

Mogućnost primjene neodobrenih veterinarsko-medicinskih proizvoda (*off-label use*)

S. Terzić*, M. Andrišić, I. Žarković, A. Vujnović, E. Perak Junaković, K. Vretenar Špigelski, S. Sinković, M. Pehneć, D. Fajdić i K. Šandor



Sažetak

Unatoč brojnim odobrenim veterinarsko-medicinskim proizvodima (VMP) u Republici Hrvatskoj povremeno se javlja potreba za određenim VMP-ima među kojima su posebice oni za pse, mačke, ali i konje. Ulaskom RH u Europsku uniju (EU) dostupnost VMP-a se bitno poboljšala, ali još uvijek postoje i situacije kada se poseže za neodobrenim lijekovima. Osim njihova nedostatka na tržištu, postoje i drugi razlozi uporabe neodobrenih VMP-a; kao primjerice cijena zamjenskih lijekova, očekivanja veće učinkovitosti ili kvalitete humanih lijekova i sl. Europsko i nacionalno zakonodavstvo predvidjelo je nekoliko mogućnosti primjene neodobrenog VMP-a u svrhu smanjenja patnje životinja, odnosno u svrhu njihova izlječenja. Tako je jedna od mogućnosti primjena VMP-a koji nije odobren u RH nego u nekoj od država članica EU ili izvan EU (treće zemlje), ali pod određenim uvjetima. Druga je mogućnost primjena VMP-a odobrenog u RH, ali za drugu životinjsku vrstu, a treća je mogućnost primjena lijekova za humanu primjenu. U svim navedenim

slučajevima primjena VMP-a koji se primjenjuje vrsti ili kategoriji životinja koje nisu navedene u odobrenju, u količini i na različiti način od odobrene te za indikaciju koja nije navedena u uputi, smatra se primjenom izvan odobrenja (engl. „*off-label use*“ ili „*extra label use*“). U slučaju potrebe primjene neodobrenog VMP-a doktor veterinarske medicine može na osobnu odgovornost, temeljem procjene koristi i rizika, primijeniti neodobreni VMP u skladu s nacionalnim propisima vodeći računa o karenciji u slučaju životinja za hranu. Pri tome je obvezno vođenje evidencije koja mora sadržavati identifikacijske podatke o životinji i vlasniku, sve podatke o primijenjenim lijekovima, uključujući i dozu lijeka te sve provedene postupke (dijagnoza, trajanje liječenja) i karenciju, ako je primjenjiva. S obzirom da lijekovi koji se koriste bez odobrene upute mogu imati i nuspojave, potrebno je i o tome voditi računa, evidentirati ih i prijavljivati nadležnim tijelima.

Ključne riječi: primjena neodobrenih veterinarsko-medicinskih proizvoda, „*off-label use*“

Dr. sc. Svjetlana TERZIĆ*, dr. med. vet., znanstvena savjetnica u trajnom zvanju, docentica, (dopisni autor, e-mail: terzic@veinst.hr), dr. sc. Miroslav ANDRIŠIĆ, dr. med. vet., poslijedoktorand, dr. sc. Irena ŽARKOVIĆ, dr. med. vet., poslijedoktorand, Anja VUJNOVIĆ, dr. med. vet., viša stručna suradnica, Eleonora PERAK JUNAKOVIĆ, mag. chem., asistentica, Katja VRETENAR ŠPIGELSKI, dr. med. vet., stručna suradnica, Sonja SINKOVIĆ, dr. med. vet., stručna suradnica, Mirta PEHNEĆ dr. med. vet., stručna suradnica, Dominika FAJDIĆ, dr. med. vet., stručna suradnica, dr. sc. Ksenija ŠANDOR, dipl. ing. kem., znanstvena suradnica, Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

Uvod

Dostupnost veterinarsko-medicinskih proizvoda (VMP) različita je u državama članicama Europske unije (EU) što u nekim slučajevima otežava rad doktorima veterinarske medicine. S obzirom na način života, životni vijek te neka nasljedna svojstva i bolesti životinja, potreba za određenim VMP-ima sve je veća kako bi se osim liječenja smanjile i patnje životinja. To se posebice odnosi na VMP-e za pse i mačke.

