

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SLAVICA MAJSTORVIĆ

**PRIMERJAVA REGULATIVE ZDRAVIL DRŽAV ZAHODNEGA BALKANA Z
REGULATIVO ZDRAVIL V SLOVENIJI**

**COMPARISON OF REGULATION OF MEDICINAL PRODUCTS BETWEEN
THE WESTERN BALKAN COUNTRIES AND SLOVENIA**

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Staneta Srčiča, mag. farm.

Na tem mestu bi se rada zahvalila naslednjim osebam, ki so pomagale pri nastajanju diplomske naloge:

sodelavkama Ljiljani Nenadić Ivanović, mag.farm. in Mirjam Žitnik, mag.farm.,
Verici Bicikliski, Bsc. Pharm. in Dren-u Qerimi, B. Pharm. za posredovanje podatkov o regulativi zdravil na Kosovu.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Stanetom Srčičem, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	5
SUMMARY	5
SEZNAM OKRAJŠAV	6
1 UVOD.....	8
1.1 VKLJUČEVANJE SLOVENIJE V EVROPSKO UNIJO	8
1.2 PRAVNI VIRI EVROPSKE UNIJE	10
1.3 ZAKON O ZDRAVILIH (ZZdr-1) V REPUBLIKI SLOVENIJI.....	12
1.4 ZAŠČITA INOVATIVNIH ZDRAVIL	14
1.4.1 PATENTNA ZAŠČITA	14
1.4.2 GENERIČNA ZDRAVILA IN PODATKOVNA EKSKLUZIVNOST.....	15
1.5 ORGAN, PRISTOJEN ZA ZDRAVILA.....	17
1.5.1 NACIONALNI ORGAN.....	17
1.5.2 EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA (EMEA).....	18
1.6 DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM	19
1.6.1 CENTRALIZIRANI POSTOPEK.....	23
1.6.2 DECENTRALIZIRANI POSTOPEK	25
1.6.3 POSTOPEK Z MEDSEBOJNIM PRIZNAVANJEM (MRP)	25
1.6.4 NACIONALNI POSTOPEK.....	26
1.6.5 POTEK POSTOPKOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM	27
1.6.6 FARMAKOVIGILANCA	27
1.7 OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO.....	28
1.7.1 OVOJNINA	28
1.7.2 NAVODILO ZA UPORABO.....	29
2 PREDSTAVITEV DRŽAV ZAHODNEGA BALKANA, NJIHOVE POZICIJE V EU TER ZDRAVSTVENEGA PROFILA.....	31
2.1 HRVAŠKA.....	33
2.2 BOSNA IN HERCEGOVINA	33
2.3 ALBANIJA.....	34
2.4 SRBIJA.....	35

2.5	KOSOVO	36
2.6	ČRNA GORA.....	36
2.7	MAKEDONIJA.....	37
3	NAMEN DELA.....	38
4	MATERIALI IN METODE	39
4.1	MATERIALI.....	39
4.2	METODE	40
5	REZULTATI.....	41
5.1	ZAKONODAJA NA PODROČJU REGULATIVE ZDRAVIL V REPUBLIKI SLOVENIJI PO VSTOPU V EU	41
5.2	PRIMERJAVA REGULATIVE ZDRAVIL DRŽAV ZAHODNEGA BALKANA Z REGULATIVO ZDRAVIL V SLOVENIJI.....	43
5.2.1	REGULATIVA ZDRAVIL V REPUBLIKI HRVAŠKI	43
5.2.2	REGULATIVA ZDRAVIL V BOSNI IN HERCEGOVINI	48
5.2.3	REGULATIVA ZDRAVIL V ALBANIJI	51
5.2.4	REGULATIVA ZDRAVIL V SRBIJI	52
5.2.5	REGULATIVA ZDRAVIL NA KOSOVU	56
5.2.6	REGULATIVA ZDRAVIL V ČRNI GORI.....	61
5.2.7	REGULATIVA ZDRAVIL V MAKEDONIJI	64
6	RAZPRAVA.....	70
7	SKLEP.....	73
8	LITERATURA	74

POVZETEK

V diplomski nalogi smo izpostavili področje zdravil kot eno najbolj regulatorno urejenih področij v evropski zakonodaji. Na podlagi dejstva, da mora biti zakonodaja v državah članicah Evropske unije usklajena z evropskim pravnim redom, smo primerjali regulativo zdravil držav zahodnega Balkana (Hrvaška, Bosna in Hercegovina, Albanija, Srbija, Kosovo, Črna Gora in Makedonija) z regulativo zdravil v Sloveniji. S pomočjo primerjalne analize smo predstavili razlike in podobnosti. Na podlagi teh primerjav ter na primeru novosti, ki jih je Slovenija zaradi vključitve v Evropsko unijo vnesla v nacionalno zakonodajo na področju zdravil, smo poskušali oceniti, katere zahteve v nacionalni zakonodaji držav zahodnega Balkana bi bilo potrebno uskladiti z evropskimi zahtevami.

SUMMARY

Based on the fact that legislation in the European Union Member States has to be harmonized with the *acquis*, we compared the regulation of medicinal products between the Western Balkan Countries (Croatia, Bosnia and Herzegovina, Albania, Serbia, Kosovo, Montenegro and FYR Macedonia) and Slovenia. Through comparative analysis we presented differences and similarities. Based on the comparisons and in the case of innovations, which were due to the inclusion of Slovenia into the EU implemented into national legislation of medicinal products, we attempted to assess which requirements in national legislation of the Western Balkan countries should be harmonized in according to EU requirements.

SEZNAM OKRAJŠAV

ALIMS	Agencija za lijekove i medicinska sredstva
ALMP	Agencija za lijekove i medicinske proizvode
ARSZMP	Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
BiH	Bosna in Hercegovina
CAT	Committee for Advanced Therapies
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMD(h)	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CP	Centralised Procedure
CPP	Certificate of Pharmaceutical Product
CTD	Common Technical Document (skupni tehnični dokument)
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
DCP	Decentralised Procedure
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines
EFTA	European Free Trade Association / Evropsko združenje za prosto trgovino
EGP	Evropski gospodarski prostor
EMEA	European Medicines Agency / Evropska agencija za zdravila
EU	Evropska unija
FYROM	Former Yugoslav Republic of Macedonia
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
ICH	International Conference on Harmonisation
INN	International Nonproprietary Name (mednarodno nelastniško ime)
JAZMP	Javna Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke
MRP	Mutual Recognition Procedure
nCADREAC	New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries
NP	National Procedure
OMCL	Official Medicines Control Laboratories
PCT	Patent Cooperation Treaty
PDCO	Paediatric Committee

PEU	Pogodba o Evropski uniji
PIL	Patient Information Leaflet
PSUR	Periodic Safety Update Report
SFRJ	Socialistična federativna Republika Jugoslavija
UNMIK	United Nations Interim Administration Mission in Kosovo
ZAF	Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil

1 UVOD

Zdravila so zaradi svojega posebnega pomena eno izmed regulatorno najbolj urejenih področij. Zadostna preskrba s kakovostnimi, varnimi in učinkovitimi zdravili ter s tem visoka raven zaščite javnega zdravja je osnovno načelo pri razvoju evropske zakonodaje, ki ureja področje zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini. Hkrati se cilji evropske zakonodaje nanašajo na vzpostavitev enotnega notranjega trga zdravil v Evropski uniji z namenom spodbujanja razvoja ter konkurenčnosti inovativne in generične evropske farmacevtske industrije. Vstop v EU prinaša za vse države enak postopek in kriterije vrednotenja zdravil, enaka pravila trženja in spremljanja neželenih učinkov ter usklajeno ukrepanje (1, 2).

Članstvo Republike Slovenije v Evropski uniji ima za farmacevtski sektor pomembne posledice, saj je po vstopu Slovenije v EU morala biti slovenska zakonodaja na področju zdravil usklajena z evropskim pravnim redom. Zaradi usklajenosti pristopanja smo na nivoju države že leta 1999 sprejeli Državni program za prevzem pravnega reda EU, v katerem smo natančno opredelili časovno dinamiko sprejemanja posameznih zakonov in podzakonskih aktov. V okviru tega programa smo med prvimi uskladili zakonodajo na področju zdravil z evropskimi kriteriji.

1.1 VKLJUČEVANJE SLOVENIJE V EVROPSKO UNIJO

Evropska unija je družina demokratičnih evropskih držav, ki si skupaj prizadevajo za mir in blaginjo. Osrednji cilj EU je predvsem gospodarski napredek in razvoj, ki temelji na velikem skupnem trgu, kjer se prosto trguje z blagom, storitvami in kapitalom, pomemben pa je tudi prost pretok delavcev. Pomemben cilj in nadgradnja gospodarskega sodelovanja evropskih držav pa je politična unija, ki je nastala po podpisu Pogodbe o evropski uniji (PEU) leta 1993.

Danes šteje EU 27 držav članic (Slika 1). Zametki Evropske unije segajo v čas po drugi svetovni vojni. Na začetku je sodelovalo šest držav (Nemčija, Francija, Italija, Belgija, Luksemburg, Nizozemska) predvsem na področju trgovine in gospodarstva. V naslednjih

letih so se tem državam v sklopu petih uspešnih širitve v EU pridružile še ostale države članice, med njimi tudi Slovenija v letu 2004.



Slika 1: Od 1. januarja 2007 ima Evropska unija 27 držav članic (1)

Tako kot ostale države članice Evropske unije se je tudi Slovenija odločila za vključitev z namenom učinkovitejšega uresničevanja prednostnih razvojnih ciljev države. Junija 1996 je bil podpisan Evropski sporazum med Republiko Slovenijo in Evropskimi skupnostmi ter njihovimi državami članicami, ki delujejo v okviru Evropske unije. Takoj po podpisu sporazuma je Slovenija tudi formalno zaprosila za članstvo v EU. Tako so se marca 1998 začela pogajanja, v katerih se je med drugim določil način postopnega prevzemanja evropske zakonodaje oziroma način uskladitve slovenske zakonodaje z evropskim pravnim redom. Decembra 2002 so se zaključila pristopna pogajanja z desetimi državami Srednje in Vzhodne Evrope, ki naj bi v letu 2004 bile pripravljene vstopiti v EU. Po referendumu

marca 2003, kjer so se slovenski državljani odločili za vstop v EU, ter po podpisu Pristopne pogodbe je Slovenija 1. maja 2004 postala članica EU (1, 2).

S tem zgodovinskim dogodkom je Republika Slovenija postala članica edinstvene nadnacionalne politično-gospodarske strukture. Pravni red EU je postal del slovenske zakonodaje, kar še posebej velja za področja, ki sodijo v pristojnost EU (npr.: carinska politika, konkurenca, zunanja trgovinska politika, ekonomska in monetarna politika, notranji trg, javno zdravje ...) (1).

1.2 PRAVNI VIRI EVROPSKE UNIJE

Pravo Evropske unije je poseben mednarodni pravni sistem, ki deluje vzporedno s pravom držav članic ter ima na njihov pravni sistem neposreden učinek. Pravni red EU ima naslednja glavna vira: **primarna zakonodaja** (vse ustanovne pogodbe in njihove dopolnitve ter pristopne pogodbe držav k EU) ter **sekundarna zakonodaja** (3, 4). Sekundarno zakonodajo opredelimo lahko kot skupek vseh normativnih aktov, ki so jih evropske institucije sprejele na osnovi pogodbenih določb oziroma določb primarnega prava, in ki jih delimo na zavezujoče in nezavezujoče pravne akte:

Zavezujoči pravni akti:

Uredba - Regulation

Uredbe imajo splošen značaj in so v celoti zavezujoči pravni akti. Neposredno so uporabne v vseh državah članicah, ne da bi bilo potrebno prenesti vsebine uredb v domačo zakonodajo. V nasprotju z direktivami, namenjenimi državam članicam, in odločbami, ki imajo točno določene prejemnike, so uredbe namenjene vsem.

Direktiva - Directive

Direktiva je pravni akt, ki ga mora država članica prenesti v nacionalno zakonodajo, in je namenjena večinoma vsem (lahko pa tudi posameznim) državam članicam, njen glavni cilj pa je zблиževanje zakonodaj. Direktive nalagajo državam članicam cilje, ki jih morajo te v določenem roku uresničiti, pri čemer pa države lahko same določijo najprimernejši način za doseganje teh ciljev.

Odločba - Decision

Odločbe so individualni pravni akti, ki so naslovljeni na posamezne subjekte (državo članico, pravno ali fizično osebo), za katere so v celoti zavezujoči.

Nezavezujoči pravni akti:

Priporočilo - Recommendation

Priporočila so nezavezujoči pravni akti, ki predlagajo smernice ravnanja.

Mnenje - Opinion

Mnenje je akt, s katerim lahko institucije izrazijo pravno nezavezujoče mnenje, katerega namen je opredeliti stališče institucije glede nekega vprašanja oziroma napovedati smernice razvoja v prihodnosti.

Na področju regulative zdravil je v letu 2004 hkrati s širitvijo Evropska unija uspešno izvedla še revizijo zakonodaje. Sprejete so bile nova uredba (Uredba 726/2004/ES) in ključni direktivi za humana in veterinarska zdravila (Direktiva 2001/83/ES in Direktiva 2001/82/ES), ki predstavljajo jedro pravnega reda na tem področju. Med drugim določajo delovanje skupnih evropskih in nacionalnih regulatornih organov na področju zdravil.

Evropska zakonodaja na področju zdravil – najpomembnejše Uredbe in Direktive:

- **Direktiva 2001/20/ES** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L 121 z dne 1.5.2001, str. 34, z vsemi spremembami);
- **Direktiva 2001/82/ES** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (UL L št. 311 z dne 28.11.2001, str. 1, z vsemi spremembami);
- **Direktiva 2001/83/ES** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (UL L št. 311 z dne 28.11.2001, str. 67, z vsemi spremembami);
- **Direktiva 2003/94/ES** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 8. oktobra 2003 o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse v zvezi z zdravili za uporabo v

- humani medicini in zdravili za uporabo v humani medicini v preskušanju (UL L št. 262 z dne 14.10.2003, str. 22, z vsemi spremembami);
- **Direktiva Komisije 2005/28/ES** z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov (UL L št. 91 z dne 9.4.2005, str. 13, z vsemi spremembami);
 - **Uredba Sveta (EGS) št. 2377/90** z dne 26. junija 1990 o določitvi postopka Skupnosti za določanje najvišjih mejnih vrednosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih živalskega izvora (UL L št. 224 z dne 18.8.1990, str. 1, z vsemi spremembami);
 - **Uredba Komisije (ES) št. 1084/2003** z dne 3. junija 2003 o pregledu sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je izdal pristojni organ države članice (UL L št. 159 z dne 27.6.2003, str. 1, z vsemi spremembami);
 - **Uredba (ES) št. 726/2004** Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31.3.2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L št. 136 z dne 30.4.2004, str. 1);
 - **Direktiva Sveta 89/105/EGS** z dne 21. decembra 1988 v zvezi s preglednostjo ukrepov, ki urejajo določanje cen zdravil za humano uporabo in njihovo vključitev v področje nacionalnih sistemov zdravstvenega zavarovanja (UL L št. 40, 11.2.1988, str. 8).

1.3 ZAKON O ZDRAVILIH (ZZdr-1) V REPUBLIKI SLOVENIJI

Na nacionalni ravni je krovni zakon, ki ureja področje zdravil, *Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006)*. Področje medicinskih pripomočkov ostaja še naprej urejeno s predmetno vsebino bivšega Zakona o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZMP) iz leta 1999, ki se je z 8.4.2006 preimenoval v Zakon o medicinskih pripomočkih. Zakon o zdravilih (ZZdr-1) je pravna podlaga za urejanje področja zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini in določa pogoje ter ukrepe za zagotavljanje njihove ustrezne kakovosti, varnosti in učinkovitosti, pogoje in postopke za njihovo preskušanje, izdelavo, cene zdravil, promet, uradno kontrolo in nadzorstvo z namenom varovanja javnega zdravja

ter določa ustanovitev in naloge Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke. Obsega 125 členov, ki so urejeni v 15 poglavij. V slovensko zakonodajo prenaša evropski pravni red na področju zdravil in obenem regulira nekatera področja, ki so prepuščena v ureditev državam članicam, npr. urejanje cene zdravila, področje zamenljivosti zdravil in posebnosti prometa z zdravili na drobno.

Zaradi kompleksnosti področja regulative zdravil je sprejeto tudi večje število podzakonskih aktov, katerih vsebina mora biti v skladu z veljavnim zakonom.

Pomembnejši podzakonski akti na področju zdravil, ki so veljavni v RS, so:

- Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Ur.l. RS, št. 59/2006);
- Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini (Ur.l. RS, št. 64/2006);
- Pravilnik o analiznem preskušanju zdravil z namenom kontrole kakovosti (Ur.l. RS, št. 91/2008);
- Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Ur.l. RS, št. 97/2008; popr. 99/2008);
- Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Ur.l. RS, št. 53/2006);
- Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v veterinarski medicini (Ur.l. RS, št. 53/2006);
- Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Ur.l. RS, št. 54/2006);
- Pravilnik o natančnejši opredelitvi in načinu razvrščanja zdravil in medicinskih pripomočkov v skupine (Ur.l. RS, št. 43/1997);
- Pravilnik o natančnejših pogojih za opravljanje dejavnosti izdelave zdravil in ugotavljanju izpolnjevanja teh pogojev ter o postopku izdajanja ali odvzema potrdila o izvajanju dobre proizvodne prakse (Ur.l. RS, št. 91/2008);
- Pravilnik o natančnejših pogojih za promet na debelo z zdravili (Ur.l. RS, št. 75/2003);
- Pravilnik o natančnejših zahtevah in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Ur.l. RS, št. 86/2008);
- Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Ur.l. RS, št. 54/2006);
- Pravilnik o označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini (Ur.l. RS, št. 91/2008);

- Pravilnik o paralelnem uvozu in paralelni distribuciji zdravil (Ur.l. RS, št. 73/2005).

1.4 ZAŠČITA INOVATIVNIH ZDRAVIL

Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh in živalih. Snov iz prejšnje povedi je lahko človeškega, živalskega, rastlinskega, mikrobnega ali kemičnega izvora, ali pa je pridobljena z biotehnološkimi postopki. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza (5).

Zdravila delimo na inovativna in generična. Evropski predpisi štejejo za **inovativna zdravila** tista, za katere predlagatelj pridobi dovoljenje za promet na osnovi popolne dokumentacije (6). Dokumentacija takega zdravila zajema torej vse 4 dele: splošni del, farmacevtsko-kemični in biološki del, neklinični farmakološko-toksikološki del ter klinični del dokumentacije. To pomeni, da je bilo na zdravilu opravljeno poleg preskušanja kakovosti tudi celotno preskušanje varnosti in učinkovitosti zdravila (6). Ker je inovativno zdravilo razvojno, raziskovalno in stroškovno zelo zahteven projekt, proizvajalec običajno zaščiti svojo ob razvoju pridobljeno intelektualno lastnino. Zaščita je lahko pravne narave (**patent**), lahko pa je tudi čisto regulatorna (**ekskluzivnost podatkov**).

