ v souladu s vnitřními předpisy projedná. O výsledku projednání informuje Komora veterinárních lékařů ÚSKVBL. ÚSKVBL zruší rozhodnutí o pozastavení předepisování, výdeje a používání léčivých přípravků při poskytování veterinární péče neprodleně poté, kdy obdrží od Komory veterinárních lékařů výsledek projednání záležitosti.)

6. Držitel rozhodnutí o registraci medikovaného premixu

podle § 96 odst. 1 zákona o léčivech musí vést podrobné záznamy o všech podezřeních na nežádoucí účinky, které se v souvislosti s daným medikovaným premixem nebo medikovaným krmivem vyskytly, a to v Evropském Společenství i ve třetích zemích.

Držitel rozhodnutí o registraci je dle ustanovení § 96 zákona o léčivech, ustanovení dokumentu Evropské komise „Volume 9 – Pharmacovigilance Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products – Part II – Veterinary Medicinal Products“ a dokumentu „Schemas for guidance on the electronic data interchange of safety data for veterinary medicinal products in the EU“, který je zveřejněn na stránkách Evropské lékové agentury (<http://eudravigilance.emea.europa.eu/veterinary/reporting.html>), dále povinen postupovat následovně při: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/simplevet/>

a) Podezření na nežádoucí účinek (expedited event report) medikovaného krmiva (medikovaného premixu), který se vyskytl na území ČR

Držitel rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků je povinen zaznamenávat a hlásit ÚSKVBL nejpozději do 15 dnů veškeré případy podezření na výskyt závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které se v souvislosti s použitím léčivého přípravku vyskytly u člověka (expedited event report), ke kterým došlo na území České republiky, o kterých je držitel informován, nebo lze přepokládat, že o nich měl být informován.

Pokud držitel rozhodnutí o registraci obdržel hlášení o nežádoucím účinku medikovaného premixu/medikovaného krmiva *registrovaného národní procedurou nebo centralizovaným postupem od primárního zdroje (např. chovatel hospodářských zvířat, veterinární lékař)* zašle hlášení do 15 dní ÚSKVBL prostřednictvím „MAH Simplified Electronic Reporting Form“, který je dostupný na stránkách EudraVigilance Veterinary (<http://eudravigilance.emea.europa.eu/simplevet/>) nebo *Formuláře pro držitele registrace VLP k hlášení podezření na nežádoucí účinky*, který je uveden v příloze č. 4 tohoto dokumentu nebo na nových internetových stránkách ÚSKVBL.

V případě, že držitel rozhodnutí o registraci obdržel hlášení o nežádoucím účinku medikovaného premixu/medikovaného krmiva *registrovaného decentralizovaným postupem (DCP) nebo postupem vzájemného uznávání (MRP) od primárního zdroje (např. chovatel hospodářských zvířat, veterinární lékař)* zašle hlášení do 15 dní ÚSKVBL prostřednictvím „MAH Simplified Electronic Reporting Form“, který je dostupný na stránkách EudraVigilance Veterinary (<http://eudravigilance.emea.europa.eu/simplevet/>) nebo formuláře „European Veterinary Reporting Form for MAHs“ (viz příloha č. 5) a Formulář pro držitele registrace VLP k hlášení podezření na nežádoucí účinky (viz příloha č. 4), a také referenčnímu státu. Oba posledně jmenované formuláře jsou také dostupné na nových internetových stránkách ÚSKVBL.

b) Podezření na nežádoucí účinek (expedited event report) medikovaného krmiva (medikovaného premixu), který se vyskytl ve třetí zemi

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen hlásit veškeré případy podezření na výskyt závažných neočekávaných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které se v souvislosti s léčivým přípravkem vyskytly u člověka, a dále podezření na přenos jakéhokoliv původce infekčního onemocnění léčivým přípravkem (expedited event report), které se vyskytly na území třetí země, v souladu s pokyny Evropské komise a Evropské lékové agentury a to nejpozději do 15 dnů od obdržení informace (platí pro VLP registrované všemi procedurami). V této lhůtě držitel zašle hlášení Španělské kompetentní autoritě v případě, že se jedná o VLP registrovaný ve Španělsku a prostřednictvím databáze EudraVigilance Veterinary, pokud to požadují, kompetentním autoritám členských států, ve kterých je VLP registrován, a také EMEA.