U Republici Hrvatskoj (RH) sve je veći broj odobrenih VMP-a, međutim posljednjih godina raste interes za VMP-ima namijenjenim za liječenje ili prevenciju relativno rjeđih bolesti ili stanja životinja posebice pasa, mačaka i konja, ali i dugih vrsta životinja. U RH je na dan 3. ožujka 2020. godine odobreno 726 VMP-a u nacionalnim postupcima odobravanja, uključujući i VMP-e odobrene u decentraliziranim postupcima (engl. *Decentralised Procedure*, DCP), postupcima međusobnog priznavanja (engl. *Mutual Recognition Procedure*, MRP) i ponovljenim postupcima priznavanja (engl. *Repeat Use Procedure*, RUP). Svi VMP-i odobreni u EU centraliziranim postupkom (engl. *Centralised Procedure*, CP) dostupni su i mogu biti na tržištu RH bez dodatnih zahtjeva za uvoz ili unos.

Međutim, ponuda VMP-a na tržištu ovisi o interesu nositelja odobrenja pojedinih VMP-a što je najčešće povezano s profitom (Whitehead, 2012.). Stoga se nedostatak nekih skupina VMP-a nadomješta primjenom neodobrenih lijekova. Primjerice, dostupan je samo jedan centralizirano odobren inzulinski proizvod za životinje, a na tržištu su slabo zastupljeni antiepileptici, analgetici i citostatici za životinje, iako ih je nekoliko odobreno centraliziranim postupkom. Općenito, u veterinarskoj medicini malo je odobrenih seruma i drugih VMP-a derivata krvi. Za razliku

od nekih drugih tržišta, u RH je relativno mali broj odobrenih VMP-a za liječenje bolesti očiju i ušiju u životinja kao i proizvoda za konje. Između ostalog, na našem tržištu nema niti jedan nacionalno odobren VMP biljnog podrijetla kao ni homeopatski VMP. Kodeks veterinarske struke u članku V navodi: "Veterinar treba od gotovih lijekova, propisivati samo službeno registrirane lijekove te ih upotrebljavati u najpovoljnijem i najdjelotvornijem obliku i dozi" (Anonymous, 1999.). Međutim, ponekad su doktori veterinarske medicine prisiljeni koristiti neodobrene lijekove kako bi smanjili patnju životinje. To se smatra primjenom lijeka izvan odobrene upute, a to znači da za taj lijek nisu provedena istraživanja neškodljivosti i učinkovitosti za vrstu ili kategoriju životinje kojoj se lijek primjenjuje, za indikaciju, dozu i način primjene te da nije poznata karenacija za životinje za hranu kao ni moguće nuspojave. Takva primjena smatra se primjenom izvan upute (engl. „*off-label use*“ ili „*extra label use*“).

Svrha ovog rada je skrenuti pozornost doktorima veterinarske medicine na pravilnu, etičnu i opravdanu primjenu neodobrenog lijeka kao i moguće opasnosti prilikom njegove primjene ne ulazeći pri tome u neodgovornu, nepotrebnu ili nelegalnu primjenu neodobrenih lijekova.

Rasprava

Kako bi se smanjila patnja životinje, europsko i nacionalno zakonodavstvo predvidjelo je nekoliko mogućnosti primjene neodobrenog VMP-a u slučaju nedostatka odobrenih VMP-a, posebice u slučaju nedostatka takvih VMP-a na malim tržištima.

Primjena lijekova izvan odobrenja definirana je člankom 1 (16) Direktive

2001/82/EZ kao primjena VMP-a koja nije u skladu sa sažetkom opisa svojstava, uključujući pogrešnu i ozbiljnu zlouporabu proizvoda.