1.4.1 PATENTNA ZAŠČITA

Patentna zaščita je najpomembnejša zaščita izuma, ki je nov, na inventivni ravni in industrijsko uporabljiv. Patent daje imetniku izključno pravico preprečiti tretjim osebam, da bi brez njegovega soglasja izdelovali, uporabljali, ponujali v prodajo, prodajali ali v te namene uvažali predmete varovanega izuma. Predmet patenta je lahko **proizvod** ali pa **postopek**, pri čemer je obseg patentnega varstva določen z vsebino patentnih zahtevkov (7).

Patentno varstvo je ozemeljsko omejeno in velja samo na območju pristojnosti posamezne ustanove za podeljevanje patentov. V Sloveniji se nacionalna prijava za podelitev patenta vloži pri Uradu RS za intelektualno lastnino. Patent traja 20 let od datuma vložitve prijave in velja samo v Sloveniji. Za vzdrževanje patenta pa je potrebno vsako leto plačevati pristojbine. Pridobitev patentnega varstva v drugih državah pa lahko poteka po treh različnih poteh: *nacionalna prijava* v vsaki želeni državi posamezno, *mednarodna prijava* v skladu s Pogodbo o sodelovanju na področju patentov (PCT), *evropska prijava* v državah članicah Evropske patentne konvencije (8, 9).

1.4.2 GENERIČNA ZDRAVILA IN PODATKOVNA EKSKLUZIVNOST

Generično zdravilo je zdravilo, ki ima **enako kakovostno in količinsko sestavo, enako učinkovino/-e in enako farmacevtsko obliko kakor referenčno zdravilo** in čigar **bioekvivalenca z referenčnim zdravilom** je dokazana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti. **Različne soli, estri, izomeri, zmesi izomerov, kompleksi ali derivati učinkovine** se obravnavajo kot enaka učinkovina, razen če se pomembno razlikujejo glede varnosti ali učinkovitosti ali obojega. V takem primeru mora predlagatelj predložiti dodatne podatke o varnosti in učinkovitosti ali obojem. **Različne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem** se štejejo za eno in isto farmacevtsko obliko (10).

Generično zdravilo običajno nima lastnih rezultatov farmakološko-toksikoloških in kliničnih preskušanj. Ne glede na to lahko predlagatelj pridobi dovoljenje za promet z generičnim zdravilom. Za pridobitev dovoljenja za promet lahko predlagatelj namesto lastnih farmakološko-toksikoloških in kliničnih rezultatov predloži eno izmed spodaj navedenih možnosti:

- sklic na popolno dokumentacijo referenčnega zdravila, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji, in sicer z veljavno izjavo proizvajalca referenčnega zdravila, da se z navedbo sklica strinja,
- dokazilo, da je predmet postopka generično zdravilo, katerega referenčno zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji ali EU pred najmanj osmimi leti.

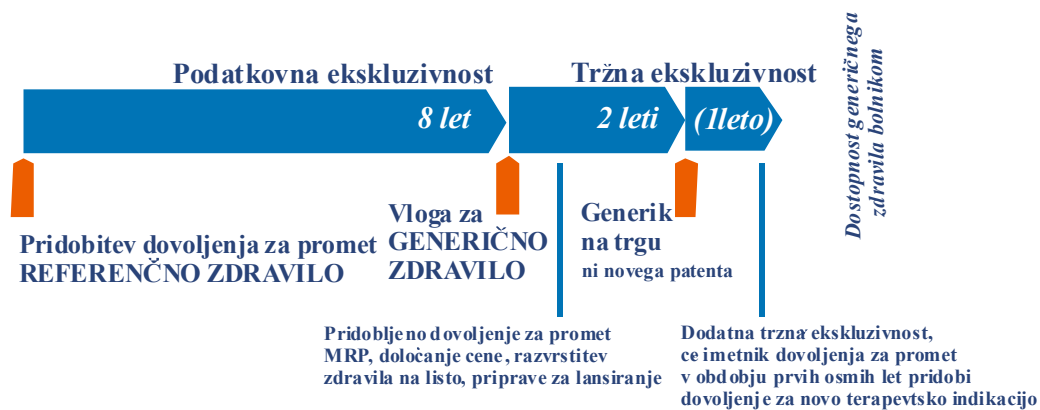
Podatki o rezultatih farmakološko-toksikoloških in kliničnih preskušanj referenčnega zdravila so skrbno varovani in neobjavljeni v času **ekskluzivnosti podatkov (data**

exclusivity). V tem obdobju je zagotovljena dodatna zaščita referenčnega zdravila pred dajanjem generičnega zdravila v promet (11). To je pomembno zlasti takrat, ko originator ni patentno zaščitil svojega zdravila v določeni državi, ali pa mu tega ni dopuščala zakonodaja države, v kateri je hotel vložiti patentni zahtevek. Ekskluzivnost podatkov je zaščita, ki nima pravne povezave z Zakonom o industrijski lastnini in ima regulatorni pomen. V praksi to pomeni, da v času osemletnega varstva podatkov pristojni organi za zdravila ne smejo sprejemati in obravnavati vlog za pridobitev dovoljenja za promet z generičnim zdravilom, ki se sklicujejo na rezultate prej omenjenih preskušanj referenčnega zdravila. Hkrati pa ima referenčno zdravilo *desetletno obdobje tržne zaščite*, kar pomeni, da generično zdravilo ne sme biti v prometu deset let od pridobitve dovoljenja za promet referenčnega zdravila. To desetletno obdobje pa se lahko podaljša na največ 11 let, če v obdobju prvih osmih let od desetih imetnik dovoljenja za promet pridobi dovoljenje za eno ali več novih terapevtskih indikacij, za katere se predpostavlja, da bodo imele pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi načini zdravljenja (Slika 2) (11, 12).

Kako

PODATKOVNA EKSLUZIVNOST

vpliva na pridobitev dovoljenja za promet z GENERIČNIMI ZDRAVILI



8 + 2 (+1) Podatkovna ekskluzivnost
za vse vrste postopkov za pridobitev dovoljenja za promet

Slika 2: Shema trajanja podatkovne in tržne ekskluzivnosti

1.5 ORGAN, PRISTOJEN ZA ZDRAVILA

1.5.1 NACIONALNI ORGAN

Organ, pristojen za zdravila, ki ga določa Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Kot nova pravna oseba obstaja od 01.01.2007, ko je prevzela vse pravice in obveznosti do tedaj obstoječe Agencije RS za zdravila in medicinske pripomočke (ARSZMP) ter Zavoda za farmacijo in za preizkušanje zdravil Ljubljana (ZAF). Z ustanovitvijo JAZMP se je tako združilo regulatorno in laboratorijsko znanje obeh predhodnic. Nova pravna ureditev tudi ustreza najpogostejšim modelom v državah članicah EU, kjer so regulatorna, kontrolna in nadzorna funkcija praviloma združene v eni instituciji (13).

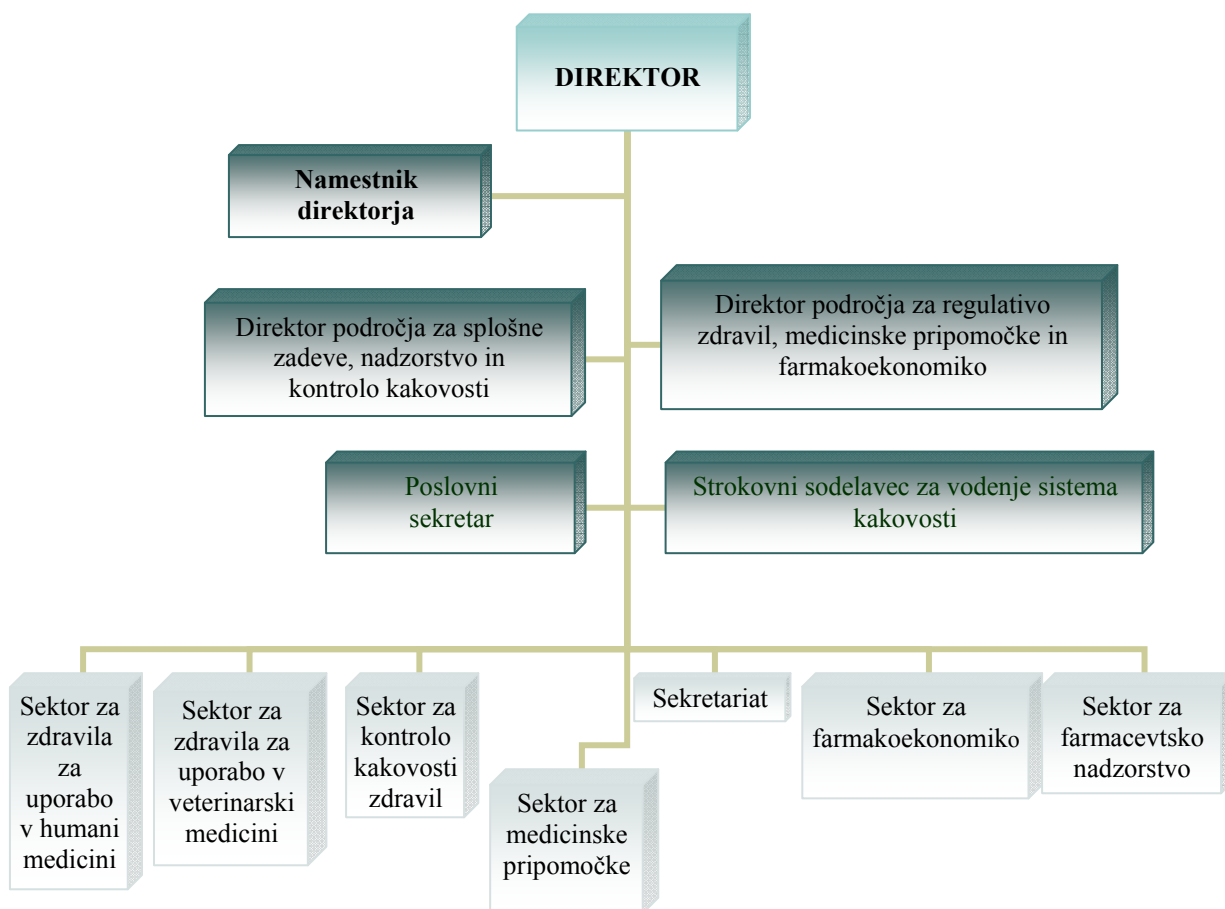
ORGANIZACIJA IN POMEMBNEJŠE NALOGE JAZMP

Javna agencija opravlja:

- upravne, strokovne, nadzorne in razvojne naloge na področju zdravil in medicinskih pripomočkov za uporabo v humani in veterinarski medicini,
- naloge uradnega kontrolnega laboratorija, prav tako sodeluje v evropski mreži uradnih kontrolnih laboratorijev (OMCL),
- izvršilne naloge in odločanje v nacionalnih in evropsko harmoniziranih upravnih in strokovnih postopkih vrednotenja kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil in medicinskih pripomočkov,
- naloge farmakovigilančnega in materiovigilančnega sistema,
- naloge na področju določanja, spremljanja in analiziranja cen zdravil in njihovega učinka na delovanje trga,
- naloge vzpostavljanja, dograjevanja in obnove regulatornega informacijskega sistema,
- sodeluje v mreži pristojnih organov za zdravila in medicinske pripomočke v EU,
- druge strokovne naloge v skladu z namenom, za katerega je bila ustanovljena (14).

Pri organu, pristojnem za zdravila, delujejo stalne inčasne komisije ter posamezni izvedenci. Stalne komisije, katerih sestavo in člane določi pristojni minister, delujejo na področju zdravil, kliničnih preskušanj in farmakopeje. Časne komisije in posamezni izvedenci pa obravnavajo in dajejo mnenja na strokovnih področjih, imenuje pa jih organ,

ki je pristojen za zdravila. Organizacijsko strukturo JAZMP prikazuje spodnji organigram (Slika 3).



Slika 3: Organizacijska struktura JAZMP

1.5.2 EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA (EMA)

Evropska agencija za zdravila je organ Evropske unije s sedežem v Londonu. Njena glavna odgovornost je varovanje in spodbujanje zdravja ljudi in živali na podlagi vrednotenja in nadzora zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini. EMA se ukvarja z znanstvenim vrednotenjem vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Evropi (centralizirani postopek). Agencija ima prav tako pomembno vlogo pri spodbujanju inovacij in raziskav v farmacevtskem sektorju, zagotavlja tudi znanstvene nasvete in pomoč pri pripravi protokola podjetjem, ki proizvajajo nova zdravila, objavlja smernice glede zahtev pri preskušanju kakovosti, varnosti in učinkovitosti (15).

Agencija združuje znanstvene vire več kot 40 nacionalnih pristojnih organov iz 30 držav članic EU in EGP-EFTA (Norveška, Islandija, Liechtenstein) v mrežo več kot 4.500 evropskih strokovnjakov. Glavno znanstveno delo Evropske agencije za zdravila opravlja šest znanstvenih odborov, ki jih sestavljajo države članice EU in EGP-EFTA: Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (**CHMP**), Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (**CVMP**), Odbor za zdravila rastlinskega izvora (**HMPC**), Odbor za zdravila sirote (**COMP**), Odbor za pediatrijo (**PDCO**), Odbor za napredno zdravljenje (**CAT**) (15). Preko teh znanstvenih odborov EMEA oceni vsako zdravilo, za katerega je bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet (v skladu s centraliziranim postopkom), ter pripravi priporočilo oziroma mnenje, ki ga preda Evropski komisiji. Le-ta ima odločilno vlogo pri izdaji, zavrnitvi ali preklicu dovoljenja za promet z zdravilom.

1.6 DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM

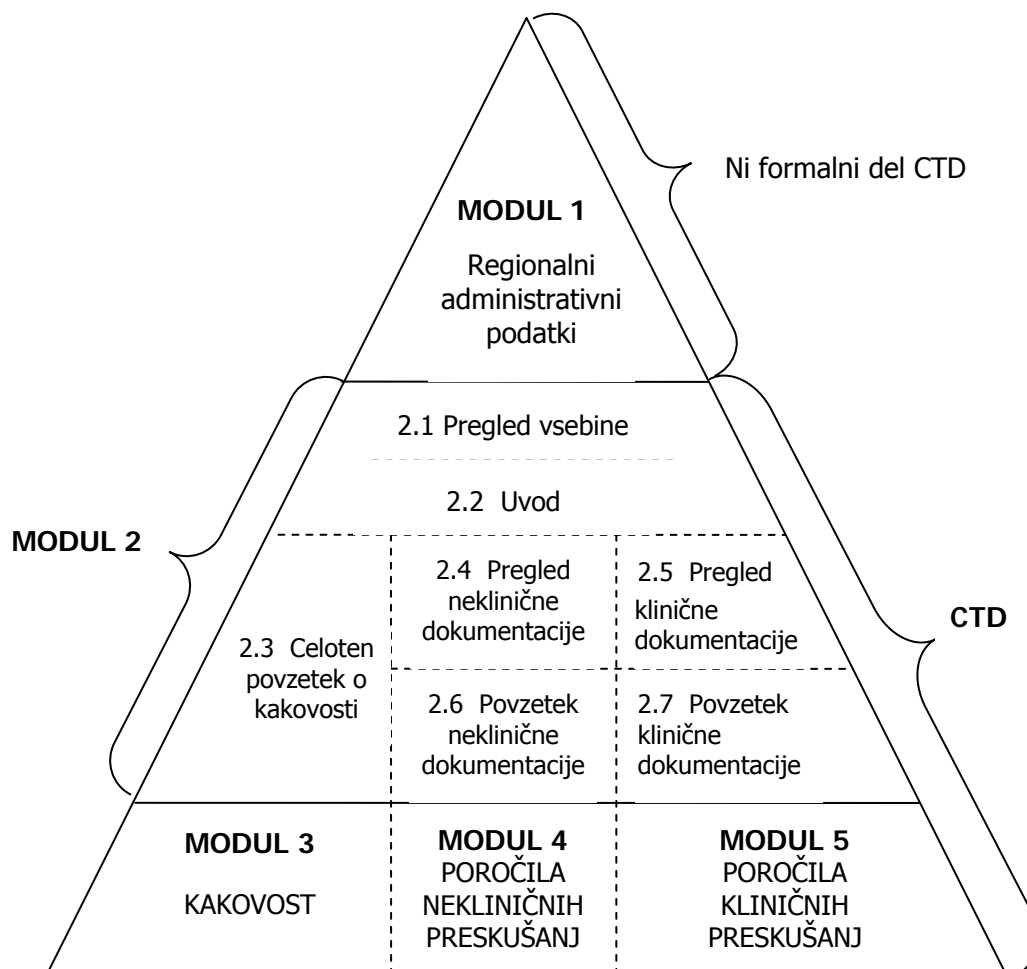
Vsebino vloge in pogoje za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v RS ureja Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št 59/06) v skladu z Direktivo 2001/83/ES in Uredbo 726/2004/ES. Skladno z Uredbo 1084/2003/ES ureja tudi vsebino vloge in pogoje za *spremembo dovoljenja* za promet. Prav tako določa vsebino vloge za *podaljšanje dovoljenja* za promet, *vsebino predložene dokumentacije*, potrebne *pogoje za prenos dovoljenja* na drugo pravno ali fizično osebo ter *prenehanje veljavnosti dovoljenja*. Predlagatelj mora pri pripravi vloge in dokumentacije upoštevati tudi navodila, ki jih je Evropska komisija objavila v pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti, »*The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 2, Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use*« (16, 17).

Od 1. maja 2005 mora podatke in dokumente predlagatelj predložiti v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD; lahko tudi v elektronski obliki e-CTD). CTD je mednarodno dogovorjena oblika za pripravo vloge, ki se lahko predloži regulatornim organom v treh ICH (International Conference on Harmonization) regijah: Evropa, ZDA in Japonska. Gre za harmonizirano obliko predstavitve obveznih podatkov, ki jih mora vsebovati vloga za pridobitev dovoljenja za promet v skladu z zakonskimi določbami posamezne regije.

Glavni namen je prihraniti čas in pospešiti regulatorni pregled vloge ter komunikacijo med regulatornimi oblastmi/organi.

Evropski CTD obsega 5 modulov (Slika 4):

- **Modul 1** vsebuje administrativne podatke:
 - spremni dopis s predlogom ATC oznake, in sicer v primeru nacionalnega postopka, decentraliziranega postopka ali pa postopka z medsebojnim priznavanjem,
 - kazalo vseh modulov,
 - izpolnjen obrazec za pridobitev dovoljenja za promet, in sicer za vsako farmacevtsko obliko in jakost zdravila posebej,
 - predlog povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo,
 - izjave s podpisi in podatke o izvedencih, ki pripravijo izvedenska mnenja v modulu 2,
 - posebne zahteve za različne vrste vlog,
 - ocena tveganja za okolje,
 - podatki o farmakovigilanci, preskušanjih in ostali podatki;
- **Modul 2** vsebuje povzetke o kakovosti, neklinične in klinične povzetke;
- **Modul 3** vsebuje farmacevtsko-kemične in biološke podatke (posebej za zdravilno učinkovino in za zdravilo kot končni izdelek);
- **Modul 4** vsebuje neklinična farmakološko-toksikološka poročila (podatki o farmakodinamiki, farmakokinetiki, toksikologiji ter sklici in navedbe iz literature);
- **Modul 5** vsebuje poročila o kliničnih študijah (vključno s tabelarnim prikazom vseh kliničnih študij ter s sklici in navedbami iz literature).



