

The aim of this article is to present the rules which should be followed in case of the lack of a veterinary medicinal product available for a particular animal species (off-label use of drugs). In such situation the Regulation of the Minister of Health of 27 November 2008 is applied, referring to procedures of using medicinal products in the absence of an authorized veterinary product for a given species. However, in case of animals whose tissues or products can be used for consumption, some additional aspects, contained in other regulations, must be taken under consideration.

Keywords: extra-label use of medicinal products, veterinary medicine, legislation.

Celem tego artykułu jest zaprezentowanie zasad, którymi należy się kierować w przypadku braku dostępnego dla danego gatunku zwierząt weterynaryjnego produktu leczniczego. W takiej sytuacji znajduje zastosowanie rozporządzenie ministra zdrowia z 27 listopada 2008 r. w sprawie sposobu postępowania przy stosowaniu produktów leczniczych, w sytuacji gdy brak jest odpowiedniego produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego dla danego gatunku zwierząt. Jednakże, szczególnie w przypadku zwierząt, z których tkanki lub produkty mogą zostać przeznaczone do spożycia przez ludzi, należy wziąć pod uwagę kilka kwestii, których treść stanowią inne akty prawne.

Prawne aspekty stosowania produktów leczniczych u zwierząt poza wskazaniami rejestracyjnymi

Paulina Dębiec

z Wojewódzkiego Inspektoratu Weterynarii z siedzibą w Krośnie

Każdy produkt leczniczy przeznaczony do stosowania u zwierząt (produkt leczniczy weterynaryjny), który jest dopuszczony do obrotu, ma ustalone odpowiednie wskazania odnośnie do stosowania. Dotyczą one gatunku zwierząt, u których dany produkt leczniczy może być stosowany, wskazania terapeutycznego, dawki i drogi podania oraz okresu karencji, gdy tkanki pozyskane od zwierzęcia, dla którego lek jest przeznaczony, mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi. Zasady stosowania produktów leczniczych, między innymi w weterynarii, reguluje ustawa Prawo farmaceutyczne (1). Produkt leczniczy może być zastosowany u zwierzęcia zgodnie z jego specyfikacją rejestracyjną, co podyktowane jest faktem, że produkt leczniczy weterynaryjny w fazie rozwoju zostaje przebadany pod kątem parametrów uwzględnionych w charakterystyce produktu i w tym obszarze producent zapewnia jego skuteczność. Nietrudno jednak wyobrazić sobie sytuację, gdy dla danego gatunku zwierzęcia nie ma dostępnego zarejestrowanego konkretnego leku, np. dla gatunków mniej rozpowszechnionych

niż chociażby psy czy konie. Nie każda substancja lecznicza jest dostępna w postaci odpowiedniego produktu leczniczego weterynaryjnego. Postępowanie w takiej sytuacji jest z góry określone prawnie.

Kaskada – zasady ogólne

Jak wspomniano poprzednio, zasady zostały zawarte w rozporządzeniu ministra zdrowia z 27 listopada 2008 r. w sprawie sposobu postępowania przy stosowaniu produktów leczniczych, w sytuacji gdy brak jest odpowiedniego produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego dla danego gatunku zwierząt (2) i zostały określone mianem „kaskady” (**ryc. 1**):

- 1) W pierwszej kolejności w przypadku braku produktu leczniczego weterynaryjnego dla danego gatunku zwierzęcia możliwe jest zastosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu z przeznaczeniem dla innego gatunku lub tego samego gatunku z innym wskazaniem do stosowania.
- 2) Jeżeli takiego produktu nie ma, kolejnym dopuszczalnym krokiem jest

zastosowanie produktu leczniczego zarejestrowanego do stosowania u ludzi lub produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu w innym państwie członkowskim UE lub EFTA, do stosowania u tego samego gatunku zwierząt lub innego gatunku zwierząt, od którego pochodzące tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi (gdy takie postępowanie dotyczy właśnie tych gatunków zwierząt), z tym samym wskazaniem lub innym wskazaniem do stosowania. EFTA, czyli Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu, tworzą: Islandia, Liechtenstein, Norwegia i Szwajcaria (3).

3) Ostatnią możliwością, w przypadku braku możliwości wykorzystania poprzednich, jest zastosowanie produktu leczniczego, który jest lekiem recepturowym.