Direktivom 2001/82/EZ članak 10 stavak 1 točke a, b i c opisano je u kojim se slučajevima smije primijeniti neodobreni VMP i pod kojim uvjetima (Anonymous, 2001.a). Tako se VMP odobren za druge vrste životinja ili druga stanja može primijeniti u iznimnim slučajevima jednoj životinji ili manjem broju životinja na istom gospodarstvu. Direktivom je dopušteno i liječenje životinja lijekom odobrenim za primjenu ljudima u istoj članici, ali samo u iznimnim situacijama i u skladu s propisima koji se odnose na lijekove za humanu primjenu (primjerice Direktiva 2001/83/EZ) (Anonymous, 2001.b). Ako ne postoji niti jedan VMP iz prethodne dvije kategorije, za liječenje se može koristiti proizvod koji je, u skladu s nacionalnim zakonodavstvom, pripremila ovlaštena osoba. Stavkom 2 ovog članka regulirana je primjena neodobrenih VMP-a u slučaju njihove primjene za liječenje životinja za hranu uz obvezno propisivanje najkraćeg razdoblja karencije. U tom slučaju zbog zaštite zdravlja ljudi smiju se koristiti samo tvari u skladu s Uredbom EZ 470/2009 i drugim važećim europskim i nacionalnim propisima koji se na to odnose (Anonymous, 2009.). Najkraće obvezne karencije nakon primjene neodobrenog VMP-a prema članku 10 Direktive datiraju još iz 2001. godine i s obzirom na nove metode određivanja farmakološki djelatnih tvari i druge znanstvene spoznaje ove se karencije mogu smatrati samo orijentacijskima. Zbog toga su doktori veterinarske medicine prilikom primjene lijekova za koje nije službeno određena karencija u vrlo delikatnom položaju jer su odgovorni za moguće ostatke farmakološki djelatnih tvari u namirnicama dobivenim od tako liječenih životinja. Trenutačno važeća Direktiva predviđa da najmanja karencija

nakon primjene neodobrenog VMP-a bude 7 dana za jaja, 7 dana za mlijeko, 28 dana za meso peradi i sisavaca, uključujući masno tkivo i iznutrice i 500 stupanj dana za ribu.

U slučajevima primjene neodobrenog VMP-a doktor veterinarske medicine može na osobnu odgovornost, temeljem procjene koristi i rizika primijeniti neodobreni VMP te je obavezan o tome voditi evidenciju koja mora biti dostupna veterinarskoj inspekciji najmanje tri godine nakon liječenja. Neke članice EU imaju vrlo stroge upute o postupanju prije i nakon primjene neodobrenog lijeka te o načinu vođenja evidencije. Evidencija treba sadržavati sve podatke o vlasniku životinje, podatke o životinji (broj ili oznaka liječene životinje), dijagnozi i kliničkoj pretrazi, komercijalni naziv primijenjenog lijeka, serijski broj lijeka, naziv proizvođača, sastav (djelatne tvari i njihova količina), primijenjenu dozu i način primjene, trajanje liječenja i karenciju u slučaju životinja za hranu.

Primjena neodobrenog lijeka može rezultirati i različitim neželjenim učincima, jer za njih nisu provedena istraživanja neškodljivosti i učinkovitosti kao za odobrene lijekove. Tako nakon njihove primjene postoji opasnost da lijek nije učinkovit za određenu indikaciju u vrste ili kategorije životinje kojoj je primijenjen ili nije učinkovit zbog načina primjene, doze i trajanja liječenja. Nadalje, nepoznat je njegov učinak u gravidnih životinja, životinja u laktaciji ili mladih životinja, a nepoznate su i njihove moguće nuspojave u neodobrenih vrsta životinja. U nekim slučajevima građa i metabolizam razlikuju se između odobrenih ciljnih vrsta u odnosu na vrstu kojoj je lijek primijenjen te je stoga njegova sudbina u organizmu nepoznata, a učinak može izostati ili takav lijek može biti štetan. Upitno je i je li pravilno određena karencija ako se takav lijek primjenjuje životinjama za hranu što može utjecati

na njezinu higijensku ispravnost i prouzročiti javno-zdravstveni problem.

Sukladno dokumentu EMA/CVMP/AWP/237294/2017, propisivanje i primjenu neodobrenih lijekova treba ograničiti samo na pojedinačne slučajeve i ne bi ih se smjelo koristiti za liječenje farmški držanih životinja (npr. peradi ili svinja) i zbog mogućeg utjecaja na okoliš (Anonymous, 2018.).