Slika 4: CTD trikotnik

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet je lahko:

- 1) Vloga v skladu s 23. členom Zakona o zdravilih in vsebuje **lastne podatke** predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju, o nekliničnem farmakološko-toksikološkem preskušanju in o kliničnem preskušanju zdravila.
- 2) Vloga v skladu s 23. členom Zakona in vsebuje lastne podatke predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju ter **omejene lastne podatke** o nekliničnem in kliničnem preskušanju zdravila, ki jih dopolnjujejo literaturni podatki.
- 3) Vloga v skladu s 25. členom Zakona in vsebuje lastne podatke predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju ter **sklic na popolno dokumentacijo** (rezultati nekliničnih farmakološko-toksikoloških ali kliničnih

- preskušanj) referenčnega zdravila, ki je pridobilo dovoljenje za promet v RS ali Evropski uniji pred najmanj osmimi leti. (*generično zdravilo*)
- 4) Vloga v skladu s 27. členom Zakona in vsebuje lastne podatke predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju, **sklic na popolno dokumentacijo referenčnega zdravila**, ki je pridobilo dovoljenje za promet v RS ali katerikoli drugi državi članici EU, in lastne rezultate ustreznih farmakološko-toksikoloških ali kliničnih preskušanj, ki dopolnjujejo podatke, na katere se predlagatelj sklicuje. (*generično zdravilo*)
 - 5) Vloga v skladu z 28. členom Zakona, ki vsebuje lastne podatke predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju, **sklic na popolno dokumentacijo referenčnega biološkega zdravila**, ki je podobno zadevnemu zdravilu, ter lastne rezultate ustreznih farmakološko-toksikoloških ali kliničnih preskušanj, ki se nanašajo na razlike, ki zadevajo vhodne snovi ali postopek izdelave v primerjavi z referenčnim zdravilom. (*biološko zdravilo*)
 - 6) Vloga v skladu z 29. členom Zakona, ki vsebuje lastne podatke predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju ter **literaturne podatke** o nekliničnem farmakološko-toksikološkem ali kliničnem preskušanju zdravila. Ta vrsta vloge se uporablja, če predlagatelj dokaže dobro uveljavljeno medicinsko uporabo učinkovine z znano učinkovitostjo in sprejemljivo ravni varnosti in je v uporabi že najmanj 10 let na območju EU. (*dobro uveljavljena uporaba*)
 - 7) Vloga v skladu s 33. členom Zakona, ki vsebuje lastne podatke predlagatelja oziroma proizvajalca o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju ter **rezultate novih nekliničnih in kliničnih preskušanj** zadevne kombinacije učinkovin, ni pa jih treba predložiti za vsako posamezno učinkovino. (*kombinacije učinkovin*)
 - 8) Vloga v skladu s 34. členom Zakona, ki vsebuje **privolitev imetnika dovoljenja za promet z referenčnim zdravilom za uporabo njegove dokumentacije** o farmacevtsko-kemičnem, biološkem, nekliničnem in kliničnem preskušanju zdravila (18). (*uporaba dokumentacije s soglasjem*)

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom lahko poteka po: centraliziranem postopku (CP), decentraliziranem postopku (DCP), po postopku z medsebojnim priznavanjem (MRP) ter po nacionalnem postopku (NP).

1.6.1 CENTRALIZIRANI POSTOPEK

Centralizirani postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski uniji, kakor ga določa Uredba 726/2004/ES (19). Dovoljenje, pridobljeno s tem postopkom, velja za celotni trg Evropske skupnosti, kar pomeni, da je lahko zdravilo na trgu v vseh državah članicah EU (20).

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet po centraliziranem postopku je ena sama in se predloži Evropski agenciji za zdravila, ki izvede **enoten postopek vrednotenja zdravila glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti**. Izključno pravico za pripravo mnenj agencije o vseh vprašanjih glede zdravil, ki se obravnavajo po centraliziranem postopku, imajo znanstveni odbori. Odbor za zdravila za humano uporabo (CHMP) je odgovoren, da v 210 dneh po prejemu formalno popolne vloge pripravi mnenje glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila oziroma mnenje glede sprejemljivosti dosjeja, izdaje ali zavrnitve dovoljenja za promet z zdravilom za humano uporabo. Agencija takoj obvesti predlagatelja o mnenju navedenega odbora. V primeru negativnega mnenja, se lahko predlagatelj v roku 15 dni pritoži in zahteva ponoven pregled mnenja. Če predlagatelj tega ne stori v predpisanem času, EMEA pošlje končno CHMP mnenje Evropski komisiji, državam članicam in predlagatelju skupaj s poročilom, v katerem Odbor za zdravila za humano uporabo predstavlja oceno zdravila in razloge za svoje sklepe. V 15 dneh po prejemu mnenja Evropska komisija pripravi osnutek odločbe v zvezi z vlogo za pridobitev dovoljenja za promet ter ga pošlje državam članicam EU in predlagatelju. Kadar osnutek odločbe predvideva izdajo dovoljenja za promet, ta vključuje osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, osnutek besedila na ovojnicah in osnutek navodila za uporabo, zaključno poročilo o oceni zdravila, podatke o pogojih in omejitvah v zvezi z varno in učinkovito uporabo zdravila ter podatke o pogojih in omejitvah pri dobavi ali uporabi zdravila. Kadar osnutek odločbe ni v skladu z mnenjem CHMP, mora Komisija predložiti natančno razlago za razlike. Podatki o zavrnitvi in razlogih zanjo morajo biti javno dostopni.

Obvestilo o dovoljenju za promet se objavi v Uradnem listu Evropske unije. Veljavnost dovoljenja za promet se izda za obdobje petih let, po izteku le-teh ga je treba obnoviti oziroma podaljšati. Po tem obdobju pa podaljšanje ni več potrebno in ima dovoljenje za promet neomejeno veljavnost, razen če se Komisija iz upravičenih razlogov v zvezi s farmakovigilanco odloči, da nadaljuje z dodatnim petletnim obnovitvenim obdobjem (21).

Centralizirani postopek je **obvezen** za:

1. zdravila, ki so izdelana po enem od naslednjih biotehnoloških postopkov:
 - tehnologija rekombinantne DNA,
 - kontrolirana ekspresija genov, ki kodirajo bioaktivne proteine v prokariotih in evkariontih, vključno s transformiranimi celicami sesalcev,
 - metode hibridomov in monoklonskih protiteles.
2. zdravila za humano uporabo, ki vsebujejo popolnoma novo zdravilno učinkovino, tj. učinkovino, ki v Skupnosti še ni bila odobrena in za zdravilne učinkovine, katerih terapevtska indikacija je zdravljenje katerekoli od naslednjih bolezni: sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti, rak, nevrodegenerativna bolezen in sladkorna bolezen.

Štiri leta po začetku veljavnosti Uredbe 726/2004/ES oziroma od 20. maja 2008 pa je postopek postal obvezen tudi za vsa zdravila za humano uporabo, ki vsebujejo novo zdravilno učinkovino in ki se uporabljajo za zdravljenje avtoimunih bolezni, drugih imunskih pomanjkljivosti ali virusnih bolezni.
3. zdravila, ki so določena kot zdravila sirote v skladu z Uredbo (ES) št. 141/2000.

V skladu s členom 3 (2) Uredbe 726/2004/ES je postopek **možen** tudi za:

1. zdravilo, ki vsebuje novo zdravilno učinkovino, ki na dan začetka veljavnosti te uredbe ni imela dovoljenja za promet v Skupnosti; ali
2. zdravilo, ki predstavlja pomembno terapevtsko, znanstveno ali tehnično inovacijo ali, da je izdaja dovoljenja za promet po centraliziranem postopku v interesu bolnikov.

Generično zdravilo nekega referenčnega zdravila, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku, se lahko tudi obravnava po centraliziranem postopku. Lahko pa ga odobrijo pristojni organi držav članic po nacionalnem postopku, po postopku z medsebojnim priznavanjem ali po decentraliziranem postopku, in sicer pod pogojem, da je predložen povzetek glavnih značilnosti zdravila v vseh ustreznih vidikih skladen s povzetkom, ki ga je odobrila Skupnost, ter da ima generično zdravilo v dovoljenju za promet isto ime v vseh državah članicah (20).

1.6.2 DECENTRALIZIRANI POSTOPEK

Decentralizirani postopek je postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki se začne **hkrati** v referenčni in v zadevnih državah članicah EU. Obvezen je za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem postopku in še niso pridobila dovoljenja za promet v nobeni državi članici EU, bodo pa na trgu v več kakor eni državi članici EU. Republika Slovenija lahko v tem postopku nastopi kot referenčna država ali pa kot zadevna država članica EU. V vsakem primeru pa mora predlagatelj predložiti vlogo z enako dokumentacijo v vseh državah članicah, v katerih želi pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom.

Referenčna država članica je tista država, ki na podlagi predložene dokumentacije pripravi poročilo o oceni zdravila. Pregleda tudi osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila ter osnutek obojnice in navodila za uporabo. Na podlagi poročila se morajo zadevne države v 90 dneh odločiti, ali se z oceno strinjajo ali ne. V primeru strinjanja se mednarodni del postopka zaključi in o tem obvesti predlagatelja, sledi pa 30-dnevni nacionalni del postopka. V nasprotnem primeru pa pristojni organi zadevnih držav podajo podrobne razloge za nestrinjanje in o tem obvestijo referenčno državo, ostale zadevne države članice, predlagatelja ter skupino za usklajevanje CMD(h). Če države članice EU v določenem roku (60 dni) ne dosežejo dogovora o potrebnem ukrepanju glede vloge, se o zadevi takoj obvesti EMEA z napotitvijo Odboru CHMP za uporabo postopka arbitraže (22, 23). Mnenje EMEA je dokončno in obvezujoče za vse zadevne države članice EU.

1.6.3 POSTOPEK Z MEDSEBOJNIM PRIZNAVANJEM (MRP)

Postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom z medsebojnim priznavanjem je obvezen za zdravila, ki se ne obravnavajo po centraliziranem ali decentraliziranem postopku in ki bodo na trgu v več kakor eni državi članici Evropske unije, kakor to določata Direktiva 2001/83/ES in Direktiva 2001/82/ES. Pri tem postopku zadevno zdravilo **najprej** dobi dovoljenje za promet po nacionalnem postopku v **referenčni državi** članici, po tej odobritvi pa se postopek začne v zadevnih državah članicah EU. Predlagatelj sam izbere države članice EU, v katerih želi razširiti dovoljenje za promet z zdravilom. Tudi pri tem postopku Republika Slovenija lahko nastopi kot referenčna država ali kot zadevna država članica.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet mora vsebovati enako dokumentacijo v vseh državah članicah. Referenčna država pripravi poročilo o oceni zdravila ter ga skupaj z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ovojnino in navodilom za uporabo pošlje zadevnim državam ter predlagatelju. V primeru, da zadevne države članice v 90 dneh od prejema omenjenih dokumentov priznajo poročilo o oceni zdravila ter s strani referenčne države odobren povzetek glavnih značilnosti zdravila, ovojnino in navodilo za uporabo, se postopek zaključi. Če odobritvi dokumentov katera od zadevnih držav članic nasprotuje in zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje ne želi izdati nacionalnega dovoljenja za promet, o tem obvesti referenčno državo članico, ostale zadevne države članice, predlagatelja ter skupino za usklajevanje. Če države članice v predpisanem roku ne dosežejo dogovora o točkah nestrinjanja, se o tem obvesti EMEA ter pred sprejetjem odločitve glede predloga za pridobitev dovoljenja za promet sledi arbitražni postopek, ki poteka pri odboru CHMP za uporabo arbitražnega postopka. Mnenje EMEA je dokončno in obvezujoče za vse zadevne države članice EU (23, 24).

1.6.4 NACIONALNI POSTOPEK

Nacionalni postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Sloveniji je postopek za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek in ki bodo pridobila dovoljenje za promet samo v Republiki Sloveniji (25). JAZMP v 60 dneh od prejema vloge preveri popolnost vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če je vloga nepopolna, jo predlagatelj dopolni. Po potrditvi formalne popolnosti vloge Komisija za zdravila (v nadaljnjem besedilu komisija) da mnenje o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila ter razmerju med koristjo in tveganjem, ki je podlaga za pripravo poročila o oceni zdravila za uporabo v humani medicini. JAZMP na podlagi poročila in odločitve komisije sporoči svojo odločitev glede izdaje dovoljenja za promet z zdravilom predlagatelju in v primeru odobritve izda dovoljenje za promet za obdobje petih let. Vloga se lahko tudi zavrne ali pa je odobrena pogojno, in sicer, če so potrebni določeni popravki v skladu z zahtevami komisije (26).

1.6.5 POTEK POSTOPKOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom mora imetnik dovoljenja obveščati organ, pristojen za zdravila, tj. ustrežni pristojni organ držav članic EU oziroma EMEA v primeru centraliziranega postopka registracije zdravila, o vseh spremembah v zvezi z zdravilom, ki lahko vplivajo na zagotavljanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila. **Spremembe pogojev dovoljenja za promet** so lahko posledica spremljanja in upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka pri postopkih izdelave in nadzora zdravila ter spremljanja neželenih učinkov zdravila. Priglasitev spremembe oziroma vloga za odobritev spremembe pogojev dovoljenja za promet mora vsebovati spremni dopis, obrazec in dokumentacijo za spremembo. Sprememba je lahko manjša (sprememba tipa IA in IB), večja (sprememba tipa II), ali pa gre za razširitev dovoljenja za promet (nova jakost, nova farmacevtska oblika,...) (27). Imetnik dovoljenja za promet lahko tudi **prenese dovoljenje za promet** na drugo pravno ali fizično osebo.

Veljavnost dovoljenja za promet se lahko podaljša po izteku petih let na podlagi vloge za **podaljšanje dovoljenja za promet** in ponovne ocene razmerja med tveganjem in koristjo zdravila. Podatke in dokumentacijo za podaljšanje dovoljenja za promet se predloži pristojnemu organu za zdravila v obliki CTD, ki obsega podatke iz modula 1, 2 in 5. Predložena dokumentacija mora zajemati vse spremembe pogojev, uvedene do izdaje dovoljenja za promet. Ko je dovoljenje za promet prvič podaljšano, praviloma velja za nedoločen čas. Izjemoma je potrebno še eno podaljšanje, in sicer če tako odloči pristojni organ za zdravila (28, 29).

1.6.6 FARMAKOVIGILANCA

Farmakovigilanca je sistem ugotavljanja, zbiranja in vrednotenja neželenih učinkov zdravila in drugih spoznanj o varnosti zdravila in ukrepanju z namenom, da bi zmanjšali s tem zdravilom povezano tveganje. V ta namen mora imetnik dovoljenja za promet vzpostaviti in vzdrževati lastni sistem farmakovigilance in mora stalno imeti na voljo primerno usposobljeno osebo, ki zbira in ocenjuje poročila o neželenih učinkih zdravil ter jih sproti posreduje pristojnemu organu za zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet hrani evidence o vseh domnevnih neželenih učinkih zdravila. Poročila o vseh neželenih učinkih zdravila imetnik dovoljenja za promet predloži organu,

pristojnemu za zdravila, v obliki z zadnjimi podatki dopolnjenega periodičnega poročila o varnosti zdravila (PSUR), in sicer: na zahtevo pristojnega organa za zdravila takoj, najmanj pa vsakih šest mesecev po izdaji dovoljenja za promet v obdobju pred dajanjem zdravila na trg, najmanj vsakih šest mesecev v obdobju prvih dveh let po začetnem dajanju v promet in enkrat letno naslednji dve leti. Zatem se poročila predložijo vsake tri leta ali na zahtevo pristojnega organa takoj (30, 31, 32).

1.7 OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Vsako zdravilo, ki se daje v promet, mora biti označeno na zunanji ali na stični ovojnini, če zunanje ovojnine ni, s podatki o zdravilu. Prav tako mora imeti zdravilo priloženo navodilo za uporabo, ki mora biti sestavljeno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Način označevanja zdravil in opremljanje z nalepkami ter obliko in vsebino navodila za uporabo za zdravila, ki so na trgu Republike Slovenije določa Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Uradni list RS, št. 54/2006) v skladu z Direktivo 2001/83/ES.

1.7.1 OVOJNINA

Ovojnino ločimo na zunanjo in na stično ovojnino. Stična ovojnina je ovojnina, v kateri je shranjena farmacevtska oblika in je z njo v neposrednem stiku. Zunanja ovojnina pa je ovojnina, v kateri je shranjena stična ovojnina s farmacevtsko obliko. Besedilo na zunanji ovojnini in na stični ovojnini, razen v primeru manjših stičnih ovojnin (do 10 ml), mora vsebovati naslednje obvezne podatke:

1. **ime zdravila, jakost in farmacevtsko obliko.** Če zdravilo vsebuje do tri zdravilne učinkovine, mora imenu praviloma slediti tudi mednarodno nelastniško ime (INN) v slovenskem ali latinskem jeziku, ali če to ne obstaja, običajno splošno ime;
2. **kakovostna in količinska navedba zdravilnih učinkovin;**
3. **farmacevtska oblika in vsebina,** izražena v enotah mase, prostornine ali v številu enot zdravila;
4. **seznam pomožnih snovi;**
5. **način uporabe** zdravila (postopek uporabe ter po potrebi pot uporabe), vključno z **opozorilom:** »Pred uporabo preberite priloženo navodilo!«;

6. posebno **opozorilo: »Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!«** ter druga opozorila, če so potrebna;
7. **datum izteka roka uporabnosti** zdravila in rok uporabnosti zdravila, pripravljenega tik pred uporabo ali po prvem odpiranju, če je potrebno;
8. posebna **navodila za shranjevanje** ter posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, kadar so potrebni;
9. **številka serije**;
10. **ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom** in če je potrebno, ime predstavnika;
11. **številka dovoljenja za promet z zdravilom**;
12. pri zdravilih za samozdravljenje skrajšano navodilo za uporabo in odmerjanje zdravila.

Ime zdravila mora biti na ovojnini izpisano tudi v **Braillovi pisavi**. Če obstaja zdravilo v več različnih jakostih, mora imenu zdravila slediti tudi jakost izpisana v Braillovi pisavi. Dodatni podatki, kot npr. **način in režim izdaje zdravila, slovenska koda EAN 13, oznake previdnostnih ukrepov pri zdravilih, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi** (§, ▲, Δ), so navedeni v tako imenovanem **modrem okencu**.

