

## REG-81, verze 1 Registrace medicínálních plynů

Tento pokyn nahrazuje REG-81 s platností od 12.2.2009.

### Úvod

Medicínální plyny splňují definici léčivých přípravků stanovenou v § 2 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „zákon“). Vzhledem k tomu, že předepisovat, uvádět do oběhu a používat při poskytování zdravotní péče, není-li stanoveno jinak, lze pouze registrované humánní léčivé přípravky (§ 8 odst. 1 zákona), je nutno medicínální plyny registrovat (§ 25 zákona). Obecné požadavky na léčivé přípravky (dané zákonem a registrační vyhláškou o léčivých přípravcích č. 228/2008 Sb. – dále jen „vyhláška“), je pak nutno aplikovat i na medicínální plyny. Tyto požadavky jsou plně v souladu s legislativou Evropských společenství. Pro upřesnění uvádíme definici medicínálních plynů, uvedenou v příloze 6 Pokynů EU pro správnou výrobní praxi ENTR/6109/00, která byla převzata jako doplněk 6 pokynu SÚKL VYR 32:

**Plyn nebo směs plynů určených k podání pacientům pro léčebné, diagnostické nebo profylaktické účely s využitím farmakologického účinku a klasifikován (klasifikovaná) jako léčivo.**

Tento pokyn vysvětluje žadatelům pouze některé aspekty žádosti o registraci, jako je např. typ procedury a požadavky na předkládanou dokumentaci. Nejsou zde uvedeny všechny zákonem stanovené povinnosti držitele rozhodnutí o registraci, jako je např. povinnost předkládat Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti přípravku (PSURY), hlásit nežádoucí účinky, zavádět potřebné změny, které umožňují výrobu, kontrolu jakosti a používání registrovaného léčivého přípravku ve shodě s technickým a vědeckým pokrokem a s dostupnými vědeckými poznatky a oznamovat změny/žádat o schválení změn v registraci.

Požadavky na farmaceutickou registrační dokumentaci předkládanou se žádostí o registraci (viz Obsah a členění úplné registrační dokumentace, str. 3 tohoto pokynu) stanoví pokyn vydaný EMEA *Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation, CPMP/QWP/1719/00*, dále jen „pokyn EMEA“, který platí od srpna 2002. V současné době není k dispozici žádný další pokyn stanovující požadavky pro ostatní části registrační dokumentace.

Přechodné období, kdy medicínální plyny ještě nemusely být zaregistrovány, bylo do 31.12.2008 a od 1.1.2009 již musí být všechny tyto přípravky zaregistrovány.

### Které plyny/směsi plynů podléhají povinnosti registrace?

Plyny nebo směsi plynů, které mají být registrovány, musí:

1. splňovat definici léčivého přípravku (§ 2 odstavec 1 zákona),
2. být určeny k podání pacientovi,
3. být určeny k inhalačnímu podání,
4. být v navrhovaných indikacích farmakologicky účinné

ad 1: Léčivým přípravkem se rozumí

- látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat
- látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

ad 2 a 3: Je míněno podání pacientovi ze stabilního nebo mobilního zařízení (kryo-kontejner, tlaková láhev) přes sekundární zařízení (inhalátor, zředovací jednotka apod.) např. na nemocničním, operačním nebo diagnostickém lůžku.

ad 4: Pokud má plyn pouze mechanický efekt (např. CO<sub>2</sub> pro rozepnutí břišní dutiny při laparoskopiích, kapalný dusík k odstraňování bradavic), je považován za zdravotnický prostředek).

<sup>\*)</sup> Zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů v § 2 odst. 1 definuje: Zdravotnickým prostředkem se rozumí nástroj, přístroj, pomůcka, zařízení, materiál nebo jiný předmět anebo výrobek používaný samostatně nebo v kombinaci, včetně potřebného programového vybavení, který je výrobcem nebo dovozcem určen pro použití u člověka pro účely:

- a) diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírnění nemoci,
- b) diagnózy, monitorování, léčby, mírnění nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení,
- c) vyšetřování, náhrady anebo modifikace anatomické struktury či fyziologického procesu,

Kyslíkové koncentrátoary pro domácí péči jsou považovány za zvláštní skupinu přípravků. Kyslík získaný z tohoto systému je zamýšlen jako doplněk vzdušného kyslíku (obvykle ne více než např. 28 % V/V neboť v koncentraci nad 28 % V/V má již farmakologický efekt). Ústav považuje tyto koncentrátoary za zdravotnické prostředky\*), které nemusí být registrovány jako léčivé přípravky, pokud Evropská komise nestanoví jinak.