U liječenju životinja česta je primjena neodobrenih antimikrobnih lijekova zbog čega je povećana opasnost od pojave antimikrobne rezistencije. Za odobreni antimikrobni VMP namijenjen životinjama za hranu određena je najveća dopuštena količina farmakološki djelatnih tvari (engl. *maximum residue limits*, MRL) i karencija. Ovi podaci osiguravaju pravilnu primjenu VMP-a kako bi se spriječila izloženost ljudi ostacima djelatnih tvari u hrani. Stoga je Europska agencija za lijekove (EMA) razmotrila primjenu neodobrenih antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini i o tome 2018. godine objavila dokument (EMA/CVMP/AWP/237294/2017) (Anonymous, 2018.). Međutim, i dalje nije dopušteno antimikrobne lijekove koristiti samo iz praktičnih ili ekonomskih razloga, kao i subdoziranje takvih lijekova ili istovremenu primjenu dva ili više antimikrobna lijeka bez potvrdne dijagnoze. Budući da su neki antimikrobni lijekovi odobreni samo za liječenje infekcija u ljudi, njihovu primjenu životinjama treba izbjegavati zbog opasnosti od rezistencije mikroorganizama. Kako bi se izbjegla pojava rezistencije, važno je uspostaviti sustav informiranja doktora veterinarske medicine o primjeni antimikrobnih lijekova temeljem testova osjetljivosti mikroorganizama (De Briyne i sur., 2013.).

Sigurnost za osobe koje rukuju s lijekom, vlasnike životinja ili osobe koje mogu biti u kontaktu s liječenom životinjom također nije ispitana sukladno zahtjevima postavljenim za odobravanje VMP-a. Tako je nepoznat učinak izlučenih

citostatika za primjenu u humanoj medicini ili njihovih metabolita na okolinu u kojoj boravi životinja liječena takvim lijekom.

Treba naglasiti da je važno i praćenje nuspojava prilikom primjene neodobrenih lijekova te da se u nekim članicama EU potiče njihovo prijavljivanje. Uz to, obvezno je i prijavljivanje u slučaju utjecaja primijenjenog lijeka na okoliš. Prema podacima De Briyne i sur. (2017.) prijava nuspojava nakon primjene neodobrenog lijeka je vrlo različita u članicama i najviše prijava je bilo u Velikoj Britaniji, dok je u RH prijavljeno najmanje.

Uredba (EU) 2019/6 koja stupa na snagu 28. siječnja 2022. upućuje na primjenu samo odobrenih VMP-a čija je kakvoća, neškodljivost i djelotvornost dokazana temeljem rezultata takvih istraživanja (Anonymous, 2019.). Međutim, kada ne postoji odobreni VMP prikladan za liječenje određenih bolesti ili stanja trebalo bi, doktorima veterinarske medicine kao i do sada, dopustiti propisivanje i primjenu drugih proizvoda za životinje, ali u skladu s propisanim strogim pravilima. Odnosno, primjena neodobrenog VMP-a trebala bi biti samo ako je u interesu zdravlja ili dobrobiti životinje i uz obveznu brigu o karenciji u slučaju liječenja životinje za hranu i to samo temeljem procjene doktora veterinarske medicine o odnosu koristi i rizika (Rollin, 2002.). Nadalje, trebalo bi omogućiti i primjenu takvih VMP-a u slučaju suzbijanja bolesti s popisa EU, emergentnih bolesti i, ako to zahtijeva situacija, s obzirom na zdravlje u državi članici (točke 23, 24, 25, 26, 27). Vrlo je važno nacionalnim propisima regulirati paralelni promet VMP-a između članica i nastojati ga učiniti što jednostavnijim (točka 65) kako bi se smanjila nestašica VMP-a i broj primjena izvan odobrene upute. Uredba daje i mogućnost uklanjanja administrativnih i regulatornih prepreka u slučaju priznavanja veterinarskog

recepta na području EU (točka 82) i donosi neke promjene u ovom području. Prema članku 112 ove Uredbe „**ako u državi članici ne postoji odobreni veterinarsko-medicinski proizvod za indikaciju povezanu sa životinjskom vrstom koja se ne koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti dotične životinje....**“ U članku 112 stavak 2 Uredbe predviđena je i mogućnost korištenja VMP-a odobrenih u trećim zemljama za istu indikaciju i istu ciljnu vrstu, osim u slučaju imunoloških VMP-a. Novost je da se kopitarima, u slučaju liječenja neodobrenim VMP-om, u identifikacijsku knjižicu mora navesti da životinja nije namijenjena za hranu.