1.7.2 NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo (PIL) je informacija za uporabnika, ki je v pisni obliki priložena zdravilu, praviloma kot listič. Navodilo za uporabo mora biti vloženo v ovojnino oziroma mora biti nanjo pritrjeno, tako da skupaj z ovojnino predstavlja enovito celoto (33). Napisano mora biti uporabniku razumljivo in v kratkih stavkih, vsebovati pa mora naslednje podatke:

1. **ime zdravila, jakost, farmacevtska oblika ter farmakoterapevtska skupina ali način delovanja zdravila**. Če zdravilo vsebuje do tri zdravilne učinkovine, mora imenu praviloma slediti tudi mednarodno nelastniško ime (INN) v slovenskem ali latinskem jeziku, ali če to ne obstaja, običajno splošno ime;
2. **terapevtske indikacije**;
3. podatke, ki jih je treba poznati pred uporabo zdravila: **kontraindikacije, previdnostne ukrepe za uporabo zdravila, medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** (npr. z alkoholom), **posebna opozorila**. Pri tem je treba upoštevati posebna stanja določenih skupin uporabnikov (otroci,

nosečnice, doječe matere, starostniki, osebe s specifičnimi patološkimi stanji), navesti vpliv na psihofizične sposobnosti ter opisati tiste pomožne snovi, katerih poznavanje je pomembno za varno in učinkovito uporabo zdravila;

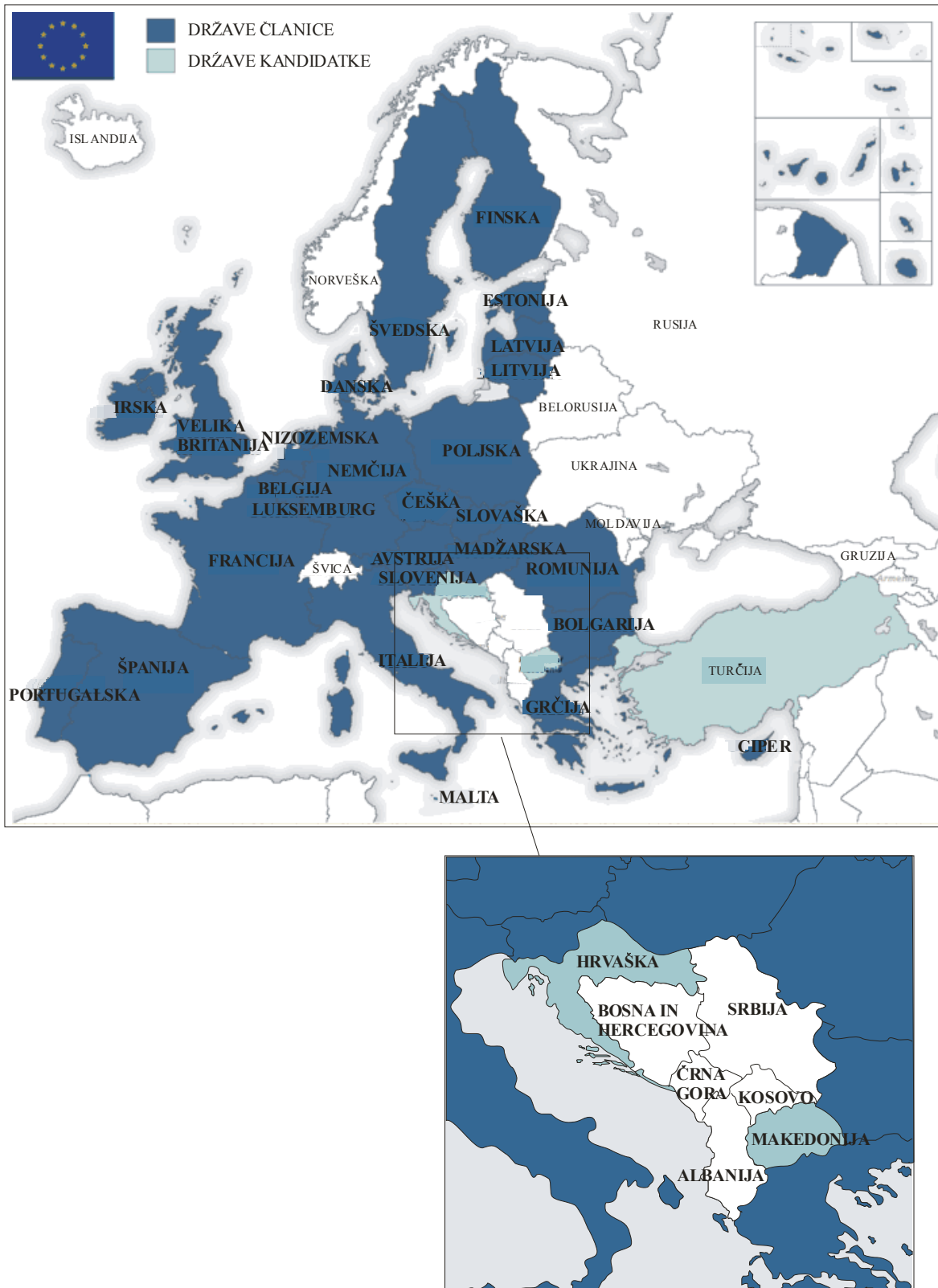
4. **odmerjanje in pogostnost uporabe, postopek uporabe, trajanje zdravljenja, ukrepe v primeru prevelikega odmerjanja ali v primeru izpuščenega enega ali več odmerkov, navedbo tveganja ali simptomov kot posledico prenehanja jemanja zdravila, posebno opozorilo, naj se uporabnik glede pojasnil o uporabi zdravila posvetuje z zdravnikom ali s farmacevtom;**
5. **neželene učinke;**
6. **ostale podatke** kot so:
 - navedba, da je datum izteka roka uporabnosti zdravila označen na ovojnini;
 - rok uporabnosti zdravila, pripravljenega tik pred uporabo ali po prvem odpiranju, če je potrebno;
 - navodila za shranjevanje zdravila;
 - navedba kakovostne sestave zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi ter količinske sestave zdravilnih učinkovin;
 - farmacevtska oblika in vsebina pakiranja;
 - ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in če je primerno ime predstavnika, ki ga imenuje imetnik dovoljenja za promet;
 - ime in naslov izdelovalca;
 - seznam odobrenih imen zdravila v državah članicah EU (če je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet po postopku z medsebojnim priznavanjem ali decentraliziranim postopku pod različnimi imeni);
 - datum zadnje revizije navodila za uporabo. (pravilnik o označevanju 20. člen).

Navodilo za uporabo mora odražati izsledke posvetovanja in usklajevanja s ciljnimi skupinami bolnikov z namenom zagotoviti njihovo berljivost, jasnost, razumljivost in enostavnost za uporabo zdravila. To posvetovanje se lahko opravi v kateri koli državi članici EU, izsledki pa se morajo ustrezno odražati pri slovenskih prevodih (33, 34).

2 PREDSTAVITEV DRŽAV ZAHODNEGA BALKANA, NJIHOVE POZICIJE V EU TER ZDRAVSTVENEGA PROFILA

Med države zahodnega Balkana štejemo Hrvaško, Bosno in Hercegovino, Srbijo, Kosovo, Albanijo, Črno Goro in Makedonijo. Vse imajo bolj ali manj podobno preteklost, trenutno pa je eden izmed glavnih ciljev vseh teh držav, da v bližnji prihodnosti postanejo članice EU. Zanimanje za članstvo v EU pa ni enostransko, temveč je prisotno tudi na strani Evropske unije, saj so gospodarstva držav zahodnega Balkana najbolj dinamična v Evropi in primerna za razne naložbe.

Kar zadeva njihovo približevanje EU so na različnih stopnjah. **Hrvaška in Makedonija sta državi kandidatki**, ostale našteje države pa so v skladu z aktualno širitveno agendo **potencialne države kandidatke** (Slika 5). Hrvaška se že od leta 2005 z Unijo pogaja o vstopu v EU, medtem ko Makedonija pristopnih pogajanj še ni začela. Razlogi so politični, zaradi katerih Makedonija še ni dobila priporočila od Komisije za začetek pristopnih pogajanj, na kar pa čaka že od decembra leta 2005, ko je dobila status kandidatke. Od potencialnih držav kandidatk, sta dve (Albanija in Črna Gora) že vložili prošnjo za članstvo v EU, kar je prelomni trenutek na poti do statusa kandidatk. Črna Gora je to storila decembra 2008, Albanija pa aprila 2009. Posebne pozornosti je deležno Kosovo, ki mu njegovo delno priznanje državnosti otežuje vključevanje v proces stabilizacije in pridruževanja. Med drugim ima ta mlada država še veliko problemov, predvsem v pravosodju ter boju proti korupciji in pranju denarja, kar je značilno tudi za vse druge države na zahodnem Balkanu. Korupcija je tako v Črni Gori kot Albaniji, ki sta sicer sporazum o stabilizaciji in pridruževanju že podpisali, zelo razširjena in zelo resen problem. Na drugi strani pa je Evropska komisija v svojem zadnjem poročilu posvarila BiH zaradi krepitve nacionalizma ter hkrati izrazila zaskrbljenost, da bi to lahko spodkopalo stabilnost države (1).



Slika 5: Evropska unija z državami kandidatkami

2.1 HRVAŠKA

Republika Hrvaška je obmorska država, ki leži v Jugovzhodni Evropi. Naša južna sosedja, meji še na štiri države (BiH, Srbijo, Črna Gora in Madžarsko) in ima okoli 4,4 milijonov prebivalcev. Samostojnost je država razglasila 25. junija 1991 in se tako odcepila od Jugoslavije (SFRJ). Že od svoje osamosvojitve je njen glavni zunanjepolitični cilj vstop v evroatlantske integracije.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Najbolj zaskrbljujoč podatek za državo je relativno visoka smrtnost na eni strani ter zmanjševanje rodnosti na drugi strani. Letno namreč v povprečju umre okoli 10.000 več prebivalcev, kot pa se jih v enakem časovnem obdobju rodi. Najpogostejši vzroki smrti so tako pri moških kot pri ženskah bolezni srca in ožilja (okoli 53 % vseh smrti v letu 2003) ter maligne neoplazme (okoli 23 % vseh smrti v letu 2003). Poleg duševnih bolezni, bolezni dihalnega sistema, poškodb in nasilja so to tudi bolezni, za katerimi najpogosteje obolevajo prebivalci Hrvaške. Pričakovana življenjska doba je le tri leta pod povprečjem Evropske unije in znaša 79 let za ženske in 72 let za moške (35, 36, 37).

2.2 BOSNA IN HERCEGOVINA

Bosna in Hercegovina (BiH) je država na zahodnem Balkanu, ki na severu in zahodu meji na Hrvaško, vzhodno mejo si deli s Srbijo, jugovzhodno pa s Črno Goro. Bosna in Hercegovina je izšla iz Jugoslavije leta 1992 in je danes urejena v mednarodno nadzorovano demokratično republiko, ki je z okoli 3,5 milijona prebivalcev razdeljena na dve politični entiteti: **Federacija Bosne in Hercegovine** oziroma politična skupnost Bošnjakov in bosanskih Hrvatov ter **Republika Srbska**, ki združuje bosanske Srbe. Moč oblasti v državi je razdeljena na etnični podlagi. Ustava Bosne in Hercegovine, uveljavljena z Daytonskim sporazumom (leta 1995), določa Parlamentarno skupščino BiH kot najvišji zakonodajni organ. Le-ta je sestavljen iz dveh domov – Predstavniški dom in Dom naroda, v katerem so predstavniki obeh entitet, dve tretjini iz Federacije in ena tretjina iz Republike srbske (38, 39). Pomembno vlogo v državi ima tudi visoki predstavnik mednarodne skupnosti, postavljen s strani EU in ZDA, ki skrbi za uveljavljanje vsebine Daytonskega sporazuma in vzdrževanje miru.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Zdravstveno stanje prebivalcev BiH je že leta podobno kot v ostalih okoliških državah. Najpogostejši vzroki smrti v letu 2006 so bile bolezni cirkulatornega sistema (možganska kap, akutni miokardni infarkt, zastoj srca) in maligne neoplazme (pljučni rak ter rak dojke), ki po svoji pogostnosti predstavljajo tri četrtine vseh vzrokov smrti prebivalcev BiH. Stopnja smrtnosti zaradi bolezni kardiovaskularnega sistema je pri prebivalcih BiH nižja kot pri prebivalcih Albanije in Hrvaške, a višja kot pri prebivalcih Slovenije in ostalih državah članicah EU. Nalezljive bolezni, še posebej tuberkuloza, hepatitis B in C, HIV infekcije in zoonoze, še naprej ostajajo pomemben problem javnega zdravstva. V letu 2006 so prevladovala obolenja, kot so: akutne infekcije zgornjih dihalnih poti, hipertenzija, akutni bronhitis, bronhiolitis, cistitis itd., največkrat kot posledica slabih življenjskih navad (kajenje, prekomerna telesna teža, fizična neaktivnost) (40). Povprečna starost prebivalcev Bosne in Hercegovine je 38,3 let; večja je v Republiki Srbski (40,8) in manjša v Federaciji BiH (37,0) (41).

2.3 ALBANIJA

Republika Albanija je država v Jugovzhodni Evropi, ki ima dobrih 3,5 milijonov prebivalcev. Na severu meji na Srbijo in Črno Goro, na vzhodu na Makedonijo, na jugu na Grčijo, na zahodu in jugozahodu pa na Jadransko in Jonsko morje. Albanija je demokratična republika, ki se je od Otomanskega cesarstva odcepila leta 1912. Po drugi svetovni vojni je bila to komunistična država, ki od leta 1990 predstavlja pomembno tranzitno pot. Danes je članica Organizacije za varnost in sodelovanje v Evropi, večine teles Organizacije združenih narodov ter Interpola. Prav tako je vključena v Partnerstvo za mir zveze NATO.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Kakovost zdravstvenega sistema v Albaniji je nizka v primerjavi z ostalimi državami Jugovzhodne Evrope. Kljub temu je za to državo značilna zelo visoka rodnost ter majhna smrtnost v primerjavi z državami članicami EU, posledično je naravni prirastek zelo visok (11,1) in celo najvišji v Evropi. Glavni vzroki smrti prebivalstva so bolezni cirkulatornega sistema, rak, nesreče in poškodbe, bolezni respiratornega in živčnega sistema ter infekcije.

2.4 SRBIJA

Republika Srbija je kontinentalna država, ki leži v osrednjem delu Balkanskega polotoka. Na severu meji na Madžarsko, na vzhodu na Romunijo in Bolgarijo, na jugu na Republiko Makedonijo in na Kosovo, na zahodu pa na Črno Goro, Hrvaško in BiH.

Od konca prve svetovne vojne je bila najprej večino časa sestavni del skupne države, ki se je imenovala Kraljevina Srbov, Hrvatov in Slovencev, kasneje pa se je preimenovala v Kraljevino Jugoslavijo in nazadnje v Socialistično federativno republiko Jugoslavijo (SFRJ). Po razpadu SFRJ je Srbija postala del Zvezne republike Jugoslavije in kasneje del državne skupnosti Srbije in Črne Gore. Kot naslednica le-te je 5. junija 2006 ponovno postala suverena in neodvisna država. Danes je opredeljena kot demokratična država.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Podatki iz zadnjega popisa prebivalstva leta 2002 (brez podatkov za Kosovo in Metohijo) kažejo, da v Republiki Srbiji živi slabih 7,5 milijonov prebivalcev (42). Število živorojenih otrok na 1.000 prebivalcev se je v letih od 1990 do 2005 zmanjšalo za dobrih 20 %, medtem ko je število umrlih naraslo za slabo četrtno. Posledično se to odraža v zmanjšanju vrednosti naravnega prirastka in to celo v negativne vrednosti. V primerjavi z drugimi evropskimi državami je Srbija na visokem petem mestu držav z negativnim naravnim prirastkom, ki za leto 2008 znaša -4,6 (43). Ključni razlogi za zmanjšanje naravnega prirastka so tragične zgodovinske okoliščine, vojne, izseljevanje, zmanjšanje števila žensk v reproduktivni dobi.

Bolezni srca in ožilja so najpogostejši vzroki smrti, skupaj z malignimi tumorji pa predstavljajo tri četrtine vseh vzrokov smrti v Srbiji. Poglavitni dejavniki tveganja za nastanek kroničnih nenalezljivih bolezni pa so, kajenje, alkohol, neprimerna prehrana, debelost, hipertenzija in hiperholesterolemija, nezadostna telesna aktivnost. Po podatkih iz leta 2008 naj bi bila pričakovana življenjska doba 71,1 let za moške in 76,3 let za ženske (43).

2.5 KOSOVO

Kosovo (albansko *Kosova*) je majhna celinska država na Zahodnem Balkanu, ki na severu meji na Srbijo, na zahodu na Črno Goro in na jugu na Albanijo in Makedonijo. Je delno priznana celinska republika, ki je močno zaznamovana s svojo nemirno preteklostjo in v kateri živi več kot dva milijona prebivalcev. Neodvisnost od Srbije je razglasilo 17. februarja 2008, mednarodno priznanje državnosti pa je bilo le delno. Srbija in še nekatere druge države, ki oporekajo suverenosti Kosova, menijo, da je Kosovo srbska pokrajina z imenom Avtonomna pokrajina Kosovo in Metohija.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Po podatkih Statističnega urada Kosovo in oceni prebivalstva v začetku leta 2008 živi na Kosovu okoli 2,15 milijona prebivalcev. Prebivalstvo je etnično razdeljeno na Albance, ki predstavljajo večino (okoli 90 %) tamkajšnjega prebivalstva, in na Srbe, ki predstavljajo večino (okoli 6 %) od manjših etničnih skupin, prisotnih na tem področju. Polovica prebivalstva je mlajša od 25 let. Podatki za leto 2008 kažejo, da je rodnost precej visoka (16,0 živorojenih otrok na 1000 prebivalcev). Smrtnost za isto leto znaša 3,2 na 1000 prebivalcev (44, 45). Prebivalci obolevajo predvsem za infekcijami zgornjih dihal, boleznimi srca, rakom, revmatičnimi obolenji ter infekcijami.

2.6 ČRNA GORA

Republika Črna Gora je država na zahodnem Balkanu, ki meji na severovzhodu na Srbijo, na jugovzhodu na Albanijo, na jugozahodu na Jadransko morje ter na zahodu na Hrvaško in BiH. Po razpadu SFRJ se Črna Gora ni odločila za samostojno pot, temveč je leta 1992 skupaj s Srbijo oblikovala Zvezno republiko Jugoslavijo. Le-ta se je leta 2003 preimenovala v Državno skupnost Srbije in Črne Gore, ki tudi ni dolgo zdržala. Junija 2006 je Črna Gora namreč razglasila neodvisnost.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Popis prebivalstva iz leta 2003 je pokazal, da v Črni Gori živi slabih 620.000 prebivalcev. Pričakovana življenjska doba je na nivoju držav, ki so po svojem ekonomskem in socialnem razvoju podobne Črni Gori, po drugi strani pa je manjša v primerjavi z državami

EU. Smrtnost prebivalcev Črne Gore je dober pokazatelj demografskih in zdravstvenih lastnosti prebivalcev, pa tudi socialno-ekonomskih razmer, v katerih le-ti živijo. Splošna stopnja umiranja v Črni Gori raste, kar je posledica staranja prebivalstva. Najpogostejši vzroki smrti v letu 2005 so bili kronične nenalezljive bolezni kot so: bolezni krvožilnega sistema, tumorji in bolezni dihalnega sistema. Prevlada pogostnosti kardiovaskularnih in malignih obolenj v strukturi smrtnosti je predvsem posledica nezdravega načina življenja prebivalcev (kajenje, nepravilna prehrana, nezadostna telesna aktivnost, stres) (46, 47).

