

# **Postopki pridobivanja dovoljenja za promet z zdravilom**

**Sabina Zalar, mag. farm.**

**Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)**

**Fakulteta za farmacijo, 18. november 2010**

# **Vsebina predstavitve**

- I. Farmacevtska zakonodaja
- II. Vsebina vloge
- III. Vrste vlog
- IV. Vrste postopkov v EU
- v. Zdravila sirote
- VI. Podaljšanje / spremembe dovoljenja za promet z zdravilom
- VII. Dovoljenje za promet z zdravilom

**I.**

# **Farmaceutska zakonodaja**

# Razvoj zakonodaje - zgodovina

- **1957** Rimska pogodba ustanovi Evropsko skupnost. Cilj: enoten trg
- **1965** Direktiva 65/65/EEC; osnovni princip: dovoljenje za promet se lahko izda le na podlagi dokazane **Q, S, E** (primer talidomid)
- **1975** Direktiva 75/318/EEC: prvič določena struktura dokumentacije (zahtevana ekspertna mnenja)
- **1989** Razširjen obseg direktiv z radiofarmaki, biološkimi zdravili, izdelki iz krvi in plazme

# Razvoj zakonodaje - zgodovina

- **1993** Uredba 2309/93 uvede nov evropski postopek t.i. Centralizirani postopek (CP), ustanovi Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in uvede farmakovigilančni sistem
- **1993** Direktiva 93/39/EEC uvede nov postopek na podlagi medsebojnega priznavanja odločitev držav članic (DČ)
- **2001** kodificirana Direktiva 2001/83/EC za zdravila za uporabo v humani medicini
  - dopolnjena z
- **2003** Direktivo 2003/63/EC in
- **2004** Direktivo 2004/27/EC (uveden decentralizirani postopek – DCP)

# Razdelitev zakonodaje

- **Pravno zavezujoči akti ('hard law')**
  - **Uredbe (Regulations):** v celoti obvezujoče in se neposredno uporabljajo v vseh DČ - v nacionalni pravni red se ne implementirajo, temveč ga v celoti nadomestijo.
  - **Direktive (Directive):** niso nujno splošno uporabne v vseh DČ, lahko so naslovljene le na posamezne države članice, in so zavezujoče le glede cilja in datuma implementacije v notranji pravni red.
  - **Odločbe (Decisions):** so individualni pravni akti, s katerimi se podeljuje pravice in/ali obveznosti zavezujočim osebam, tj. državam članicam, fizičnim ali pravnim osebam.

# Razdelitev zakonodaje

- **Pravno nezavezujoči akti ('soft law')**
  - **Resolucije (Resolutions):** politični pravni akti.
  - **Smernice, navodila (Guidelines):** institucije EU izrazijo svoja stališča, ne da bi s tem ustvarile zakonsko obveznost za prejemnike. Smernice in navodila, ki jih pripravljajo znanstveni odbori in veljajo na področju regulative zdravil UE, zajemajo kakovost, biotehnologijo, predkliniko, varnost in učinkovitost ter multidisciplinarne smernice.

## **Objave:**

- Evropska komisija objavlja 'Notice to Applicants'
- Mednarodna konferenca o usklajevanju (ICH) zajema področje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil.
- EMA, WHO, ...

# Namen in cilj zakonodaje

- enaki postopki za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v EU
- enotne zahteve glede dokumentacije o
  - kakovosti – Q (Quality)
  - varnosti – S (Safety)
  - učinkovitosti – E (Efficacy)
- poenotenje standardov ocenjevanja dokumentacije med državami članicami
- poenotenje zahtev glede farmakovigilance
- ...

**Varovanje javnega zdravja in  
enoten trg zdravil**



# Zakonodaja na področju zdravil v RS

- **Zakon o zdravilih** (Ur. l. RS, št. 31/06 in 45/08)
- Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 59/06)
- Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 86/08)
- Pravilnik o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Ur. l. RS, št. 54/06)
- Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Ur. l. RS, št. 53/06)
- ...