Nova Uredba daje mogućnosti primjene neodobrenog VMP-a životinjama koje se uzgajaju za hranu opisanu u članku 113. Tako se u stavku 1. ovog članka navodi da „**ako u državi članici ne postoji odobreni veterinarsko-medicinski proizvod za indikaciju povezanu s kopnenom životinjskom vrstom koja se uzgajaj za hranu, nadležni veterinar može na izravnu osobnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, iznimno liječiti dotične životinje....**“ U tom slučaju životinju se može liječiti VMP-om odobrenim i u drugoj članici EU ako je odobren u skladu s ovom Uredbom za istu ciljnu vrstu ili drugu kopnenu životinju koja se uzgaja za hranu, odnosno ako ne postoji takav VMP može se koristiti VMP za istu indikaciju odobren za životinje koje se ne koriste za hranu, lijek za primjenu u humanoj medicini ili onaj primijenjen *ex tempore* u skladu s veterinarskim receptom (članak 113 stavak 1, točka a, b, c, d). Primjena VMP-a odobrenih u trećim zemljama (osim imunoloških VMP-a) moguća je i prema ovom članku stavak 2. Važno je napomenuti da takve VMP-e može primijeniti osobno doktor vete-

rinarske medicine ili može dopustiti da VMP primijeni druga osoba, ali uz njegovu odgovornost, a to se mora regulirati nacionalnim propisima.

Problemi koji mogu nastati primjenom neodobrenih lijekova odnose se jednako na one koji se propisuju na recept i na one koji se izdaju bez recepta. EMA preporučuje izradu propisa ili vodiča za primjenu neodobrenih lijekova na nacionalnoj razini u skladu s potrebama, ali i sa znanstvenim spoznajama. Preporuke su i da farmaceutska industrija razvija VMP-e šireg spektra indikacija, da se istraže dodatni putovi primjene te da se poveća dostupnost VMP-a, tj. potiče se stavljanje na tržište VMP-a bez obzira na veličinu tržišta. Ako se moraju koristiti neodobreni lijekovi, preporuka je da se doktore veterinarske medicine potiče na prijavljivanje nuspojava ili izostanka učinkovitosti takvih proizvoda nadležnim tijelima.

Primjena lijekova bez odobrenja prepoznata je kao potencijalni problem ne samo u veterinarskoj, nego i u humanoj medicini. Prema podacima u studiji koju su proveli Jung i sur. (2014.) navodi se da je čak 21 % lijekova korišteno „*off-label*“. Koliko je ovo pitanje važno pokazuju rezultati istraživanja primjene neodobrenih lijekova za primjenu u humanoj medicini u EU prema skupinama pacijenata i prema njihovoj dobi te istraživanja stanja legislative u pojedinim članicama EU koje je provela Europska komisija u svrhu zaštite zdravlja (Weda i sur., 2017.).

Zaključak

Lijekovi koji se koriste za liječenje životinja, a nisu odobreni za njih, ne smatraju se krivotvorenima niti manje učinkovitim, ali se njihova primjena mora ograničiti samo na situacije kada ne postoji odobreni VMP i samo prema procjeni doktora veterinarske medicine o omjeru koristi i rizika. Važno je istaknuti

da su mogućnosti primjene neodobrenih lijekova opisane u Direktivi samo okvirne te da njihovu primjenu treba obvezno pratiti i o njoj voditi evidenciju. U slučajevima liječenja životinja antimikrobnim tvarima odobrenim za ljude treba procijeniti rizik od razvoja rezistencije i prijenosa rezistentnih mikroorganizama sa životinja na ljude.

Ako postoji odobreni VMP za liječenje životinja treba mu dati prednost i ne bi trebalo koristiti neodobrene lijekove (*off-label use*). Na taj se način štiti zdravlje životinja, ljudi i okoliša, ali i prava farmaceutske industrije koja je uložila izuzetno puno vremena, znanja i sredstava u istraživanja učinkovitosti i neškodljivosti VMP-a do njegova stavljanja na tržište.