2.7 MAKEDONIJA

Makedonija je celinska demokratična država z okoli dvema milijonoma prebivalcev. Zahodno mejo si deli z Albanijo, južno z Grčijo, vzhodno z Bolgarijo ter severno s Srbijo. Zaradi spora z Grčijo, ki nasprotuje uporabi imena *Makedonija*, je v mednarodnih organizacijah, kot so Združeni Narodi, uradno ime države **Nekdanja jugoslovanska republika Makedonija** (angl. FYROM – The former Yugoslav Republic of Macedonia), precej držav pa je priznalo državo pod imenom **Republika Makedonija**. Svojo polno neodvisnost od SFRJ je razglasila 8. septembra 1991.

ZDRAVSTVENI PROFIL PREBIVALSTVA

Glede na podatke iz popisa števila prebivalcev leta 2002, znaša skupno število vseh prebivalcev v Makedoniji okoli 2,02 milijona. Podatki iz leta 2004 kažejo, da je pričakovana življenjska doba za oba spola 73,54 let, kar je 5 let manj od evropskega povprečja. Čeprav je rodnost padala v obdobju med 1993 in 2003, je Makedonija še vedno na drugem mestu, takoj za Albanijo, po številu živorojenih otrok na 1000 prebivalcev. Malo je raziskav, ki bi pokazale vzroke za smrtnost prebivalstva. Najpogostejši vzrok smrti so bolezni cirkulatornega sistema, sledijo maligne neoplazme, poškodbe in zastrupitve, bolezni dihalnega sistema, bolezni endokrinega ter prebavnega sistema. Zaradi krize na Kosovu, se je povečalo število beguncev, ki so negativno vplivali na zdravje populacije. Med drugim se je to kazalo v povečanju incidence tuberkuloze potem, ko se je le-ta v 90. letih prejšnjega stoletja signifikantno padala. Leta 2004 je bila incidenca tuberkuloze v Makedoniji kar trikrat večja od EU povprečja (48).

3 NAMEN DELA

Slovenija je morala do vstopa v EU uskladiti nacionalno zakonodajo s pravnim redom Evropske unije, kar je veljalo tudi za področje zdravil. Ker države zahodnega Balkana še niso članice Evropske unije, menimo, da obstajajo razlike med njihovo zakonodajo na področju zdravil ter slovensko oziroma evropsko.

V nalogi nas bo med drugim zanimalo, kako je vstop Slovenije v EU vplival na slovensko zakonodajo na področju zdravil in posledično na regulatorno ureditev tega področja. Glavni namen naloge je primerjati regulativo zdravil v državah zahodnega Balkana z regulativo zdravil v Sloveniji. Zaradi obširnosti samega področja, se bomo osredotočili predvsem na pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, obliko vloge oziroma predložene dokumentacije, pogledali bomo, kako so definirana generična zdravila ter trajanje obdobja ekskluzivnosti podatkov. Zanimale nas bodo tudi tipično lokalne zahteve, kot so zahteve za označevanje zdravil, zahteve glede proizvajalca/izdelovalca, imetnika dovoljenja za promet, predlagatelja vloge za dovoljenje za promet. V pregledu bomo predstavili razlike in podobnosti v zgoraj navedenih parametrih med Slovenijo in posamezno državo zahodnega Balkana.

Na podlagi analize bomo poskušali oceniti, kako dobro imajo države zahodnega Balkana usklajene regulatorne zahteve in predpise na področju zdravil s predpisi v Sloveniji oziroma v Evropski uniji. Na primeru novosti, ki jih je Slovenija zaradi vključitve v Evropsko unijo vnesla v nacionalno zakonodajo na področju zdravil, ter na podlagi stopnje vključevanja posamezne države zahodnega Balkana v Evropsko unijo bomo ugotavljali, katere zahteve v nacionalni zakonodaji teh držav bi bilo potrebno v prihodnje uskladiti z evropskimi zahtevami.

4 MATERIALI IN METODE

4.1 MATERIALI

Za izdelavo diplomske naloge smo črpali podatke iz **evropskih predpisov** na področju zdravil, ki so hkrati veljavni tudi v Republiki Sloveniji:

Direktiva 2001/83/ES in Uredba 726/2004/ES,

Navodila za predlagatelje »*Notice to applicants*« in regulatorne smernice »*Regulatory guidelines*« za zdravila za uporabo v humani medicini, ki so strnjena v volumnu 2 pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji »*The rules governing medicinal products in the European Union*«:

- Volumen 2A – Postopki za pridobitev dovoljenja za promet
- Volumen 2B – Oblika in vsebina dokumentacije
- Volumen 2C – Regulatorna navodila.

Za regulatorne zahteve in smernice v Sloveniji pa nam je bila osnova **zakonodaja Republike Slovenije** na področju zdravil, in sicer:

Zakon o zdravilih (ZZdr-1) (Uradni list RS, št. 31/2006) in njegovi podzakonski akti, še posebej pa Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS št. 59/2006) ter Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Uradni list RS, št. 54/2006)

Zakonodaja držav zahodnega Balkana nam je predstavljala osnovo pri iskanju razlik v regulativi zdravil. Podatke smo črpali:

- iz veljavnih Zakonov o zdravilih oziroma Zakonov o zdravilih in medicinskih pripomočkih pri tistih državah, kjer ti dve področji nista pravno ločeni,
- iz pravilnikov in administrativnih navodil za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

V veliko pomoč so nam bili tudi **internetni viri** (internetne strani pristojnih regulatornih organov, vladne strani, strani pristojnih ministrstev). Poleg tega smo tudi navezali stik z nekaterimi **osebami, ki imajo delovne izkušnje na področju regulative zdravil**.

4.2 METODE

Metoda našega dela je bila **primerjalna analiza** regulative zdravil držav zahodnega Balkana (Hrvaška, Bosna in Hercegovina, Albanija, Srbija, Kosovo, Črna Gora in Makedonija) z regulativo zdravil v Sloveniji. Natančneje smo preučili zahteve za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, njegovega podaljšanja ter obliko vloge, zahteve za označevanje zdravil, definicije nekaterih izrazov v nacionalnih pravnih virih na področju zdravil, čas trajanja obdobja ekskluzivnosti podatkov. Pozorni smo bili na podobnosti v prej omenjenih parametrih, in sicer predvsem z vidika stopnje usklajevanja nacionalne zakonodaje posamezne države s pravnimi viri Evropske unije. Bolj kot podobnosti pa so nas zanimale same razlike v regulativi zdravil med posamezno državo zahodnega Balkana in Slovenijo. Le-te smo v analizah predstavili tabelarično.

5 REZULTATI

5.1 ZAKONODAJA NA PODROČJU REGULATIVE ZDRAVIL V REPUBLIKI SLOVENIJI PO VSTOPU V EU

Republika Slovenija je morala do pristopa k Evropski uniji uskladiti svoj pravni red s pravnim redom EU (*Acquis communautaire*), s čimer naj bi se po pristopu zagotovile enake pravice in dolžnosti vsem državljanom razširjene Evropske unije. Harmonizacija pravnega reda je namreč ena najpomembnejših nalog države pristopnice, ki pa se s pristopom ne zaključí, temveč se zgolj prilagodi novemu statusu države članice. Evropska zakonodaja se na področju farmacije nenehno dopolnjuje in spreminja na podlagi novih znanstvenih in tehničnih dosežkov ter na podlagi novih upravnih postopkov, ki omogočajo enotnejši pristop k zagotavljanju varovanja javnega zdravja. Tem spremembam je zavezana tudi Republika Slovenija, ki jim z objavljanjem dopolni svojih pravilnikov v Uradnem listu RS tudi sledi.

Na področju regulative zdravil je v letu 2004 Evropska unija hkrati s širitvijo uspešno izvedla revizijo zakonodaje. Bistvene spremembe, ki jih je prinesla nova evropska zakonodaja in katere najpomembnejša določila smo prenesli tudi v slovenski pravni red, so naslednje:

- **konsolidacija postopkov za pridobitev dovoljenja za promet** ter novi postopek – **decentralizirani postopek**, ki je krajši od MRP postopka, omogoča večjo fleksibilnost ter zahteva večje sodelovanje med državami članicami,
- **okrepitev sodelovanja med državami članicami** glede postopkov za pridobitev dovoljenja za promet, izmenjave farmakovigilančnih podatkov, podatkov o kliničnih preskušanjih ter ostalih področij sodelovanja,
- **nove definicije** ter izboljšanje obstoječih (generično zdravilo in referenčno zdravilo, biološko zdravilo...),
- **harmonizacija obdobja ekskluzivnosti podatkov (8+2+1)** ne glede na postopek in tip vloge,

- **uvajanje evropskega referenčnega produkta**, kar omogoča prihod na trg generičnemu zdravilu, ki se lahko sklicuje na podatke referenčnega zdravila kjerkoli v EU,
- **možnost ukinitve dovoljenja za promet** za zdravila, če v treh zaporednih letih ne pridejo na trg (*»sunset clause«*). To omogoča boljši pregled nad dejanskim stanjem na trgu in manj nepotrebnega administrativnega obremenjevanja,
- **okrepitev farmakovigilančnega sistema**, vključno z večjo pogostnostjo priprave in predložitve periodičnih poročil o varnosti zdravila (PSUR),
- **opustitev podaljšanja dovoljenja za promet** z zdravilom po prvem podaljšanju, razen v izjemnih primerih,
- **natančna opredelitev tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora**,
- **boljša berljivost navodil za uporabo** za bolnike ter uvajanje osnovnega označevanja v Braillovi pisavi.

5.2 PRIMERJAVA REGULATIVE ZDRAVIL DRŽAV ZAHODNEGA BALKANA Z REGULATIVO ZDRAVIL V SLOVENIJI

5.2.1 REGULATIVA ZDRAVIL V REPUBLIKI HRVAŠKI

Organ, pristojen za zdravila, je Agencija za zdravila in medicinske pripomočke, »Agencija za lijekove i medicinske proizvode« (ALMP), ki je pravna oseba v javnih oblasteh. Nastala je 1. oktobra 2003 kot pravni naslednik Hrvaškega zavoda za kontrolo zdravil in Hrvaškega zavoda za kontrolo imunobioloških izdelkov. Nadzor nad zakonitostjo delovanja ALMP vrši Ministrstvo za zdravje in socialne zadeve. Njeni glavni strateški cilji pa so:

- izboljšanje predpisanih rokov izdaje dovoljenja za promet z zdravili in homeopatskimi izdelki,
- omogočitev kontinuiranega in kakovostnega spremljanja neželenih učinkov zdravil in medicinskih pripomočkov na ozemlju Republike Hrvaške,
- sodelovanje z vsemi zdravstvenimi in znanstvenimi ustanovami v državi, z regulatornimi telesi v Evropi ter mednarodnimi organizacijami,
- v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in socialne zadeve delati na prilagoditvi hrvaške zakonodaje s pravnim redom EU ter skozi sodelovanje z EMEA in Evropskim direktoratom za kakovost zdravil (EDQM) vključevanje v evropski regulatorni sistem.

Agencija opravlja svoje naloge v zvezi z zdravili, medicinskimi pripomočki in homeopatskimi izdelki skladno z zakonskimi in podzakonskimi predpisi Republike Hrvaške.

Hrvaška ima tako kot Slovenija ločeno urejeno zakonodajo za zdravila in za medicinske pripomočke. Krovna zakona, ki urejata področji zdravil in medicinskih pripomočkov, sta »Zakon o lijekovima« (»Narodne novine«, št. 71/07) ter »Zakon o medicinskim proizvodima« (»Narodne novine«, št. 67/08). Zakon o zdravilih določa postopek preskušanja zdravil ter izdaje dovoljenja za promet, proizvodnjo, označevanje, klasifikacijo, promet z zdravili, farmakovigilanco, oglaševanje in obveščanje, nadzor nad zdravili ter kontrolo kakovosti. Ta zakon določa tudi pogoje in način pridobitve dovoljenja za promet s homeopatskimi zdravili ter nadzor nad njimi.

Najprej si pogledjmo razlike v definicijah nekaterih izrazov, ki jih vsebujeta Zakon o zdravilih v Republiki Hrvaški in Zakon o zdravilih (ZZdr-1) v Sloveniji (Preglednica I).

Preglednica I: Razlike v definicijah, ki jih vsebujeta slovenski in hrvaški zakon o zdravilih

SLOVENIJA	HRVAŠKA
<p>ZZdr-1 ne definira izvornega oziroma originalnega zdravila.</p> <p>Referenčno zdravilo pomeni zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet na podlagi 23. člena ZZdr-1 in se na njegovo dokumentacijo sklicujejo drugi predlagatelji v skladu z zakonom ZZdr-1 in na njegovi podlagi izdanimi predpisi.</p>	<p>Izorno zdravilo (originalno zdravilo), ki je <i>prvo na svetu</i> dobilo dovoljenje za promet na podlagi popolne dokumentacije o kakovosti, varnosti in učinkovitosti.</p> <p>Referenčno zdravilo je zdravilo, ki je pridobilo <i>dovoljenje za promet v Republiki Hrvaški ali v EU</i> na podlagi popolne dokumentacije o kakovosti, varnosti in učinkovitosti.</p>
<p>ZZdr-1 loči med proizvajalcem in izdelovalcem zdravila.</p> <p>Proizvajalec zdravila je pravna ali fizična oseba, ki je <u>odgovorna</u> za razvoj, izdelavo, kontrolo kakovosti, opremljanje, označevanje ter varnost in učinkovitost zdravila ne glede na to, ali je izdelal zdravilo sam ali ga je v njegovem imenu izdelala tretja oseba.</p>	<p>Zakon loči med proizvajalcem zdravila in proizvajalcem zdravila glede na mesto proizvodnje.</p> <p>Proizvajalec zdravila je pravna oseba, ki je odgovorna za razvoj, izdelavo, kontrolo kakovosti, opremljanje, označevanje ter varnost in učinkovitost zdravila ne glede na to, ali je izdelal zdravilo sam ali ga je v njegovem imenu izdelala druga oseba.</p>

SLOVENIJA	HRVAŠKA
<p>Izdelovalec zdravila je pravna ali fizična oseba, ki ima dovoljenje za izdelavo zdravila v skladu z Zakonom o zdravilih ter na njegovi podlagi izdanimi predpisi.</p> <p><i>Izdelovalec je v bistvu tisti, ki sprošča zdravilo.</i></p>	<p>Proizvajalec zdravila glede na mesto proizvodnje je pravna oseba, ki ima dovoljenje za proizvodnjo za proizvodni obrat ali obrate, v katerih se opravlja proizvodnja končnega zdravila.</p> <p><i>Ta pravna oseba je v bistvu ekvivalentna izdelovalcu zdravila.</i></p>

Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Agencija je dolžna zavrniti ali odobriti dovoljenje za promet z zdravilom v roku 210 dni ali manj od prejete formalno popolne vloge. Dovoljenje se izda za dobo 5 let in se tudi odvzame, če zdravilo v treh zaporednih letih dejansko ne pride na trg. Veljavnost dovoljenja za promet se lahko podaljša za naslednjih 5 let in za nedoločen čas po prvem podaljšanju dovoljenja. V slednjem primeru Agencija ponovno oceni razmerje med tveganjem in koristjo zdravila, imetnik dovoljenja za promet pa mora predložiti popolno dokumentacijo s posodobljenimi podatki o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila, vključno z vsemi spremembami od datuma pridobitve dovoljenja za promet.

Spodnja preglednica (Preglednica II) prikazuje zahteve za imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji in v Republiki Hrvaški ter zahteve za obliko vloge v eni in drugi državi.

Preglednica II: Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

SLOVENIJA	HRVAŠKA
Oblika vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom	
<p>Do 30.4.2005 je bilo mogoče vložiti predlog za pridobitev dovoljenja za promet v obliki »Evropskega dosjeja«, če je bil v kateri od držav članic EU tak predlog vložen pred 1. novembrom 2003. Od 1. maja 2005 pa mora podatke in dokumente predlagatelj predložiti v obliki CTD, ki vsebuje 5 modulov.</p> <p><i>Dokumentacija v obliki »Evropskega dosjeja« je bila sestavljena iz 4 delov:</i> <i>I. del – splošni del, II. del – farmacevtsko-kemični in biološki del, III. del – neklinični farmakološko-toksikološki del, IV. del – klinični del dokumentacije.</i></p>	<p>Predložena dokumentacija mora biti v CTD obliki (5 modulov).</p> <p>Izjemoma lahko predlagatelj predloži dokumentacijo v obliki <i>Standardne tehnične dokumentacije (STD)</i>, vendar ob predhodnem strinjanju ALMP ter pisni obrazložitvi o nezmožnosti predaje dokumentacije v CTD obliki. STD dokumentacijo je predlagatelj obvezen dopolniti z deli in/ali podatki, ki so predpisani za CTD obliko dokumentacije, niso pa sestavni del dokumentacije v STD obliki.</p> <p>STD oblika dokumentacije je sestavljena iz 4 delov: del I – povzetek dokumentacije, del II – kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija, del III – farmakološko-toksikološka dokumentacija, del IV – klinična dokumentacija.</p>
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom...	
... pravna ali fizična oseba s sedežem v Evropski uniji	... pravna oseba s sedežem v Republiki Hrvaški

Za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet v državah članicah EU po centraliziranem postopku, postopku z medsebojnim priznavanjem ali po decentraliziranem postopku, veljajo posebni pogoji za pridobitev dovoljenja za promet v Republiki Hrvaški. Na osnovi nCADREAC sporazuma o sodelovanju med pristojnimi organi za zdravila v državah srednje in južne Evrope so določeni pogoji za poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet s temi zdravili ter sodelovanje pristojnega organa države kandidatke v nekaterih organih Evropske unije. Agencija je dolžna zavrniti ali odobriti dovoljenje za

promet z zdravilom v roku 150 dni od prejetja formalno popolne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je pridobilo dovoljenje za promet v državah članicah EU po centraliziranem postopku. V primeru nCADREAC decentraliziranega postopka in nCADREAC postopka z medsebojnim priznavanjem se rok podaljša na 180 dni.

Dokumentacija mora vsebovati naslednje podatke in dokumente:

- izpolnjen obrazec za vsako farmacevtsko obliko, jakost in pakiranje,
- pogodbo o zastopstvu (original ali overjena kopija) ter dokaz o vpisu predlagatelja v sodni register pristojnega trgovskega sodišča (izvirnik ali overjena kopija, ne starejši od 6 mesecev od datuma predaje vloge),
- potrdilo o plačilu upravne takse,
- dokumentacija v obliki CTD (lahko tudi v obliki STD), vključno z izjavo, da je predana dokumentacija enaka dokumentaciji zdravila, ki je pridobilo dovoljenje za promet v EU po centraliziranem postopku / MRP postopku / decentraliziranem postopku.

Po pridobitvi dovoljenja za promet ALMP obvesti referenčno državo in njen pristojni organ ter nCADREAC-ovo tajništvo o uspehu postopka.

Označevanje zdravila

Tudi pri označevanju je opaziti nekatere razlike, predvsem v jezikovnih zahtevah. Ime zdravila v Braillovi pisavi se zahteva tudi v Republiki Hrvaški (Preglednica III).