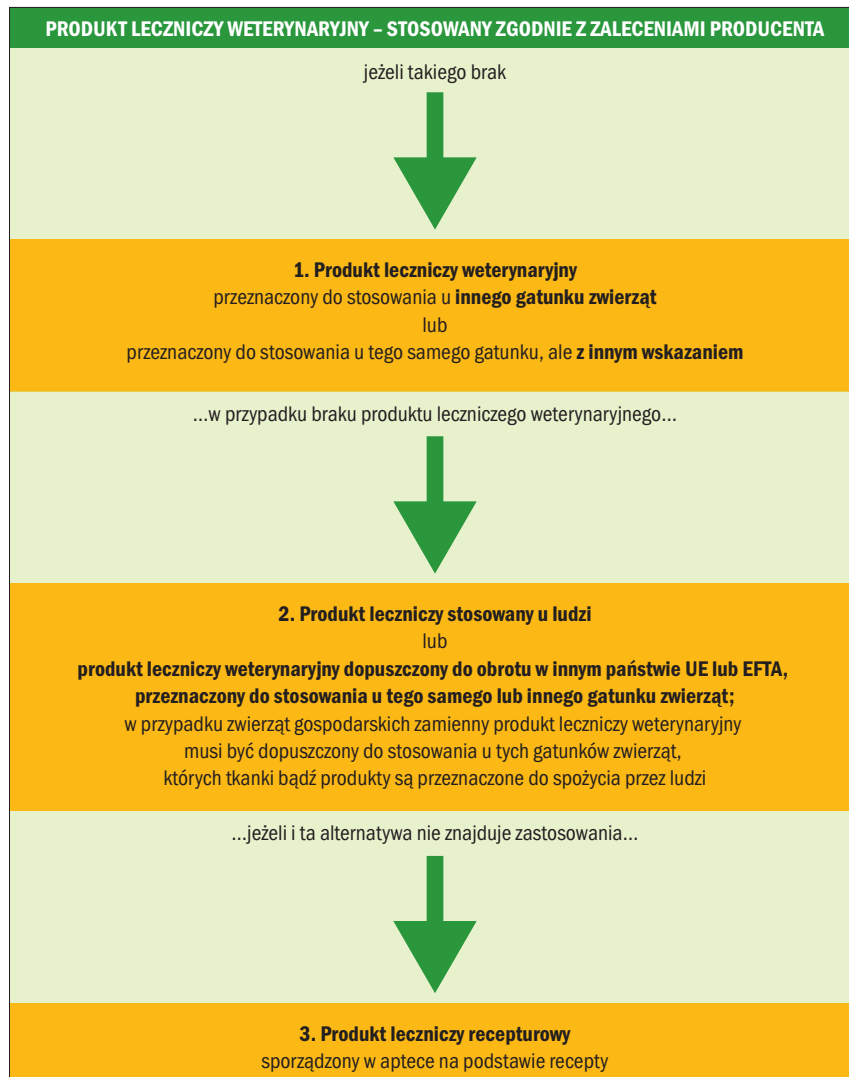
Określenie powyższych punktów mianem „kaskady” nie jest bezpodstawne. Z kolejnych punktów można skorzystać jedynie wtedy, gdy jest to niemożliwe w przypadku opcji wymienionej w poprzednim punkcie (5).

Zapis powyższej kaskady jest wynikiem implementacji do prawodawstwa polskiego dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, a dokładnie jej art. 10 pkt 1 i art. 11 pkt 1 (5).

Godne podkreślenia jest to, że każda decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniem rejestracyjnym jest decyzją lekarza weterynarii, podejmowaną na własną odpowiedzialność, po indywidualnym rozpatrzeniu danego przypadku, w celu uniknięcia niemożliwego do zaakceptowania cierpienia zwierząt. Lekarz weterynarii może dany produkt leczniczy zastosować osobiście lub na własną odpowiedzialność umożliwić zastosowanie przez posiadacza zwierzęcia (2).

Kaskada u zwierząt gospodarskich

Kwestia wyboru zastępczego produktu leczniczego w przypadku zwierząt towarzyszących (od których tkanki lub produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi) wydaje się być dosyć prosta – nie ma obostrzeń, na które należy zwrócić uwagę w przypadku zwierząt gospodarskich, czyli takich, od których tkanki lub produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi. Tutaj sprawa jest nieco bardziej złożona. Aby produkt leczniczy mógł być zastosowany u gatunków zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi, jego substancja czynna musi znajdować się w tabeli 1, zamieszczonej w załączniku do rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010 z 22 grudnia 2009 r. w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.



Ryc. 1. Kaskadowe zasady stosowania produktów leczniczych u zwierząt

W tekście obecnie obowiązującego rozporządzenia ministra zdrowia (2) widnieje zapis, że aby produkt leczniczy mógł być zastosowany u zwierzęcia gospodarskiego, jego substancja czynna musi znaleźć się w odpowiednim załączniku do rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z 26 czerwca 1990 r. ustanawiającego wspólnotową procedurę dla określenia maksymalnego limitu pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.