### **Žádost o registraci medicínálního plynu**

Žádost o registraci se podává na formuláři REG-70 (v revidované verzi) nebo na relevantní žádosti, zveřejněné na EUDRALEX, Volume 2 - Pharmaceuticals Legislation: Notice to Applicants, pro plyny nebo směsi plynů, které splňují výše uvedené požadavky.

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>

Rozhodnutí o registraci zahrnuje plyn/směs plynů a primární obal (kontejner včetně ventilu), zatímco zařízení, které se ke kontejneru připojuje později v době použití, spadá do oblasti zdravotnických prostředků.

### **Typ žádosti o registraci**

Pokud není medicínální plyn registrován jako léčivý přípravek v některém členském státě EU, lze podat **národní žádost** o registraci a ústav v tomto případě předloženou žádost posoudí.

Pokud již byl medicínální plyn dříve zaregistrován jako léčivý přípravek v členském státě nebo státech, musí žadatel využít **proceduru vzájemného uznávání** (MRP) (§ 41 zákona, článek 28 směrnice 2001/83/EC) a dohodnout s jedním z členských států, aby se stal referenčním státem (RMS), který vypracuje hodnotící zprávu v anglickém jazyce (Assessment Report, AR). Předpokladem procedury vzájemného uznávání je, aby složení přípravku a ostatní údaje v celé registrační dokumentaci byly identické s údaji předloženými v RMS.

Pokud je žádost založena na **dobře zavedeném léčebném použití** (well established use, WEU), je možno za splnění podmínek, které uvádí pro takový postup Sdělení Komise z roku 1998 (Commission Communication C 98/2016 of 16 July 1998 – OJ EC, C 229/03, 22 July 98) žádat o národní registraci, i když je medicínální plyn zaregistrován ve více členských státech.

### **Požadavky na dokumentaci předkládanou se žádostí o registraci medicínálních plynů**

**Úplná a samostatná žádost**, která je doložena dokumentací v celém rozsahu požadavků podle § 26 odst. 5 zákona a příloh č. 1 až 5 vyhlášky (článek 8 směrnice 2001/83/ES), se použije v případě nových indikací ve Společenství nebo indikací, jež nejsou dostatečně doloženy literaturou. Žádost musí obsahovat dostatečná data farmaceutická i data z neklinických a klinických studií, neklinická data lze založit na datech literárních (tzv. „mixed data“ žádost). Samostatnou žádostí je i **žádost o registraci přípravku založená na dobře zavedeném léčebném použití** léčivých látek v přípravku obsažených podle § 27 odst. 7, tzv. "literární žádost" (článek 10a směrnice 2001/83/ES).

Požadavky na dokumentaci předkládanou se žádostí o registraci medicínálních plynů stanoví vyhláška. V Příloze č.1 jsou stanoveny požadavky na **Obsah a členění úplné registrační dokumentace (RD) v případě humánního přípravku**. Zde uvádíme jen některá doporučení vztahující se na medicínální plyny bez ohledu na typ procedury nebo žádosti. Dokumentace obsahující podrobné vědecké informace, jak je uvedeno v jednotlivých kapitolách vyhlášky týkajících se humánních léčivých přípravků, se předkládá ve formátu Společného technického dokumentu formou 5 modulů (Common Technical Dokument, CTD – viz pokyn pro žadatele o registraci léčivých přípravků v členských státech Evropské unie - Notice to Applicants for Marketing Authorisations for Medicinal Products in the European Union, Volume 2B, Presentation and format of the dossier, CTD a Příloha č.1 vyhlášky).

## **Modul 1 - Administrativní informace**

### **1.2. Formulář žádosti**

#### **Název přípravku**

Požadavky na název přípravku upřesňuje pokyn SÚKL REG-29 (případně jeho revidovaná verze). Jméno plynu nebo smyšlený název se doplní slovem „medicínální“ (před nebo za jméno), případně silou (koncentrace) a fyzikální formou, pokud přípravek existuje ve více silách nebo fyzikálních formách.