Preglednica III: Zahteve za označevanje zdravila

SLOVENIJA	HRVAŠKA
<p>Vsako zdravilo, ki se daje v promet, mora biti označeno na zunanji ali na stični ovojnini, če zunanje ovojnine ni, s podatki o zdravilu v slovenskem jeziku.</p> <p>Ime zdravila mora biti na ovojninu napisano tudi v Braillovi pisavi.</p> <p>Dovoljeno je pakiranje zdravil v ovojnino v jeziku države proizvajalke v latinici ter z nalepko v slovenskem jeziku, če poročilo o porabi zdravila v preteklem letu ali letni načrt porabe zdravila ali obojega ne presega 3.000 kosov letno.</p>	<p>Podatki na zunanji in stični ovojninu morajo biti napisani v hrvaškem jeziku in latinici.</p> <p>Ime zdravila mora biti napisano tudi v Braillovi pisavi.</p> <p>Za zdravila, ki so v prometu v majhnih količinah, ki so namenjena za zdravljenje težkih in redkih bolezni ali za zdravljenje manjšega števila bolnikov lahko Minister za zdravje na predlog ALMP odobri označevanje v jeziku katere od držav članic EU, vendar pod pogojem, da je besedilo napisano v latinici.</p>

5.2.2 REGULATIVA ZDRAVIL V BOSNI IN HERCEGOVINI

Pristojen organ za zdravila je Agencija za zdravila in medicinske pripomočke BiH, »Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine«, ki deluje od 1. maja 2009. Z istim dnem je prenehala delovati Agencija za zdravila Republike Srbske. Agencija je samostojna upravna organizacija, s sedežem v Banja Luki, in ima lastnost pravne osebe.

Krovni zakon na nivoju države je Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, »Zakon o lijekovima i medicinskim sredstvima«, (Uradni list BiH, št. 58/08), ki ureja proizvodnjo, preskušanje in promet z zdravili in medicinskimi pripomočki, pogoje in merila za zagotavljanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil in medicinskih pripomočkov, nadzor nad zdravili, medicinskimi pripomočki in pravnimi osebami, ki proizvajajo, preskušajo ali opravljajo promet na debelo z zdravili in medicinskimi pripomočki. Ker pa je BiH država, ki je razdeljena na dve politični entiteti in je tudi oblast v državi razdeljena

na dva dela, imata tako Federacija BiH in Republika Srbska tudi vsaka svojo zakonodajo, ki ureja področje zdravil in medicinskih pripomočkov. V predpisih na nivoju teh dveh entitet so zdravila in medicinski pripomočki zakonsko ločeno urejeni.

Spodnja preglednica (Preglednica IV) prikazuje razlike v nekaterih definicijah izrazov, čas trajanja podatkovne in tržne ekskluzivnosti ter nekatere razlike v zahtevah za pridobitev dovoljenja za promet in njegovega podaljšanja v Sloveniji in v BiH.

Preglednica IV: Razlike v definicijah izrazov ter v zahtevah za dovoljenje za promet z zdravilom med Slovenijo in BiH

SLOVENIJA	BiH
<p>Predlagatelj pravna ali fizična oseba s sedežem v EU. To je lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proizvajalec zdravila ali - pravna ali fizična oseba, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo. 	<p>Predlagatelj je lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proizvajalec zdravila s sedežem v BiH ali - pravna oseba, ki zastopa tujega proizvajalca in ima sedež v BiH. <p>Zastopnik proizvajalca mora imeti sklenjeno pogodbo o zastopanju pri Ministrstvu za zunanjo trgovino in ekonomske odnose BiH.</p>
<p>Imetnik dovoljenja za promet je pravna ali fizična oseba, ki ima sedež v EU.</p>	<p>Imetnik dovoljenja za promet je pravna oseba, ki je lahko proizvajalec s sedežem v BiH, ali zastopnik tujega proizvajalca in s sedežem v BiH.</p>
Podatkovna ekskluzivnost / tržna ekskluzivnost	
<p>8 let podatkovne ekskluzivnosti in 10 let (+1 leto) tržne ekskluzivnosti</p>	<p>8 let podatkovne ekskluzivnosti 10 let tržne ekskluzivnosti</p>

SLOVENIJA	BiH
DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM	
<p>CTD oblika vloge</p> <p>Veljavnost dovoljenja: 5 let</p> <p>V <u>roku treh zaporednih let</u> po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravilo priti na trg, če ne se mu odvzame dovoljenje.</p>	<p>Vloga v obliki »Evropskega dosjeja«</p> <p>Veljavnost dovoljenja: 5 let</p> <p>V roku <u>treh zaporednih let</u> po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravilo priti na trg, če ne se mu odvzame dovoljenje. Izjeme so le v primeru, če to, na podlagi obrazložitve imetnika dovoljenja za promet, odobri Agencija.</p>
Podaljšanje dovoljenja za promet	
Vlogo za podaljšanje je treba predložiti najmanj šest mesecev pred iztekom dovoljenja za promet z zdravilom.	
<p>Zdravilo, katerega dovoljenje za promet je poteklo ali je bilo spremenjeno in ki je bilo izdelano, vneseno ali uvoženo do izteka ali do spremembe dovoljenja, je lahko v prometu do izteka roka uporabnosti zdravila, vendar najdlje 18 mesecev po izteku ali spremembi dovoljenja.</p>	<p>Zdravilo, kateremu je dovoljenje za promet poteklo in ni bilo pravočasno podaljšano, je lahko v prometu največ 12 mesecev po izteku dovoljenja, razen v primerih, ki se nanašajo na varnost in učinkovitost zdravila.</p>

Označevanje zdravil

Zdravila, ki so v prometu v BiH, morajo biti označena na zunanji oziroma na stični ovojnini v enem izmed treh uradnih jezikov v BiH (bošnjaški, srbski in hrvaški). Podatki so lahko tudi v enem ali več tujih jezikih, pod pogojem, da so v vseh jezikih identični. Vsako zdravilo mora imeti tudi priloženo navodilo za uporabo, napisano v enem izmed treh uradnih jezikov BiH in v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, razen v primeru, če so vsi potrebni podatki že na zunanji ovojnini.

Zahteve glede označevanja zdravil v Sloveniji so prikazane v prvem stolpcu Preglednica III.

5.2.3 REGULATIVA ZDRAVIL V ALBANIJI

Krovni zakon na področju zdravil je Zakon o zdravilih in farmacevtskih storitvah, »*Legjit per barnat dhe sherbimin farmaceutik*« št. 9323, ki je bil sprejet 25.11.2004.

Pristojen organ za zdravila deluje znotraj Ministrstva za zdravje. V primeru, da želi predlagatelj pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom v Albaniji, mora vlogo z dokumentacijo predložiti Oddelku za registracije v Nacionalnem centru za kontrolo zdravil, »*Sektorit te Regjistrimit te Qendres Kombetare te Kontrollit te Barnave*«.

Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom mora predlagatelj predložiti dokumentacijo v naslednji obliki:

IA – administrativni podatki

IB – podatki o že pridobljenem dovoljenju za promet

- certifikat o zdravilu – CPP,
- potrdilo pristojnega organa o tem, da je zdravilo izdelano v skladu z dobro proizvodno prakso,
- kopije odločb o pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v drugih državah,
- odločbe o pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v najmanj dveh državah Evropske skupnosti ali v ZDA (original ali kopije, prevedene v angleški jezik ter overjene s strani države proizvajalke)

IC – povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodilo za uporabo v albanskem jeziku, izdelek v originalnem pakiranju in referenčni standardi za kontrolo kakovosti, vključno s certifikatom o analizi, ekspertna poročila

II – kemijska, farmacevtska, biološka dokumentacija

III – predklinična dokumentacija (farmakološko-toksikološka dokumentacija)

IV – klinična dokumentacija

Dovoljenje za promet odobri Minister za zdravje in **se izda za dobo 5 let**. Po tem času je treba dovoljenje podaljšati. Imetnik dovoljenja mora predati vlogo za podaljšanje 3-5 mesecev pred iztekom dovoljenja za promet. Vloga za podaljšanje dovoljenja mora vsebovati vse dele (popolna dokumentacija) tako kot pri vlogi za pridobitev dovoljenja za promet. Če imetnik dovoljenja kasneje predloži vlogo za podaljšanje, mora plačati zamudnino. Če pa zamudi rok in sploh ne predloži vloge za podaljšanje pred iztekom

dovoljenja za promet, želi pa še vedno imeti zdravilo v prometu v Albaniji, potem mora predložiti novo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, in sicer v obliki popolne dokumentacije. Dovoljenje se **podaljša za 5 let**, in sicer od datuma izdaje sklepa o podaljšanju dovoljenja za promet. **Označevanje zdravil** pa je v albanskem jeziku.

Tudi v Sloveniji se izda dovoljenje za promet za dobo 5 let, katerega veljavnost mora imetnik dovoljenja podaljšati tako, da najmanj 6 mesecev pred iztekom dovoljenja predloži vlogo za njegovo podaljšanje. Za razliko od albanske regulative, pa je veljavnost dovoljenja po prvem podaljšanju neomejena. Zahteve glede označevanja zdravil v Sloveniji so prikazane v prvem stolpcu Preglednica III.

5.2.4 REGULATIVA ZDRAVIL V SRBIJI

Srbija nima ločeno urejene zakonodaje za zdravila in medicinske pripomočke. Krovni zakon je Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, »Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima« (Uradni list Republike Srbije, št. 84/04), ki pokriva obe področji in ureja pogoje za izdelavo, promet in preskušanje zdravil in medicinskih pripomočkov, ki se uporabljajo v humani in veterinarski medicini, ureja nadzor, določa pogoje in postopek za pridobitev dovoljenja za promet za zdravila in medicinske pripomočke ter določa ustanovitev pristojnega organa za zdravila, tj. Agencija za zdravila in medicinske pripomočke Srbije, »Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije« (v nadaljnjem besedilu ALIMS).

Ambicije Srbije so, da dohiti regulatorne standarde Evrope glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti ter dostopnosti zdravil in medicinskih pripomočkov, da bi lahko ponudila svojim prebivalcem kakovostno zdravstveno zaščito, hkrati pa izvedla popolno harmonizacijo z EU. V kontekstu Nacionalne zdravstvene politike ter Zakona, sta Agencija za zdravila in medicinske pripomočke Srbije in Inšpekcijska služba ključna dela nacionalnega regulatornega sistema v sektorju zdravstvenih izdelkov Srbije. Agencija je bila ustanovljena 1. oktobra 2004 v skladu z Zakonom o zdravilih in medicinskih pripomočkih Srbije. Njene glavne aktivnosti so izdaja dovoljenj za promet, dovoljenj za klinična preskušanja, izdaja odobritev in potrdil za zdravila in medicinske pripomočke ter kontrola kakovosti zdravil in medicinskih pripomočkov, ki izpolnjujejo zahteve, potrebe in

pričakovanja uporabnika, zahteve zakona in drugih normativnih dokumentov. Med drugim tudi obvešča in daje predloge za racionalno uporabo zdravil in medicinskih pripomočkov, spremlja neželene učinke zdravil in medicinskih pripomočkov itd.

Vizija ALIMS so usluge svetovne kakovosti. Danes deluje kot zelo dinamična nevladna institucija, ki se zelo hitro razvija v dobro organiziran regulatorni organ in namerava postati vodilna agencija v Jugovzhodni Evropi. Zagotavljanje kakovosti je postalo integralni del vseh njenih aktivnosti.

V naslednji preglednici (Preglednica V) so prikazane razlike v nekaterih določitvah in zahtevah kar zadeva pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom in njegovega podaljšanja.

Preglednica V: Dovoljenje za promet z zdravilom in njegovo podaljšanje

SLOVENIJA	SRBIJA
DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM	
<p>Predlagatelj pravna ali fizična oseba s sedežem v EU. To je lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proizvajalec zdravila ali - pravna ali fizična oseba, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo. <p>Imetnik dovoljenja za promet mora imeti vzpostavljen sistem vodenja farmakovigilance in določeno odgovorno osebo za farmakovigilanco.</p>	<p>Predlagatelj je lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proizvajalec zdravila, ki ima dovoljenje za proizvodnjo zdravila v Republiki Srbiji, ali - zastopnik ali predstavnik proizvajalca, ki ima sedež v Republiki Srbiji. <p>Predlagatelj mora imeti odgovorno osebo za farmakovigilanco ter prav tako odgovorno osebo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, njegovimi spremembami ter podaljšanji dovoljenja.</p>
<p>CTD oblika vloge Veljavnost dovoljenja: 5 let</p>	<p>EU dosje ali CTD oblika Veljavnost dovoljenja: 5 let</p>
Podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom	
<p>Po prvem podaljšanju dovoljenja, velja le-to neomejen čas.</p>	<p>Dovoljenje za promet se podaljša za obdobje 5 let in ga je potrebno vsakič znova podaljšati.</p>

SLOVENIJA	SRBIJA
Vlogo za podaljšanje je treba predložiti najmanj šest mesecev pred iztekom dovoljenja za promet z zdravilom.	Vlogo za podaljšanje je treba predložiti najkasneje v 90 dneh pred iztekom dovoljenja za promet z zdravilom.
Zdravilo, katerega dovoljenje za promet je poteklo ali je bilo spremenjeno in ki je bilo izdelano, vneseno ali uvoženo do izteka ali do spremembe dovoljenja, je lahko v prometu do izteka roka uporabnosti zdravila, vendar najdlje 18 mesecev po izteku ali spremembi dovoljenja.	Zdravilo, kateremu poteče dovoljenje za promet, ker ni bilo podaljšano, je lahko v prometu najkasneje 6 mesecev po izteku roka za podaljšanje dovoljenja.

Dovoljenje za promet z generičnim zdravilom

Na nacionalni ravni urejanja področja zdravil je še vedno nezadostna kontrola tržišča z velikim številom uvoznikov in veletrgovcev ter prevladujočimi generičnimi izdelki. Dominantna prisotnost generičnih izdelkov na srbskem tržišču je v tesni povezavi z višino nacionalnega osebnega dohodka pa tudi z negotovostjo na področju patentov.

Dovoljenje za promet z generičnim zdravilom se lahko izda ob predložitvi *skrajšane dokumentacije*. To pomeni, da se od predlagatelja ne zahteva predložitve rezultatov farmakološko-toksikološkega ter kliničnega preskušanja, če dokaže, da je zadevno zdravilo bistveno podobno zdravilu, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v Republiki Srbiji, EU ali državah, ki imajo enake zahteve za pridobitev dovoljenja za promet. Predložiti je potrebno še:

- dokazilo o bistveni podobnosti zdravila oziroma dokazilo, da se imetnik dovoljenja za promet z referenčnim zdravilom strinja s sklicem na podatke iz farmakološko-toksikološkega in kliničnega preskušanja njegovega zdravila, ali
- dokazilo, da je referenčno zdravilo pridobilo dovoljenje za promet v Republiki Srbiji, EU ali državah z enakimi zahtevami za pridobitev dovoljenja, pred najmanj **šestimi leti**, oziroma pred **najmanj desetimi leti za biotehnološko zdravilo**.

Poleg teh dveh dokazil mora predlagatelj predložiti še izjavo, v kateri je navedeno, na podlagi katerega referenčnega (originalnega) zdravila je pripravil predlog povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila.

Zahteve za vsebino skrajšane dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z generičnim zdravilom v Sloveniji so podobne zahtevam v Srbiji, s to razliko, da traja obdobje podatkovne ekskluzivnosti podatkov 8 let in ne 6 let.

Proizvajalec končnega izdelka/zdravila je tisti proizvajalec, ki sprošča določeno serijo zdravila v promet in je odgovoren za proizvodnjo in sproščanje tega zdravila. To je pravna oseba, ki ima dovoljenje za proizvodnjo in ima zaposleno kvalificirano osebo s farmacevtsko izobrazbo, ki je odgovorna za kontrolo kakovosti in sproščanje serije zdravila v promet, .

V Sloveniji je to izdelovalec zdravila.

Označevanje zdravil in navodilo za uporabo

Vsako zdravilo, ki je v prometu mora biti označeno v **srbskem jeziku** ter v skladu z dovoljenjem za promet in povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Ime zdravila je lahko napisano v **latinici** ali v **cirilici**, medtem ko je mednarodno nelastniško ime (INN) ali generično ime zdravila v latinici. Ime zdravila, ki se uporablja v humani medicini in katerega režim izdajanja je na recept, mora biti napisano v **Braillovi pisavi**. Tudi navodilo za uporabo mora biti napisano v srbskem jeziku in mora biti pripravljeno na razumljiv način.

Podatki, ki so na zunanji ovojnini v tujem jeziku, morajo biti na dodatni nalepki napisani tudi v srbskem jeziku. To velja za zdravila, ki imajo dovoljenje za promet v Republiki Srbiji in katerih letna poraba ne presega **5.000 kosov**. Enako velja tudi za zdravilo, ki se uvaža in ki nima dovoljenja za promet v Republiki Srbiji, namenjen pa je zdravljenju določenega bolnika ali skupine bolnikov.

Glede označevanja zdravil veljajo zelo podobne zahteve kot v Sloveniji. Razlika je predvsem v dovoljenem jeziku označevanja ter omejitve števila kosov pakiranj v primeru opremljanja zdravila z dodatno nalepko.

5.2.5 REGULATIVA ZDRAVIL NA KOSOVU

Po kosovski vojni leta 1999 je Resolucija 1244 Varnostnega sveta Združenih narodov določila, da je Kosovo ozemlje pod oblastjo Začasne upravne misije Združenih narodov na Kosovu (UNMIK). Krovni zakon, ki ureja področje zdravil in ki je bil sestavljen in odobren še pod UNMIK upravno misijo je Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih št. 2003/26, »*Law Nr. 2003/26 (UNMIK Regulation Nr. 2004/23) 'Medicinal Products and Medical Devices'*«. V skladu s tem zakonom je veljavno tudi administrativno navodilo št. 2005/05 za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na Kosovu, »*Administrative Instruction No. 2005/05 On the Marketing Authorisation of Medicinal Products Placed in Kosovo*«. To administrativno navodilo in njegovi Aneksi se spreminjajo in posodablajo v skladu s pravili, ki veljajo za zdravila v EU (»*Rules governing medicinal products in the European Union*«), in njihovimi spremembami ter v skladu z regulatornimi smernicami, ki so predlagane s strani CADREAC (»*Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities of European Community Associated Countries*'») držav.

Kosovska agencija za zdravila (*KMA – Kosovo Medicines Agency*) je pristojni organ, ki je dogovoren za:

- sprejemanje in pregled vlog in dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki morajo biti v skladu z zahtevami administrativnega navodila za pridobitev dovoljenja za promet,
- obveščanje ustreznih organov na Kosovu o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom,
- objavo registriranih zdravil v Kosovskem registru zdravil;
- predajo, če je potrebno, zdravila, njegovih vhodnih snovi, intermediatov, njegove ovojnine ali ostalih komponent za laboratorijsko preskušanje, da bi se zagotovila ustreznost proizvodnih standardov in metod kontrole, kot je navedeno v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet;
- zagotovitev in vzpostavitev farmakovigilance zdravila v obdobju veljavnosti dovoljenja za promet na Kosovu.

Spodnja preglednica (Preglednica VI) prikazuje razlike med definicijami nekaterih izrazov ter zahtevami za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na Kosovu in v Sloveniji.