Literatura

1. Anon. (1999): Kodeks veterinarske struke. Hrvatska veterinarska komora, Odbor za veterinarsku etiku, Zagreb, 19. 03. 1999.
2. Anon. (2018): Committee for Medicinal Products for Veterinary Use: Reflection paper on off-label use of antimicrobials in veterinary medicine in the European Union, EMA/CVMP/AWP/237294/2017, 8 November 2018.
3. Anon. (2001a): Direktiva 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o veterinarsko-medicinskim proizvodima. Službeni list Europske unije 13/Sv. 30, 28. 11. 2001.
4. Anon. (2001b): Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. Službeni list Europske unije 13/Sv. 56, 28. 11. 2001.
5. Anon. (2019): Uredba (EU) 2019/6 Europskog parlamenta i Vijeća od 11. prosinca 2018. o veterinarsko-medicinskim proizvodima i stavljanju izvan snage Direktive 2001/82/EZ. Službeni list Europske unije L 4/43, 7. 1. 2019.
6. Anon. (2009): Uredba (EZ) br. 470/2009 Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o propisivanju postupaka Zajednice za određivanje najvećih dopuštenih količina rezidua farmakološki djelatnih tvari u hrani životinjskog podrijetla, o stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2377/90 i o izmjeni Direktive 2001/82/EZ Europskog parlamenta i Vijeća i Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća. Službeni list Europske unije 03/Sv. 17, 16. 06. 2009.
7. DE BRIYNE, N., J. ATKINSON, L. POKLUDOVA, S. P. BORRIELLO and S. PRICE (2013): Factors influencing antibiotic prescribing habits and use of sensitivity testing amongst veterinarians in Europe. *Vet. Rec.* 173, 475.
8. DE BRIYNE, N., R. GOPAL, G. DIESEL, D. IATRIDOU and D. O'ROURKE (2017): Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Vet. Rec. Open*, 4 (1), p.e000224.
9. JUNG, K., P.LEPENDU, W. S.CHEN, S. V. IYER, B. READHEAD, J. T. DUDLEY, H. NIGAM and N. H. SHAH (2014): Automated Detection of Off-Label Drug Use. *Plos One*, 9 (2), 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089324>
10. ROLLIN, B. E. (2002): An ethicist's commentary on extra-label drug use. *Can. Vet. J.* 43, 749-750.
11. WEDA, M., J. HOEBERT, M. VERVLOET, C. MOLTÓ PUIGMARTÍ, N. DAMEN, S. MARCHANGE, J. LANGEDIJK, J. LISMAN and L. VAN DIJK (2017): Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Publication office of the European Union, 1-193.
12. WHITEHEAD, M. (2012): Control of off-label use of medicines. *Vet. Rec.* 171, 23.

Off-label use of veterinary medicinal products

Svjetlana TERZIĆ, DVM, PhD, Senior Scientific Adviser in Tenure, Assistant Professor, Miroslav ANDRIŠIĆ, DVM, PhD, Postdoctoral Researcher, Irena ŽARKOVIĆ, DVM, PhD, Postdoctoral Researcher, Anja VUJNOVIĆ, DVM, Senior Expert Associate in Science, Eleonora PERAK JUNAKOVIĆ, Mag. Chem., Assistant, Katja VRETENAR ŠPIGELSKI, DVM, Expert Associate, Sonja SINKOVIĆ, DVM, Expert Associate, Mirta PEHNEC, DVM, Expert Associate, Dominika FAJDIĆ, DVM, Expert Associate, Ksenija ŠANDOR, BSc, Chem., PhD, Scientific Associate, Croatian Veterinary Institute, Zagreb, Croatia

Despite the number of approved veterinary medicinal products (VMPs) in Croatia, there is an occasional need for certain other VMPs, including those for dogs, cats and horses. Availability of VMPs improved significantly with Croatia's accession to the European Union in 2013, though there are still situations when unauthorized medicines are used. Apart from their lack on the market, there are other reasons for their use, such as the price of substitute medicines, expectations of greater efficacy or quality of human medicines, etc. European and national legislation provides several possibilities for using unapproved VMP to reduce animal suffering or for treatment purposes. One is the possibility to use a VMP that is not approved in Croatia, but is approved in one of the EU Member States or outside the EU (third countries) under certain conditions. The second possibility is use of a VMP approved in Croatia, but for a different target species, and the third possibility is the use of these drugs in humans. In all

these cases, the use of a VMP in non-target species or category, or in a dosage or route of administration different from that approved, or for an indication not specified on the label is considered off-label use or extra-label use. If required, the veterinarian may administer the unapproved VMP at his own risk, on the basis of a benefit-risk assessment and in accordance with national regulations, taking into account the withdrawal period in the case of food-producing animals. Records on such use must be kept, including identification data about the animal and owner, all data on the administered drugs, including dose, all performed procedures (diagnosis, duration of treatment) and the withdrawal period, if applicable. Since medicines used outside the approved instructions can also have side effects, it is necessary to ensure they are recorded and reported to the competent authorities.

Key words: *use of unauthorized veterinary medicinal products; "off-label use"*