# Organi pristojni za zdravila v EU

- **nacionalni organi držav članic; v RS Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP):** na podlagi 109. in 120. člena Zakona o zdravilih (Ur. l. RS, št. 31/06) je vlada RS sprejela Sklep o ustanovitvi JAZMP, ki od **1. januarja 2007** deluje kot neodvisen regulatorni organ na področju zdravil in medicinskih pripomočkov za humano in veterinarsko uporabo. JAZMP, katere ustanovitelj je RS, opravlja regulatorne, razvojne in strokovne naloge in je pri svojem delu samostojna.
- **Evropska agencija za zdravila (EMA):** v EU za področje zdravil deluje EMA, s sedežem v Londonu. Pravna podlaga za njeno ustanovitev je Uredba 726/2004/ES

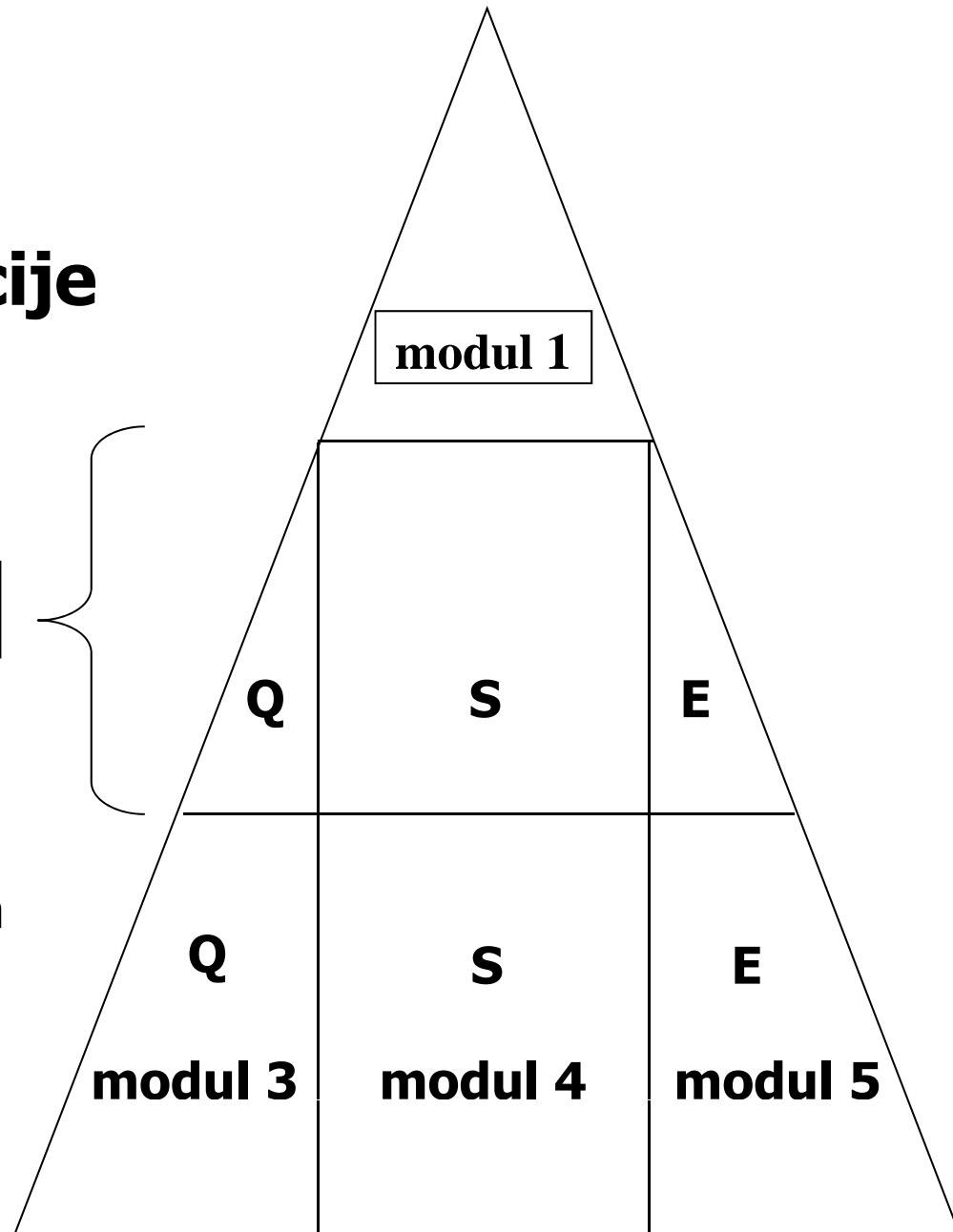
## **II.**

# **Vsebina vloge / dokumentacije**

# Struktura dokumentacije

modul 2

- se imenuje CTD
- velja le za humana zdravila
- EU, ZDA, Japonska



# Modul 1 – splošni del

- Administrativni podatki v obrazcu (ime zdravila, podatki o bodočem imetniku DzP, vrsti vloge, zdravilu, mestih izdelave – GMP dokazila, odgovornih osebah, ...)
- dokazilo o plačilu postopka
- predlog informacij o zdravilu (povzetek glavnih značilnosti zdravila – SmPC, navodilo za uporabo – PL in ovojnina - Braillova pisava)
- podatki o izvedencih (CV, izjava in podpis)
- posebne zahteve za različne vrste vlog (utemeljitev, zakaj je primerna predlagana vrsta vloge)
- ocena tveganja za okolje za zdravila, ki vsebujejo GSO in zdravila, ki predstavljajo tveganje za okolje
- podatki o farmakovigilanci, kliničnih preskušanjih v tretjih državah, kadar je to ustrezno

## Modul 2 - povzetki

- Navedeni morajo biti podatki o izvedencu (vključno z življenjepisom) in opredelitev povezave med izvedencem in naročnikom.
- Povzetke pripravi predlagatelj (njihov izvedenec), ti moramo biti kritični – opredeliti se morajo tako do ugodnih kot neugodnih rezultatov.
- Modul 2 vsebuje
  - celoten povzetek o kakovosti zdravila
  - povzetek neklinične dokumentacije (pisni in tabelaričen)
  - povzetek klinične dokumentacije

## Modul 3 - kakovost

- pregled vsebine
- podatki o zdravilni učinkovini – S (substance)
  - splošni podatki in nomenklatura
  - izdelava, postopek izdelave in izdelovalci
  - kontrola snovi in materialov
  - nečistote
  - analizni postopki in njihova validacija
  - referenčni standardi
  - stabilnost
- podatki o zdravilu / končnem izdelku – P (product)