Pokud není držitel rozhodnutí o registraci registrován (nepoužívá) v EudraVigilance Veterinary (např. vzhledem k nízkému počtu hlášení NÚ) může držitel použít standardizovaný formulář (viz písmeno a) a zaslat ho ve lhůtě 15 dní v případě veterinárního léčivého přípravku:

- registrovaného centralizovaným postupem EMEA a kompetentním autoritám všech členských států,
- registrovaného MRP nebo DCP všem členským státům, kde je registrován
- registrovaného národní procedurou členskému státu, kde je registrován

Je v kompetenci EMEA a kompetentních autorit členského státu EU, jaký způsob hlášení podezření na nežádoucí účinky upřednostní (doporučujeme kontaktovat pro přesnější informace EMEA a kompetentní autority daných členských států).

c) Podezření na nežádoucí účinek (non-expedited event report) medikovaného krmiva (medikovaného premixu), který se vyskytl v ČR nebo ve třetí zemi

Držitelé rozhodnutí o registraci je doporučeno, aby zaslal hlášení o nežádoucím účinku medikovaného krmiva/medikovaného premixu (non-expedited event report), které se vyskytly v EU nebo ve třetích zemích přímo do databáze EudraVigilance Veterinary a pokud to požaduje tak také kompetentní autoritě členského státu, ve kterém je daný VLP (medikovaný premix) registrován. Prostřednictvím databáze EudraVigilance Veterinary bude hlášení dostupné EMEA, všem kompetentním autoritám členských států, ve kterých je léčivo registrováno a kompetentním autoritám ostatních členských států.

Pro úplnost je nutné zmínit, že **výše uvedená podezření na nežádoucí účinky** společně s ostatními kategoriemi nežádoucích účinků **musí být předkládány držitelem rozhodnutí o registraci v rámci periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti veterinárních léčivých přípravků (PSUR).**

Seznam použitých zkratk

EMEA	Evropská léková agentura
ÚSKVBL	Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
SVP	Správná výrobní praxe
SDP	Správná distribuční praxe
VLP	Veterinární léčivý přípravek
MAH	Marketing Authorisation Holder (Držitel rozhodnutí o registraci)
PSUR	Periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti vet. léč. přípravku

Seznam příloh

Příloha č. 1 - Formulář pro výrobce a distributory k hlášení podezření na nežádoucí účinek veterinárních léčivých přípravků, ke stažení:

<http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance/ostatni/formulae-pro-hlaeni-nu-ke-staeni>

Příloha č. 2 - Formulář pro chovatele k hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivých přípravků, ke stažení:

<http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance/veterinarni-lekai-a-chovatele/dali-formy-hlaeni/formulae-ke-staeni>

Příloha č. 3 - Formulář EU pro veterinární lékaře a zdravotnické odborníky k hlášení podezření na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků, ke stažení:

<http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance/veterinarni-lekai-a-chovatele/dali-formy-hlaeni/formulae-ke-staeni>

Příloha č. 4 - Formulář pro držitele rozhodnutí o registraci k hlášení podezření na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků, ke stažení:

<http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance/dritele-rozhodnuti-o-registraci/dali-formy-hlaeni/formulae-ke-staeni>

Příloha č. 5 - European Veterinary Pharmacovigilance Reporting Form for MAHs, ke stažení:

<http://www.uskvbl.cz/cs/farmakovigilance/dritele-rozhodnuti-o-registraci/dali-formy-hlaeni/formulae-ke-staeni>