Na pierwszy rzut oka zapis we wcześniejszym akapicie dotyczący rozporządzenia 37/2010 w kontekście zapisów w rozporządzeniu ministra zdrowia może wydawać się nieprecyzyjny. Jednak zgodnie z art. 29 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z 6 maja 2009 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylającego rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniającego dyrektywę 2001/81/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr

726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady, każde odniesienie do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 należy traktować jak odniesienie do rozporządzenia (WE) nr 470/2009 lub rozporządzenia (UE) nr 37/2010 (6).

Aby upewnić się, że dany lek można zastosować u leczonego zwierzęcia gospodarskiego, należy sprawdzić, czy substancja czynna wchodząca w jego skład znajduje się w tabeli 1 załącznika do rozporządzenia (UE) nr 37/2010 (7).

Okres karencji (2, 5)

Kwestią niezwykle istotną, w związku ze stosowaniem produktów leczniczych u zwierząt gospodarskich, jest określenie okresu karencji. Jeżeli stosujemy produkt leczniczy weterynaryjny przeznaczony do stosowania u gatunku zwierząt, dla którego jest zarejestrowany, informacja o długości okresu karencji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania lub bezpośrednio na opakowaniu. W przypadku zastosowania produktu leczniczego zgodnie z kaskadą, nie możemy liczyć na wskazówki producenta. Tutaj z pomocą

przychodzi § 3 rozporządzenia ministra zdrowia, w którym zawarte zostały **minimalne długości okresów karencji**:

- 7 dni dla mleka i jaj;
- 28 dni w przypadku tkanek jadalnych pochodzących od ptaków lub ssaków;
- w przypadku tkanek pochodzących od ryb okres ten, liczony w dniach, wynika z ilorazu liczby 500 i temperatury wody stawu hodowlanego (wyrażonej w stopniach Celsjusza), w którym przebywają leczone ryby.

Dokumentowanie stosowania kaskady

Stosując produkty lecznicze poza wskazaniami rejestracyjnymi, lekarz weterynarii zobowiązany jest zamieścić odpowiednią informację na ten temat w dokumencie lekarsko-weterynaryjnej dotyczącej leczenia zwierzęcia (2).

Kaskada u zwierząt z rodziny koniowatych

Oprócz opisanych poprzednio procedur odnośnie do możliwości stosowania produktów leczniczych, gdy brak jest odpowiedniego produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu dla danego gatunku zwierząt, w przypadku zwierząt z rodziny koniowatych istnieje jeszcze jedna możliwość. Jeżeli żaden lek, który mógłby być wykorzystany w ramach kaskady, nie da zadowalających wyników terapii, wówczas można zastosować produkt leczniczy zawierający substancję czynną, która znajduje się w załączniku do rozporządzenia Komisji (WE) nr 1950/2006. Substancje te, nazwane niezbędnymi do leczenia zwierząt z rodziny koniowatych, mogą być stosowane w stanach chorobowych, które również są określone w załączniku. Po zastosowaniu takiego preparatu okres karencji wynosi **6 miesięcy** (8).

Konie, które nie podlegają ubojowi z przeznaczeniem do spożycia przez ludzi, podlegają kaskadzie właściwej dla zwierząt

Tabela 1. Substancje farmakologicznie czynne, których stosowanie u zwierząt gospodarskich, jest zakazane

SUBSTANCJE ZAKAZANE (7)	
1	<i>Aristolochia</i> spp. oraz jej przetwory
2	Chloramfenikol
3	Chloroform
4	Chloropromazyna
5	Dapson
6	Dimetridazol
7	Kolchicina
8	Metronidazol
9	Nitrofurany (z furazolidonem)
10	Ronidazol

towarzyszących (2). Aby można było uznać, że leczony koń nie będzie poddany ubojowi, a tkanki nie zostaną przeznaczone do spożycia przez ludzi, odpowiednia adnotacja na ten temat musi znaleźć się w części II sekcji IX dokumentu identyfikacyjnego. Zapisy dotyczące zasad identyfikacji koniowatych zawarte są w ustawie z 2 kwietnia 2004 r. o systemie identyfikacji i rejestracji zwierząt (9) oraz w rozporządzeniu Komisji 504/2008 z 6 czerwca 2008 r. (10).

Odniesienia do zapisów decyzji Komisji 93/623/EWG oraz decyzji Komisji 200/68/WE, znajdujące się w § 6 rozporządzenia ministra zdrowia (2), zgodnie z treścią artykułu 25 rozporządzenia Komisji (WE) nr 504/2008 (10), są rozumiane jako odniesienia do tego ostatniego.