---

d) kontroly počtů,  
a který nedosahuje své hlavní zamýšlené funkce v lidském organismu nebo na jeho povrchu farmakologickým nebo imunologickým účinkem nebo ovlivněním metabolismu, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena.

#### Léčivá látka:

Musí být jasně odlišena/y léčivá látka/léčivé látky od pomocných látek (v některých případech může být léčivá látka smíchána s nosičem, jenž nemá v dané indikaci žádný účinek). Síla přípravku by měla být uvedena přednostně v objemových procentech.

#### Léková forma:

V souladu s pokyny SÚKL UST-17-Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů a UST-22-Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů - doplněk (případně v jejich revidovaných verzích) a Lékopisy Ph.Eur./ČL je název lékové formy plyn k inhalaci (inh. gas.).

#### Držitel rozhodnutí o registraci:

Je právnická nebo fyzická osoba zodpovědná za uvedení přípravku na trh v ČR.

#### ATC kódy:

Např.: oxid dusný („rajský plyn“): N2O1A X13

Medicínální plyny obecně: VO3A N

#### Způsob podání:

Inhalační podání

#### Obal, ventil:

Viz pokyn EMEA. Typ obalu a ventilu je dán příslušnou ČSN normou.

#### Způsob výdeje:

Výdej registrovaných medicínálních plynů je vázán na lékařský předpis.

#### Výrobce/i:

- ✓ Všichni výrobci podílející se na výrobě musí být uvedeni spolu s jejich funkcí ve výrobním řetězci.
- ✓ Všichni výrobci musí mít příslušná povolení k výrobě a kopie těchto povolení musí být zařazena v části Modul 1.2. registrační dokumentace. Požadavky správné výrobní praxe jsou uvedeny v pokynu SÚKL VYR-32-Pokyny pro SVP – doplněk 6: Výroba plynů pro medicínální účely, 12/2003 (*Annex 6 of the EU Guide to Good Manufacturing Practice, ENTR/6109/00*).
- ✓ Pokud není výrobce léčivé látky výrobcem konečného přípravku, lze použít postup předkládání základního dokumentu o léčivé látce podle pokynu SÚKL REG-79-Základní dokument o léčivé látce (případně jeho revidované verze) (*viz též pokyn CPMP/QWP/227/02, Rev. 01, EMEA/CVMP/134/02, Rev. 01 „Guideline on Active Substance Master File Procedure“, známý jako European Drug Master File (EDMF) Procedure, 04/2005*).

#### **1.3.1 – Souhrn údajů o přípravku (SPC)**

- Obsah a členění SPC je uvedeno v příloze č. 3 k vyhlášce, požadavky na údaje uváděné v SPC jsou v pokynu Guideline on Summary of Product Characteristic (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005.pdf>)

#### Název:

Pokud je přípravek registrován ve více silách, musí být síla (přednostně v objemových procentech, % V/V) součástí názvu (viz 1.2. Formulář žádosti).

#### Složení:

Uvede se v objemových procentech, % V/V.

#### Léková forma:

Plyn k inhalaci

#### Indikace:

Musí být jasně popsáno navržené použití (pro které nemoci nebo fyziologické funkce) a zda se použití týká léčby a/nebo prevence nebo určení diagnózy. Např. indikace pro kyslík: „domácí použití nebo použití ambulantním personálem“ není dostatečný popis indikace. Přijatelný je popis: „léčba hypoxie při plicním emfyzému či astma v klinické praxi i domácí péči“.

Některé přípravky mohou mít více než jedno použití. Je dokonce možné, že zatímco v jednom případě je plyn léčivou látkou, v jiném je látkou pomocnou (např.: hypoxie/nosič pro anestetikum).

Je důležité uvádět pouze indikace, které jsou v souladu se současnými vědeckými poznatky, ne indikace zastaralé.

#### Dávkování a způsob podání:

Dávkování by mělo být určováno podle aktuálního klinického stavu pacienta a v rozpětí, při kterém může být přípravek použit, aby byl dosažen nejlepší profil bezpečnosti a účinnosti. Objem plynu nebo směsi plynu inhalovaný pacientem za jednotku času musí být uveden spolu s jeho složením. Také musí být uvedena doba podání.