Preglednica VI

SLOVENIJA	KOSOVO
DEFINICIJE	
<p>ZZdr-1 ne definira originalnega zdravila.</p> <p>Generično zdravilo je zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo, učinkovine in farmacevtsko obliko kakor referenčno zdravilo in čigar bioekvivalenca z referenčnim izdelkom je dokazana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti. (skladno z ZZdr-1 in Direktivo 2001/83/ES)</p> <p>Referenčno zdravilo pomeni zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet na podlagi 23. člena ZZdr-1 in se na njegovo dokumentacijo sklicujejo drugi predlagatelji v skladu z zakonom ZZdr-1 in na njegovi podlagi izdanimi predpisi.</p>	<p>Originalno zdravilo, ki pomeni katero koli zdravilo, katerega vloga za pridobitev dovoljenja za promet se obravnava pod neodvisnim postopkom, in ki nima na Kosovu v prometu predhodnega ekvivalenta ter ima pravico patentne zaščite v skladu z veljavnim zakonom na Kosovu.</p> <p>Generično zdravilo je zdravilo, ki je referenčnemu zdravilu <i>bistveno podobno/ekvivalentno</i> v kakovostni in količinski sestavi zdravilne(-ih) učinkovin(-e), v farmacevtski obliki, načinu uporabe, namenu uporabe in čigar bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, kateremu je potekel patent ali pa podatkovna ekskluzivnost, je dokazana z ustreznimi preskusi biološke uporabnosti in bioekvivalence.</p> <p>Referenčno zdravilo pomeni bodisi originalno bodisi generično zdravilo, čigar dosje oziroma dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet je še vedno veljavna in dostopna, in s katerim se primerja generično zdravilo z namenom dokazovanja bistvene podobnosti, zdravilo pa je na trgu v državah članicah Evropske unije ali državah pristopnicah.</p>

SLOVENIJA	KOSOVO
<p><i>Definicija za generično zdravilo se je z Direktivo 2004/27/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 spremenila med drugim tako, da ne navaja več »bistvene podobnosti« generičnega zdravila.</i></p>	<p>Bistvena podobnost zdravila pomeni enaka kvalitativna in kvantitativna sestava učinkovin v enaki farmacevtski obliki (ali različne peroralne oblike s takojšnjim sproščanjem), za enako terapevtsko uporabo, pot uporabe in odmerjanje, z dokazano bioekvivalenco (če je potrebno) z referenčnim zdravilom, dokler se znanstveno ne dokaže pomembna razlika glede varnosti in učinkovitosti zdravil.</p>
Proizvajalec / Izdelovalec	
<p>Proizvajalec zdravila je pravna ali fizična oseba, ki je <u>odgovorna</u> za razvoj, izdelavo, kontrolo kakovosti, opremljanje, označevanje ter varnost in učinkovitost zdravila ne glede na to, ali je izdelal zdravilo sam ali ga je v njegovem imenu izdelala tretja oseba.</p> <p>Izdelovalec zdravila je pravna ali fizična oseba, ki ima dovoljenje za izdelavo zdravila. Dovoljenje vključuje izdelavo zdravil in njihovo prodajo imetnikom dovoljenja za opravljanje dejavnosti prometa z zdravili na debelo. Dovoljenje za izdelavo zdravil vključuje tudi dovoljenje za promet z zdravili na debelo do veletrgovca in se nanaša na zdravila, ki jih dovoljenje za izdelavo obsega.</p>	<p>Proizvajalec je pravna ali fizična oseba, ki je dogovorna za razvoj, izdelavo, kontrolo kakovosti, pakiranje in označevanje ter varnost in učinkovitost zdravila ne glede na to, ali je proizvajalec izdelal zdravilo sam ali pa ga je v njegovem imenu izdelala tretja oseba, in predmet, za katerega ima dovoljenje za izdelavo, redno nadzorujejo pristojni organi.</p> <p><i>V obrazcu za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ločijo med proizvajalcem, ki je dogovoren za sproščanje serij, ki je v bistvu izdelovalec in je naveden v navodilu za uporabo zdravila ter na potrebnih mestih na ovojnicah.</i></p>

SLOVENIJA	KOSOVO
DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM	
<ul style="list-style-type: none"> - veljavnost dovoljenja za promet: 5 let - če zdravilo ne pride na trg v roku 3 zaporednih let, dovoljenje za promet preneha veljati 	<p>Dzp se izda samo na podlagi veljavnega znanstvenega dokaza o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila ter dokumentacije, ki je v skladu s temi Administrativnimi navodili</p> <ul style="list-style-type: none"> - dovoljenje se izda za dobo 5 let - če zdravilo ne pride na trg v roku 1 leta, mu dovoljenje za promet preneha veljati.
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	
<p>... je pravna ali fizična oseba, ki ima sedež v EU. To je lahko proizvajalec zdravila ali pravna ali fizična oseba, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo in izpolnjuje zahteve skladno z določbami Zakona o zdravilih (ZZdr-1). Imetnik dovoljenja mora imeti vzpostavljen sistem vodenja farmakovigilance in določeno odgovorno osebo za farmakovigilanco.</p>	<p>... je oseba, ki ima v imenu proizvajalca zdravila dovoljenje za promet enega ali več zdravil na Kosovu. Oseba je bodisi fizična oseba bodisi korporacija, partnerstvo ali združenje oseb. Oseba mora imeti sedež na Kosovu ali pa je fizična oseba, ki nastopa v imenu proizvajalca in ima sedež na Kosovu, ali pa je podružnica tujega proizvajalca, ki ima sedež na Kosovu.</p>
Oblika vloge	
<p>Spremni dopis in izpolnjene obrazce mora predlagatelj predložiti v slovenskem jeziku. Ostalo dokumentacijo lahko predloži v slovenskem ali angleškem jeziku, razen dokumentov za katere pravilnik določa, da jih predloži samo v slovenskem ali v obeh jezikih (npr. osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja, navodila za uporabo).</p>	<p>Predlagatelj predloži obrazec in dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet, spremembo ali podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom v angleškem jeziku.</p> <p>Osnutek navodila za uporabo se predloži v albanskem, srbskem in angleškem jeziku.</p>

SLOVENIJA	KOSOVO
<p>Podatke in dokumente mora predlagatelj predložiti v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD), ki obsega 5 modulov.</p>	<p>Predlagatelj preda vlogo v eni izmed spodaj navedenih oblik:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vloga je v celoti v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD); 2. ali, vloga je delno v CTD obliki, delno v obliki »starega« Evropskega dosjeja: <ul style="list-style-type: none"> • Modul 1 (je ekvivalenten I. delu – povzetek »starega« Evropskega dosjeja) • Modul 2 (je ekvivalenten povzetkom delov I, II, III, IV in ekspertnim mnenjem v »starem« Evropskem dosjeju) • II. del – farmacevtsko-kemični in biološki del • III. del – farmakološko-toksikološki del • IV. del – klinični del; 3. ali v obliki kombinacije »starega« EU dosjeja in CTD oblike, v skladu s kosovskimi navodili za sestavo dosjeja; 4. ali, vloga je v celoti v obliki »starega« EU dosjeja.
OZNAČEVANJE ZDRAVILA	
<p>Ime zdravila mora biti na ovojnini napisano tudi v Braillovi pisavi.</p> <p>Vsako zdravilo, ki se daje v promet, mora biti označeno na zunanji ali na stični ovojnini, če zunanje ovojnine ni, s podatki o zdravilu v slovenskem jeziku.</p>	<p><i>Ne obstajajo zahteve za napis imena zdravila v Braillovi pisavi.</i></p> <p>Trenutni zakon določa, da morajo biti vsa zdravila v roku 6 mesecev od pridobitve dovoljenja za promet uvožena na Kosovo, in sicer z navodilom za uporabo in označevanjem v albanskem in v srbskem</p>

SLOVENIJA	KOSOVO
<p>Dovoljeno je pakiranje zdravil v ovojnino v jeziku države proizvajalke v latinici ter z nalepko v slovenskem jeziku, če poročilo o porabi zdravila v preteklem letu ali letni načrt porabe zdravila ali obojega ne presega 3000 kosov letno.</p>	<p>jeziku. Novejši zakon, ki naj bi bil sprejet konec leta 2009/začetek leta 2010, pa glede pridobitve dovoljenja za promet določa, da bodo vsa uvožena zdravila morala biti opremljena z navodilom za uporabo v albanskem in srbskem jeziku, označena pa bodo lahko na zunanji ovojnini v tujem jeziku. V tem primeru bodo morala biti opremljena s posebno nalepko, ki bo vsebovala vse potrebne podatke določene s strani Kosovske agencije za zdravila. <i>(podatek je posredoval Dren Qerimi, B. Pharm. iz regualtornega oddelka na Kosovu)</i></p>

5.2.6 REGULATIVA ZDRAVIL V ČRNI GORI

Organ, pristojen za zdravila, je Agencija za zdravila in medicinske pripomočke, »Agencija za lijekove i medicinska sredstva«. Le-ta med drugim izdaja dovoljenja za promet z zdravili ter vodi njihovo evidenco, izdaja dovoljenja za izdelavo ter promet na debelo z zdravili, izdaja dovoljenja za klinična preskušanja zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet, odobri nabavo oziroma uvoz zdravila, ki nima dovoljenja za promet v Črni Gori itd. Agencija tudi predlaga usklajevanje predpisov na področju zdravil s predpisi EU in predpisi ter smernicami mednarodnih institucij. Nadzor nad delovanjem Agencije opravlja Ministrstvo za zdravje Republike Črne Gore.

Na področju zdravil je veljavni zakon Zakon o zdravilih, »Zakon o lijekovima« (*Uradni list Republike Črne Gore, št. 80/2004*). Ta zakon določa pogoje za proizvodnjo, promet in preskušanje zdravil za uporabo v humani in veterinarski medicini, določa ustanovitev Agencije ter ukrepe za zagotavljanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila.

Spodnja preglednica (Preglednica VII) prikazuje nekatere razlike v zahtevah za dovoljenje za promet z zdravilom.

Preglednica VII: Dovoljenje za promet z zdravilom v Republiki Črni Gori in v Sloveniji

SLOVENIJA	ČRNA GORA
<p>Predlagatelj pravna ali fizična oseba s sedežem v EU. To je lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proizvajalec zdravila ali - pravna ali fizična oseba, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo <p>Imetnik dovoljenja za promet je pravna ali fizična oseba, ki ima sedež v EU.</p>	<p>Predlagatelj je lahko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - proizvajalec zdravila, s sedežem v Črni Gori; - za proizvajalca zdravila, ki nima sedeža v Črni Gori, zastopnik ali predstavnik s sedežem v Črni Gori. <p>Imetnik dovoljenja za promet je proizvajalec s sedežem v Črni Gori ali, za proizvajalca zdravila, ki nima sedeža v Črni Gori, zastopnik ali predstavnik s sedežem v Črni Gori.</p>
<p>Oblika vloge: v CTD obliki (5 modulov)</p>	<p>Oblika vloge: <u>v CTD obliki</u> (5 modulov) – zdravila za uporabo v humani medicini, ali <u>»Evropski dosje«</u> - zdravila za uporabo v veterinarski medicini; imunobiološka veterinarska zdravila; zdravila za uporabo v humani medicini in se uporabljajo samo, če je bilo v EU dovoljenje izdano na osnovi takega dosjeja do 1.1.2010. Od 1.1. 2010 se lahko predloži dokumentacija v taki obliki samo, če predlagatelj ne more predstaviti zdravila v CTD obliki, a ga hkrati Agencija oceni kot pomembno zdravilo za zaščito zdravja.</p>

Dovoljenje za promet velja **5 let**. Če zdravilo ni v prometu v Črni Gori v treh zaporednih letih od pridobitve dovoljenja, Agencija lahko odvzame dovoljenje. *Enaka časovna obdobja veljajo tudi v Sloveniji.*

Veljavnost dovoljenja za promet je potrebno po izteku 5 let podaljšati (Preglednica VIII)

Preglednica VIII: Podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom v Črni Gori

SLOVENIJA	ČRNA GORA
Vloga za podaljšanje dovoljenja za promet...	
... se predloži najmanj šest mesecev pred iztekom dovoljenja za promet z zdravilom.	... se predloži najmanj 90 dni pred iztekom dovoljenja za promet z zdravilom.
Zdravilo, katerega dovoljenje za promet je poteklo...	
... je lahko v prometu do izteka roka uporabnosti, a ne dlje kot 18 mesecev po izteku ali spremembi dovoljenja za promet.	... je lahko v prometu do izteka roka uporabnosti, vendar najkasneje 180 dni po izteku dovoljenja za promet z zdravilom.

Za generična zdravila so zahteve glede predložene dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet zelo podobne zahtevam v Sloveniji oziroma EU. Tudi trajanje podatkovne ekskluzivnosti je enako dolgo (Preglednica IX).

Preglednica IX: Podatkovna in tržna ekskluzivnost

SLOVENIJA	ČRNA GORA
Podatkovna ekskluzivnost/tržna ekskluzivnost	
8 let / 10 let (+1)	<i>Podatkovna ekskluzivnost: 8 let za zdravila, ki so v prometu v Črni Gori ali eni od držav EU ali v državah, ki imajo enake zahteve za pridobitev dovoljenja za promet.</i> <i>Tržna ekskluzivnost: 10 let.</i>

5.2.7 REGULATIVA ZDRAVIL V MAKEDONIJI

Pristojen organ za zdravila je Urad za zdravila, »Biro za lekovi«, ki spada pod Ministrstvo za zdravje Republike Makedonije. Ena od osnovnih nalog Urada za zdravila se nanaša na dajanje podatkov zdravstvenim delavcem o zdravilih, ki so pridobila dovoljenje za promet v Republiki Makedoniji. Z izdajo Farmakoterapevtskega priročnika in Registra zdravil pa nekako zaokroži celoto farmako-informacijskega sistema v Republiki Makedoniji. Ministrstvo za zdravje pa med drugim v veliki večini določi postopek in zahteve za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, zahteve za vsebino vloge, obliko in vsebino predložene dokumentacije, stroške postopka ter pogoje za priznanje dovoljenja za promet izdanega v državah članicah EU.

Zakonodaja na področju zdravil v Republiki Makedoniji dobro sledi EU zakonodaji in njenim navodilom in smernicam. Krovni zakon na nacionalni ravni je Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, »Zakon za lekovite i medicinskite pomagala« (*Uradni list Republike Makedonije, št. 106/2007*), ki ne ureja le področje zdravil, ampak tudi področje medicinskih pripomočkov.

Spodnja preglednica (Preglednica X) prikazuje zahteve za predloženo dokumentacijo, ko želi predlagatelj pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom v Republiki Makedoniji po nacionalnem postopku oziroma, ko želi pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom, ki je pridobilo dovoljenje za promet v EU po MRP/DCP postopku ali po centraliziranem postopku.

Preglednica X: Pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Makedoniji in v Sloveniji – zahteve

SLOVENIJA	MAKEDONIJA
Nacionalni postopek	
<p>Nacionalni postopek pridobitve dovoljenja za promet je možen le v primeru, če bo zdravilo pod tem imenom registrirano samo v Republiki Sloveniji in nobeni drugi državi članici EU. Če želi imetnik dovoljenja za promet to isto zdravilo registrirati po nacionalnem postopku še v kateri drugi državi članici EU, lahko to sicer stori, vendar pod pogojem, da spremeni ime zdravila. Slednje pa ni potrebno, če pridobitev dovoljenja za promet poteka po postopku z medsebojnim priznavanjem.</p> <p>1. Postopek za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom se začne z vlogo predlagatelja, ki je lahko proizvajalec zdravila ali pravna ali fizična oseba, ki ima s proizvajalcem sklenjeno pisno pogodbo.</p> <p>Zavarovanja odgovornosti zdravila trenutno ni potrebno več predložiti, ampak se samo letno obnavlja zavarovalna polica. Bolj je pomemben podatek o tem, kdo je proizvajalec.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dogovor med organom, pristojnim za zdravila, in proizvajalcem ter Zavarovanje odgovornosti za izdelek (<i>Product Liability Insurance</i>), ki pokriva območje Makedonije 2. Vzorci/standardi za laboratorijsko analizo, razen v primeru pridobitve dovoljenja za promet po nacionalnem postopku za zdravilo, ki je že registrirano v EU po MRP postopku/decentraliziranem postopku (v tem primeru je potrebno priložiti poročilo o oceni zdravila!). 3. Dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (Moduli 1-5 v CTD obliki).
Postopek z medsebojnim priznavanjem / Decentralizirani postopek	
<p>Republika Slovenija je lahko referenčna ali zadevna država članica EU:</p> <ul style="list-style-type: none"> - referenčna država članica EU pripravi poročilo o oceni zdravila (v primeru decentraliziranega postopka je to osnutek poročila) 	<p>Poleg izpolnitve zahtev, kot so določene za nacionalni postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, mora predlagatelj predložiti še:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poročilo o oceni zdravila, ki ga je pripravila referenčna država članica EU

SLOVENIJA	MAKEDONIJA
<ul style="list-style-type: none"> - zadevni državi se poleg tega predloži tudi odobren povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (v primeru decentraliziranega postopka so to osnutki) - imetnik poda izjavo, da je predložena dokumentacija enaka dokumentaciji, ki jo je prejela referenčna država in ostale zadevne države članice EU 	<ul style="list-style-type: none"> - kopija dovoljenja za promet z zdravilom, izdanega v referenčni državi članici EU - izjavo, da je predana dokumentacija v Republiki Makedoniji identična dokumentaciji, ki je bila predana v referenčni državi članici EU
Centralizirani postopek	
<p>Republika Slovenija je v centralizirani postopek pridobitve dovoljenja za promet vključena že od samega začetka, saj ima v znanstvenih odborih Evropske agencije za zdravila po enega člana in enega namestnika. JAZMP v tem primeru samo pregleda slovenske prevode s strani EMEA odobrenega povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo zdravila, poda svoje pripombe ter na podlagi vključenih le-teh v samo besedilo odobri prej omenjene dokumente.</p> <p>Zdravilo pa mora po odobritvi pridobiti še lokalno delovno šifro, slovensko EAN kodo ter način in režim izdaje.</p>	<p>Poleg izpolnitve zahtev, kot so določene za nacionalni postopek pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, mora predlagatelj predložiti še:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poročilo o oceni zdravila, ki ga je pripravila EMEA, - kopija dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je izdala Evropska komisija, - izjavo, da bo dokumentacijo, ki je bila predana EMEA, predložil najkasneje v 15 dneh, če bo to želel organ, pristojen za zdravila/Agencije.

Zahteve za administrativne podatke oziroma vsebino Modula 1 so regionalno določene. Spodnja preglednica (Preglednica XI) prikazuje bistvene razlike v zahtevah za vsebino predloženih informacij o zdravilu.