Rozporządzenie (UE) nr 37/2010 (7)

W załączniku do tego rozporządzenia substancje farmakologicznie czynne zostały sklasyfikowane w dwóch tabelach:

1. Substancje dozwolone.
2. Substancje zakazane.

Tabela 1 tego rozporządzenia zawiera alfabetyczny spis substancji farmakologicznych, które mogą być stosowane u gatunków zwierząt, od których tkanki lub produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi. Oprócz informacji na temat samej nazwy substancji znajdują się tam również wiadomości dotyczące pozostałości znacznikowych (ich nazwy), gatunków zwierząt, których dotyczą parametry, wartości maksymalnych limitów pozostałości (maximum residue limits – MRL) oraz tkanek, dla których zostały wyznaczone. Ponadto umieszczono dodatkowe informacje na temat ograniczonych możliwości stosowania danej substancji, np. w przypadku tych, które nie mogą być stosowane u zwierząt, których mleko lub jaja są przeznaczone do spożycia przez ludzi. W tabeli zostały również uwzględnione substancje, dla których MRL nie jest wymagany.

Substancje zakazane

Istnieje lista substancji, których stosowanie u gatunków zwierząt, których tkanki bądź produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi, jest zakazane. Stanowi ona treść tabeli 2 załącznika do rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010 (7). Są to substancje, co do których nie ma wystarczających danych pozwalających określić bezpieczne dla ludzi maksymalne limity pozostałości (MRL) bądź dostępne informacje wskazują, że ich pozostałości w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia konsumentów. Często substancje te wykazują działanie mutagenne, karcynogenne lub teratogenne. Nazwy substancji, których stosowanie

u zwierząt gospodarskich jest **niedozwolone** zostały zaprezentowane w **tabeli 1**.

Dane dotyczące poszczególnych substancji zostały zebrane i ocenione przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (CVMP) i to one pozwoliły na zakwalifikowanie substancji do grupy zakazanych. Informacje te sformułowane zostały w postaci sprawozdań European Public MRL Assessment Report (EPMAR) dostępnych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA; 11).

Podsumowanie

Informacje zawarte w tym artykule pozwalają na stwierdzenie, że prawidłowe stosowanie produktów leczniczych u zwierząt wymaga nie tylko dogłębnej wiedzy na temat farmakologii, ale także umiejętnego poruszania się w kwestiach dotyczących prawnych uwarunkowań tego postępowania. Całościowy obraz tematu stosowania produktów leczniczych u zwierząt, w sytuacji gdy brak jest produktu leczniczego weterynaryjnego zarejestrowanego do stosowania u danego gatunku, jest wynikiem zapisów zawartych w kilku aktach prawnych, zarówno polskich, jak i europejskich.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne. *Dz.U.* z 2008 r. nr 45, poz. 271, j. t. ze zm.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2008 roku, w sprawie sposobu postępowania przy stosowaniu produktów leczniczych, w sytuacji gdy brak jest odpowiedniego produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego dla danego gatunku zwierząt. *Dz.U.* nr 217, poz. 1388.
3. <http://www.cie.gov.pl/W/W/quest.nsf/DocByWykazZmian/F284C10A1B0B597CC1256E860027DE54?open>
4. <http://www.urpl.gov.pl/kaskada-plw>
5. Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 roku, w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych. *Dz.U. UE* L 311 z 28.11.2001, s. 1, ze zm.
6. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 roku, ustanawiające wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniające dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. *Dz.U. UE* L 152 z 16.06.2009, s. 11.
7. Rozporządzenie Komisji (UE) nr 37/2010 z dnia 22 grudnia 2009 roku, w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach pochodzenia zwierzęcego. *Dz.U. UE* L 15 z 20.01.2010, s. 1, ze zm.
8. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1950/2006 z dnia 13 grudnia 2006 roku, ustanawiające zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, wykaz substancji niezbędnych do leczenia zwierząt z rodziny koniowatych. *Dz.U. UE* L 367 z 22.12.2006, s. 33, ze zm.
9. Ustawa z dnia 2 kwietnia 2004 roku o systemie identyfikacji i rejestracji zwierząt. *Dz.U.* z 2008 r. nr 204, poz. 1281, j. t. ze zm.
10. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 504/2008 z dnia 6 czerwca 2008 roku wykonujące dyrektywę Rady 90/426/EWG i 90/427/EWG w odniesieniu do metod identyfikacji koniowatych. *Dz.U. UE* L 149 z 7.06.2008 r., s. 3, ze zm.
11. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/vet_mrl_search.jsp&mid=WC0b01ac-058008d7ad

Lek. wet. Paulina Dębiec, e-mail: paulina.debiec@wp.pl