Způsob podání za použití inhalačního zařízení má být popsán srozumitelně a jednoznačně. Tedy nestačí pouze uvést podání za použití „jakéhosi inhalátoru“, mají být doplněny podrobnější informace týkající se daného inhalačního zařízení (hlavní typy zdravotnických prostředků vhodných pro podání přípravku). Návod musí popisovat způsob použití ventilu a správný způsob podání přípravku.

#### Kontraindikace:

Musí zde být uvedeny podmínky (lékařské i fyzikální), za kterých je přípravek pro pacienta nebezpečný (absolutní kontraindikace). Případy, kdy je třeba podávat přípravek za určitých podmínek se uvedou v části Zvláštní upozornění a opatření pro použití. Zde je třeba uvést i podmínky, za kterých by neměl být přípravek používán vzhledem k okolí (např. riziko požáru).

#### Nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinky je třeba uvést podle požadavků v příloze č.3 k vyhlášce.

#### Farmakodynamické vlastnosti:

Informace v této části SPC se musí týkat farmakodynamických a (pato)fyziologických vlastností daného plynu v navrhovaných indikacích. Předložené odkazy musí zohledňovat, zda jsou zavedené fyziologické poznatky postačující k vysvětlení farmakodynamického efektu přípravku. Nepatří sem výčet fyzikálních vlastností a obecná prohlášení typu „kyslík je pro dýchání nezbytný“.

#### Farmakokinetické vlastnosti:

I pokud jsou absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace daného plynu fyziologické, uvedou se v této části SPC. Prohlášení typu „nejsou vhodné informace, nejsou upotřebitelné informace“ nejsou dostačující.

#### Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku:

Zde je třeba zmínit pouze klinicky relevantní data. Pokud taková data nejsou dostupná, lze použít prohlášení „Nejsou žádné závažné údaje“.

#### Inkompatibility:

Zvláštní pozornost by měla být věnována korozi rozvodného zařízení atd. Možnost vzniku výbušných směsí s jinými plyny nebo parami musí být uvedena.

#### Zvláštní opatření pro uchovávání:

Tento odstavec zahrnuje způsob zacházení, skladování a přepravy kontejnerů (tlakových lahví).

#### Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci):

Je třeba uvést všechny důležité aspekty týkající se vhodného a bezpečného zacházení s daným přípravkem, což zahrnuje charakteristiku, standardizaci a barevné kódování spojení ventilů a bezpečnostní instrukce. Měla by být také jasně popsána rizika pro obsluhující personál a příslušná pravidla bezpečnosti.

### **1.3.2 – Text na obalu**

Požadavky na údaje na obalu jsou uvedeny v příloze č. 5 k vyhlášce a v pokynu SÚKL REG-57 (případně jeho revidované verzi).

### **1.3.3 – Příbalová informace (PIL)**

Požadavky na obsah a členění PIL jsou uvedeny v příloze č. 4 k vyhlášce.

Příklad současného SPC a PIL pro medicijní plyn lze nalézt v Evropské veřejné hodnotící zprávě (European Public Assessment Report, EPAR) pro INOmax 400 ppm mol/mol, inhalation gas (Nitric oxide 400 ppm mol/mol), kterou lze nalézt na webových stránkách European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> pod *Human medicines, List of authorised products* nebo na webových stránkách ústavu v databázi registrovaných léčiv, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Údaje v textech (SPC, PIL a obal) se řídí QRD šablonami zveřejněnými na <http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm>

### **Modul 2 – Souhrny**

Cílem tohoto modulu je shrnout chemické, farmaceutické a biologické údaje, neklinické a klinické údaje předložené v modulech 3, 4 a 5 a poskytnout zprávy a přehledy sestavené odborníky podle § 26 odst. 6 a § 27 odst. 12 zákona ke každé ze tří hlavních částí dokumentace, tedy k modulům 3, 4 a 5.

V případě literární žádosti o registraci založené na dobře zavedeném léčebném použití přípravku (WEU) poskytnou odborníci ve svých zprávách kritické zhodnocení žádosti o registraci. Posoudí údaje o přípravku z pohledu současných vědeckých poznatků. Zváží, zda jsou předložené literární údaje (vědecké informace) dostačující pokud nejsou některé údaje k dispozici a doloží, že použití přípravku je v souladu se současnými standardy (postupy) a že léčba a metody nejsou zastaralé.

### **Modul 3 – Chemická, farmaceutická a biologická dokumentace**

Viz pokyn EMEA.