Preglednica XI: Lokalne zahteve za predložene informacije o zdravilu z namenom pridobivanja dovoljenja za promet z zdravilom v Republiki Makedoniji

SLOVENIJA	MAKEDONIJA
<p>Predložiti je potrebno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - predlog besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo. Pri vlogah po nacionalnem postopku mora predlagatelj predložiti povzetek glavnih značilnosti zdravila in predlog besedila navodila za uporabo v slovenskem jeziku, pri vlogah po MRP postopku in decentraliziranem postopku pa v angleškem jeziku, kakor sta bila odobrena oziroma predložena v referenčni državi članici EU. Pred izdajo dovoljenja za promet mora predlagatelj predložiti tudi strokovno, jezikovno in stilistično ustrezen slovenski prevod odobrenega besedila, pri navodilu za uporabo pa osnutek v naravni velikosti; - predlog besedila zunanje in stične ovojnine ter osnutke ovojnine z enakimi jezikovnimi zahtevami kot pri navodilu za uporabo in povzetku glavnih značilnosti zdravila; pred izdajo dovoljenja za promet potrebni tudi ustrezni podatki v Braillovi pisavi 	<p>Predložiti je potrebno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - povzetek glavnih značilnosti zdravila ter navodilo za uporabo, odobreno s strani pristojnih organov v državi proizvajalki in angleški prevod; - podatke o posvetovanju s ciljnim skupinami bolnikov (rezultati razumljivosti in jasnosti navodila za uporabo); - podatke v Braillovi pisavi na zunanji ovojнинi in v navodilu za uporabo (če je mogoče); - originalno prazno pakiranje zdravila od proizvajalca.
<ul style="list-style-type: none"> - obrazložitev, če je več kot en izdelovalec odgovoren za sproščanje serij v EGP 	<ul style="list-style-type: none"> - certifikat o zdravilu (CPP – Certificate of Pharmaceutical Product); v primeru, ko želi predlagatelj registrirati več kot eno mesto sproščanja serij, morajo biti le-ta vsa navedena v CPP

Vlogo za pridobitev dovoljenja za promet organ, pristojen za zdravila pregleda ter jo odobri/zavrne v roku 210 dni od prejema formalno popolne vloge. Ta postopek se skrajša na 15 dni, če se vloga nanaša na zdravilo, ki je že dobilo dovoljenje za promet v vsaj treh državah članicah EU, oziroma na 90 dni, če je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet v manj kot treh državah članicah EU. Dovoljenje za promet se izda za obdobje **8 let**, kar je *za 3 leta dalj kot v državah članicah EU* pa tudi v ostalih državah zahodnega Balkana. Po prvem podaljšanju dovoljenja za promet z zdravilom, velja le-to neomejen čas, razen, če se pristojni organ odloči, da je treba po 5 letih ponovno predati vlogo za **podaljšanje dovoljenja** za promet. V primeru, da poteče dovoljenje za promet in se ne podaljša pravočasno, je lahko zdravilo v prometu do izteka roka uporabnosti, a ne dlje kot 18 mesecev po izteku dovoljenja.

Osemnajstmesečno časovno obdobje za odprodajo zdravila po poteku dovoljenja za promet velja tudi v Republiki Sloveniji.

Proizvajalec zdravila je pravna oseba, ki ima dovoljenje in je odgovorna za izdelavo, razvoj, kontrolo kakovosti, pakiranje in označevanje zdravil ne glede na to, ali je izdelal zdravilo sam ali ga je v njegovem imenu izdelala tretja oseba.

Zakon ne loči eksplicitno med proizvajalcem in izdelovalcem zdravila, kot je to določeno v slovenskem zakonu.

Kar zadeva **generična zdravila**, je opredelitev enaka kot v evropski oziroma slovenski zakonodaji. Razlika je le v tem, da mora imeti referenčno zdravilo veljavno dovoljenje za promet v Republiki Makedoniji ali v državi članici Evropski uniji. Podatkovna ekskluzivnost traja 8 let, tržna ekskluzivnost pa 10 let, pri čemer se lahko desetletno obdobje podaljša na 11 let.

Označevanje in navodilo za uporabo

Vsako zdravilo, ki se daje v promet, mora biti ustrezno označeno. Prav tako mora zdravilo imeti priloženo navodilo za uporabo (Preglednica XII).

Preglednica XII: Označevanje in navodilo za uporabo zdravil v Makedoniji in v Sloveniji

SLOVENIJA	MAKEDONIJA
Označevanje	
<ul style="list-style-type: none"> - na zunanji ali na stični ovojnini, če zunanje ovojnine ni, so podatki o zdravilu v slovenskem jeziku; - dovoljeno pakiranje zdravil v ovojnino v jeziku države proizvajalke v latinici ter z <i>nalepko</i> v slovenskem jeziku, če poročilo o porabi zdravila v preteklem letu ali letni načrt porabe zdravila ali obojega ne presega 3000 kosov letno; - ime zdravila na ovojnini tudi v Braillovi pisavi; 	<ul style="list-style-type: none"> - na zunanji ali na stični ovojnini, če zunanje ni, so podatki o zdravilu napisani v makedonskem jeziku in v cirilici; - če je letna poraba zdravila manjša od 5000 kosov, je dovoljeno označevanje v tujem jeziku, vendar pod pogojem, da se vsi potrebni podatki v makedonskem jeziku in v cirilici nahajajo na <i>nalepki</i> ter da je navodilo za uporabo dano bolniku na ustrezen način; - ime zdravila na zunanji ovojnini tudi v Braillovi pisavi;
Navodilo za uporabo	
- v slovenskem jeziku	- v makedonskem jeziku in v cirilici

6 RAZPRAVA

Pregled zakonodaj je pokazal, da obstajajo razlike med regulativo zdravil v državah zahodnega Balkana in regulativo zdravil v Sloveniji. Primerjalni parametri, kot so pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in njegovo podaljšanje ter oblika vloge, definicije nekaterih izrazov, zahteve za označevanje, čas trajanja obdobja ekskluzivnosti podatkov, so se izkazali kot pravilna izbira za prikaz razlik (pa tudi podobnosti) v regulatornih zahtevah in smernicah ter za prikaz stopnje usklajenosti nacionalne zakonodaje s pravili, ki veljajo za zdravila v Evropski uniji. Slednjim mora Slovenija, kot članica EU, slediti in jih tudi vnesti v svoje zakone in podzakonske akte.

Pri primerjavi zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, njegovega podaljšanja ter oblike predložene vloge smo ugotovili, da je v vseh državah, ki so bile predmet primerjave, razen v Sloveniji, možno predložiti vlogo za pridobitev dovoljenja za promet bodisi v CTD obliki bodisi v obliki starega »Evropskega dosjeja«. V nekaterih državah (npr.: Hrvaška in Kosovo) je možna tudi kombinacija obeh oblik, kar je razvidno iz Preglednice II in Preglednice VI. Iz Preglednice II lahko tudi vidimo, da je v Sloveniji od 1.5.2005 mogoče predložiti podatke in dokumente samo v CTD obliki.

Dovoljenje za promet je v vseh državah, razen v Makedoniji, veljavno 5 let. Po izteku ga je treba podaljševati vsakih 5 let. To sicer ni v skladu z evropskimi predpisi, ki določajo, da velja dovoljenje za promet po prvem podaljšanju za nedoločen čas. Iz rezultatov je razvidno, da poleg Slovenije upoštevata slednje pravilo tudi še Makedonija in Hrvaška.

Razlike so tudi v definicijah nekaterih izrazov, ki so opredeljeni v veljavnih zakonih. Za vse države zahodnega Balkana velja, da mora biti predlagatelj vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter kasneje imetnik dovoljenja za promet pravna oseba, ki ima sedež v tisti državi zahodnega Balkana, v kateri želi pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom. Lahko pa je to zastopnik tujega proizvajalca, a mora tudi v tem primeru imeti sedež v zadevni državi. V Sloveniji velja, da je to lahko pravna ali fizična oseba s sedežem v EU. Zanimiva je tudi opredelitev proizvajalca / izdelovalca zdravila. Izkazalo se je, da je izraz izdelovalec zdravila tipično lokalni (značilen samo za Slovenijo) ter da v ostalih državah, pa tudi v EU, zanj nimajo drugega izraza kot samo proizvajalec. Lahko pa je

opisno nekoliko natančneje opredeljen, kot je to razvidno iz Preglednice I za Hrvaško ali pa iz Preglednice VI za Kosovo.

Glede označevanja zdravil vidimo, da je pomemben evropski predpis, in sicer osnovno označevanje v Braillovi pisavi, sprejet v naslednjih državah zahodnega Balkana: Hrvaška, Srbija, Makedonija. Sicer pa so zdravila največkrat označena in opremljena z navodilom za uporabo v nacionalnem jeziku, razen v primeru porabe manjšega števila kosov zdravila na leto. To omejitev imajo predpisano na Hrvaškem, na Kosovu, v Srbiji in v Makedoniji, pa tudi v Sloveniji. Takrat se za zdravilo dovoli označevanje v tujem jeziku, a s hkratnim opremljanjem z nalepko, ki mora vsebovati vse potrebne podatke v nacionalnem jeziku.

Na tržišču držav zahodnega Balkana so zelo močna, če ne celo prevladujoča generična zdravila. Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se lahko predloži skrajšana oblika dokumentacije (brez rezultatov nekliničnih in kliničnih preskušanj zdravila). Za čas trajanja obdobja ekskluzivnosti podatkov, ki je v tem primeru zelo pomemben, lahko iz podatkov vidimo, da nekoliko odstopa Srbija s šestletno podatkovno ekskluzivnostjo, za biotehnološka zdravila pa velja desetletno obdobje.

Lahko rečemo, da se je Republika Hrvaška v svojih predpisih in regulatornih zahtevah na področju zdravil najbolj približala evropskim predpisom in smernicam, kar je najverjetneje povezano z njenim vstopanjem v EU (država kandidatka). Pričakovali bi, da enako velja tudi za Makedonijo, saj je tudi ona država kandidatka. Primerjalna analiza pa je pokazala, da določene regulatorne zahteve in predpisi v Makedoniji niso toliko usklajeni s predpisi v EU, kot je to značilno za Hrvaško. Močno izstopa čas trajanja veljavnosti dovoljenja za promet z zdravilom, tj. 8 let. Obe državi sicer imata definirane posebne pogoje za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, ki so pridobila dovoljenje za promet v državah članicah EU po centraliziranem postopku, postopku z medsebojnim priznavanjem ali po decentraliziranem postopku, a je samo Hrvaška oziroma njena agencija ALMP aktivna članica in podpisnica nCADREAC sporazuma. Regulatorne smernice, ki so predlagane s strani nCADREAC, poleg Hrvaške upošteva tudi Kosovo, kjer so pod UNMIK oblastjo dobili z evropskimi standardi dobro usklajen zakon ter administrativno navodilo. Le-to se spreminja in posodablja v skladu s pravili, ki veljajo za zdravila v EU («Rules governing medicinal products in the European Union«).

Pred vstopom v EU in znotraj pogajanj za vstop bodo morale vse države zahodnega Balkana določiti, kako bodo do popolnosti uskladile svoj pravni red z evropskim pravnim redom ter, kako bodo upoštevale spremembe v predpisih Evropske unije tudi po vstopu. Vse države pa morajo stremeti k izboljšanju kontrole tržišča ter preprečevanju nezadostne kakovosti zdravil na trgu. V nacionalni zakonodaji bi bila smiselna ločitev zakona, ki trenutno ureja tako področje zdravil kot tudi področje medicinskih pripomočkov, na dva ločena zakona, saj bi se s tem približali evropskim standardom. Republika Hrvaška je to že storila, ostale države zahodnega Balkana (Albanija, BiH, Srbija, Kosovo, Črna Gora in Makedonija) pa še ne. V zakonodajo bodo morale vnesti določene nove definicije oziroma posodobiti stare (npr. definicija za generično zdravilo), tako da bodo v skladu z definicijami v evropskih uredbah in direktivah. Nekatere države (Hrvaška in Makedonija) so to sicer že vključile v svojo zakonodajo.

Njihovi pristojni organi za zdravila se bodo po vključitvi v EU morali vključiti v zahtevne evropske postopke pridobivanja dovoljenja za promet z zdravili. To velja predvsem za centralizirani postopek, postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek. Hkrati bodo morali uskladiti veljavnost dovoljenja za promet z zdravilom (to velja predvsem za Makedonijo), upravne postopke, kot npr. čas pregleda in odobritve vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, časovni rok za predajo vloge za podaljšanje dovoljenja za promet. Na področju generičnih zdravil pa bodo morali uskladiti trajanje obdobja ekskluzivnosti podatkov. Kar se tiče označevanja zdravil pa je ključnega pomena, da so le-ta označena tudi v Braillovi pisavi, kot določajo veljavna evropska pravila.

7 SKLEP

Zdravila imajo ključno vlogo pri preprečevanju, diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, zato je zelo pomembno zagotoviti prebivalstvu držav dostopnost visoko kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil. Ravno zaradi tega posebnega pomena so zdravila eno izmed regulatorno najbolj urejenih področij v evropski zakonodaji.

Vstop v EU prav gotovo predstavlja velik izziv za vsako državo. Ena najpomembnejših nalog države pristopnice je usklajevanje njenega pravnega reda s pravnim redom v EU. Na področju regulative zdravil prinaša članstvo v EU za vse države enake postopke vrednotenja zdravil in enotne kriterije za znanstveno ocenjevanje dokumentacije, enaka pravila trženja in spremljanja neželenih učinkov ter usklajeno ukrepanje. Slovenija je kot članica EU nacionalno zakonodajo na področju zdravil že uspešno uskladila z evropskimi predpisi, hkrati pa se je zavezala, da bo tudi v prihodnje sledila spremembam na tem področju. Države zahodnega Balkana (Hrvaška, Bosna in Hercegovina, Albanija, Srbija, Kosovo, Črna Gora in Makedonija) sicer še niso članice EU, a vseh sedem držav stremi k temu. S primerjalno analizo regulative zdravil v teh državah in v Sloveniji smo ugotavljali razlike in podobnosti v regulatornih zahtevah in predpisih na področju zdravil. Na podlagi teh primerjav ter na osnovi trenutno veljavne zakonodaje na področju zdravil smo poskušali oceniti stopnjo usklajenosti regulatornih zahtev in pravil, ki urejajo področje zdravil v omenjenih državah, s predpisi in zahtevami v Sloveniji oziroma v Evropski uniji. Ugotovili smo, katere zahteve v nacionalnih zakonodajah teh držav bi bilo potrebno v prihodnje oziroma pred vstopom v EU uskladiti z evropskimi predpisi.

8 LITERATURA

1. Vladni portal z informacijami o življenju v Evropski uniji:
<http://evropa.gov.si/>; dostop marca 2009
2. Potočnik, Janez: Slovenija in Evropska unija - o pogojanjih in njihovih posledicah, CIP – Kataložni zapis o publikaciji, Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana: Urad Vlade RS za informiranje, 2003, str. 3-10, 15
3. Vladni portal z informacijami o življenju v Evropski uniji:
<http://www.evropa.gov.si/si/pravni-red/>; dostop marca 2009
4. <http://www.ius-software.si/eu/zakonodaja.asp>; dostop junija 2009
5. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 5. člen
6. Mrhar Aleš, Zakaj so bistveno podobna zdravila med seboj zamenljiva?, Zdravstveni vestnik 2003; 72:345-6
7. Zakon o industrijski lastnini (Uradni list RS, št. 51/2006), 18. člen
8. Zakon o industrijski lastnini (Uradni list RS, št. 51/2006), 22. člen
9. <http://www.uil-sipo.si/uil/dejavnosti/patenti/patentno-varstvo-v-tujini/>; dostop aprila 2009
10. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6. člen, 18. točka
11. <http://www.egagenerics.com/gen-dataex.htm>; dostop maja 2009
12. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 25. in 26. člen
13. spletna stran JAZMP: <http://www.jazmp.si/>; dostop marca 2009
14. spletna stran JAZMP: http://www.jazmp.si/files/ijz/Katalog_IJZ-JAZMP.pdf; dostop marca 2009
15. spletna stran Evropske agencije za zdravila:
http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/organigramme/sl_Organigramme.pdf;
dostop junija 2009
16. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 59/2006), 1. člen
17. spletna stran Evropske komisije:
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm; dostop junija 2009
18. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 59/2006), 4. člen

19. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6. člen, 3. točka
20. The Notice to Applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorisation, Chapter 4, Centralised Procedure, April 2006
21. Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L št. 136 z dne 30.4.2004, str. 1), 5.-15. člen
22. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6. člen, 4. točka
23. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 59/2006), 24.-34. člen
24. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6. člen, 47. točka
25. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6. člen, 32. točka
26. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 38. člen
27. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 59/2006), 37. člen
28. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 59/2006), 43. in 44. člen
29. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 47. člen
30. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6., 82.-84. člen
31. Uredba (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (UL L št. 136 z dne 30.4.2004, str. 1), 23. člen
32. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 53/2006)
33. Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Uradni list RS, št. 54/2006)
34. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/2006), 6., 72. člen
35. <http://www.euro.who.int/Document/E90328.pdf> (Voncina L., Jemai N., Merkur S., Maeda A., Chao S., Dzakula A., Health Systems in Transition, Croatia Health system review, Vol. 8, Št. 7, 2006); dostop avgusta 2009
36. <http://www.jutarnji.hr/vijesti/clanak/art-2009,4,6,,158706.jl>, dostop avgusta 2009
37. <http://www.euro.who.int/document/E88103.pdf> (Highlights on health in Croatia, 2005, str. 7, 10, 13); dostop avgusta 2009

38. spletna stran Parlamenta FBiH: <http://www.parlamentfbih.gov.ba/>; dostop avgust 2009
39. spletna stran Parlamentarne skupščine BiH:
<http://www.parlament.ba/sadrzaj/1/27/1.html>; dostop avgust 2009
40. Zavod za javno zdravstvo FBiH: <http://www.zzjzfbih.ba/2007/09/zdravlje-stanovnistva-i-zdravstvena-zastita-u-fbih-2006-2/>; dostop avgust 2009
41. Anketa o potrošnji kućanstva u Bosni i Hercegovini za 2007. godinu, Agencija za statistiku BiH, Sarajevo, 01.12.2008
42. Vladni portal Republike Srbije: <http://www.srbija.gov.rs/pages/article.php?id=59>; dostop avgust 2009
43. <http://webrzs.stat.gov.rs/axd/drugastrana.php?Sifra=0013&izbor=odel&tab=20>; dostop avgust 2009
44. spletna stran Statističnega urada Kosova:
<http://www.ks-gov.net/esk/eng/dmdocuments/Statistics%20of%20Births%20in%20Kosovo%202008.pdf>; dostop avgust 2009
45. spletna stran Statističnega urada Kosova:
<http://www.ks-gov.net/esk/eng/dmdocuments/Statistics%20of%20Deaths%20in%20Kosovo%202008.pdf>; dostop avgust 2009
46. Ljaljević A., Terzić N., Radulović J., Hrvatski časopis za javno zdravstvo, Promjene u mortalitetu stanovništva Crne Gore u postojećim ekonomskim i socijalnim uvjetima (Changes in mortality of Monte Negro population in current economic and social conditions), Institut za javno zdravlje Crne Gore, Vol. 4, št. 13, 2008
47. Vlada Republike Crne Gore, Ministarstvo zdravlja, Master plan razvoja zdravstva Crne Gore za period 2005-2010, Podgorica, 2005, str. 14-20
48. Health Systems in Transition, The Former Yugoslav Republic of Macedonia, Health system review, vol. 8, št. 2, 2006, str. 7-12