### **Modul 4 – Neklinická data**

Tato část může obsahovat literární údaje. Pro plyny, které se používají v lékařské praxi řadu let, je klinická zkušenost prvořadým hlediskem při posuzování účinnosti a bezpečnosti. Pokud nejsou k dispozici žádná data z toxikologických studií na zvířatech, lze předložit údaje získané u lidí exponovaných v pracovním procesu.

### **Modul 5 – Klinické a farmakologické údaje**

Pokud bude prokazováno WEU daného přípravku, může tento modul obsahovat literární údaje. Literární odkazy musí dostatečně doložit informace udávané v SPC. Požadované indikace musí odrážet poznatky současné lékařské praxe.

### **Přehled legislativy a pokynů**

Legislativa a předpisy ČR

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků, která zapracovává příslušné předpisy Evropských společenství a upravuje registraci léčivých přípravků, její změny, prodloužení, převod registrace, převzetí registrace, vydávání povolení pro souběžný dovoz, předkládání a navrhování specifických léčebných programů s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků, způsob oznamování a vyhodnocování nežádoucích účinků léčivého přípravku, včetně náležitostí periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, a způsob a rozsah oznámení o předepsání nebo použití neregistrovaného léčivého přípravku, náležitosti zpráv podávaných osobou odpovědnou za farmakovigilanci, způsob podání informace o neintervenční studii v České republice a o jejím ukončení, bližší podmínky uchovávání dokumentace včetně rozsahu, a dále stanoví pravidla pro stanovení rozsahu poskytovaných informací z farmakovigilančního systému.
- Vyhláška č. 229/2008 Sb. o výrobě a distribuci léčiv
- Pokyn SÚKL VYR-32 - Pokyny pro správnou výrobní praxi (případně jeho revidované verze) – doplněk 6 Výroba plynů pro medicínální účely (*Annex 6 of the EU Guide to Good Manufacturing Practice*)
- Pokyn SÚKL UST-17 - Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů (případně jeho revidovaná verze)
- Pokyn SÚKL UST-22 - Standardní názvy lékových forem, způsobů podání a obalů - doplněk (případně jeho revidovaná verze)
- Pokyn SÚKL UST-30, verze1 - Základní principy rozlišování humánních léčivých přípravků od jiných výrobků
- Pokyn SÚKL REG-29 - Názvy léčivých přípravků (případně jeho revidovaná verze)
- Pokyn SÚKL REG-57 - Požadavky na informace uváděné na obalech hromadně vyráběných léčivých prostředků (případně jeho revidovaná verze)
- Pokyn SÚKL REG-70 - Žádost o registraci léčivého přípravku (případně jeho revidovaná verze)

- Pokyn SÚKL REG-77 - Změna registrace léčivého přípravku – žádost (případně jeho revidovaná verze) nebo relevantní žádost, zveřejněná na EUDRALEX, Volume 2 - Pharmaceuticals Legislation: Notice to Applicants
- Pokyn SÚKL REG-79 - Základní dokument o léčivé látce (Active Substance Master File) (případně jeho revidovaná verze)

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union  
[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm)

- Volume 1 - Pharmaceutical legislation, Medicinal Products for Human Use, Consolidated Directive 2001/83/EC,
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 2A - Notice to Applicants, Procedures for Marketing Authorisation,
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 2B - Notice to Applicants, Common Technical Document (CTD),
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 2C - Notice to Applicants, Regulatory Guidelines,
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 – Good Manufacturing Practice,
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 3 – Guidelines, Medicinal Products for Human Use,
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 – Good Manufacturing Practice –Annex 6 of the EU Guide to Good Manufacturing Practice, ENTR/6109/00 Manufacture of Medicinal Gases,
- Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, March 2004,
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9 – Pharmacovigilance  
 EMEA Guidelines <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/quality.htm>
- Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation, CPMP/QWP/1719/00,
- Guideline on Active Substance Master File, EMEA/CVMP/134/02, CPMP/QWP/227/02

Informace o lékové legislativě i aktualizaci pokynů SÚKL lze nalézt na adrese [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Průběžně je třeba sledovat i vývoj nových pokynů Evropské komise, EMEA na výše uvedených adresách a CMD (Co-ordination Group for DCP a MRP) na adrese <http://www.hma.eu/cmdh.html>.