  - enake zahteve (z aplikacijo na končni izdelek) ter podatki o pomožnih snoveh, ovojnini

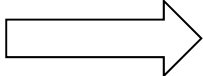
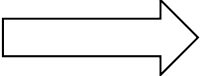
# Modul 4 – Neklinična dokumentacija

- Pregled vsebine
- Podatki o farmakologiji
  - primarna in sekundarna farmakodinamika, farmakologija varnosti, farmakodinamične študije
- Podatki o farmakokinetiki
  - A (absorpcija), D (porazdelitev), M (presnova), E (izločanje)
  - farmakokinetične interakcije
- Podatki o toksikologiji
  - toksičnost enkratnega in večkratnih odmerkob,
  - genotoksičnost
  - kancerogenost, vpliv na sposobnost razmnoževanja in lokalno prenašanje
- Literaturne reference



# Modul 5 – Klinična dokumentacija

- Pregled vsebine
- Tabelaričen prikaz vseh kliničnih študij
- Poročila kliničnih študij, in sicer
  - biofarmacevtskih študij
  - farmakokinetičnih študij na človeških bioloških materialih
  - farmakokinetičnih študij na ljudeh
  - farmakodinamičnih študij na ljudeh
  - o učinkovitosti in varnosti
  - o izkušnjah pri trženju zdravila
- Literaturne reference

- Zdravila so najbolj regulirano področje
- Vsebina dokumentacije je natančno predpisana (v obliki skupnega tehničnega dokumenta - CTD)
- Vloge morajo vsebovati vse obstoječe relevantne podatke, tako ugodne kot neugodne, ki so pomembni za **oceno razmerja med tveganjem in koristjo** pri uporabi zdravila
- Pristojni organ pripravi oceno o zdravilu   
pozitivno razmerje med tveganjem in koristjo  
 izdaja dovoljenja za promet

## **Dovoljenje za promet z zdravilom**

Zdravilo je lahko v prometu (na trgu) EU le, če ima dovoljenje za promet (DzP) izdano s strani nacionalnega organa, pristojnega za zdravila za ozemlje države članice

**(nacionalno dovoljenje za promet)**

ali

kadar je DzP izdala Evropska komisija in je veljavno v celi EU

**(dovoljenje za promet Skupnosti)**

**Kriteriji za izdajo dovoljenja za promet**  
**kakovost, varnost in učinkovitost!**

# **III.**

## **Vrste vlog**

## **1/ Samostojna vloga z lastno dokumentacijo (originator), ki poleg administrativnih podatkov vsebuje:**

- lastne podatke o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju zdravila (modul 3)
- lastne podatke o nekliničnem farmakološko-toksikološkem preskušanju zdravila (modul 4)
- lastne podatke o kliničnem preskušanju zdravila (modul 5)

## **2/ Literaturna / bibliografska vloga, ki poleg administrativnih podatkov vsebuje:**

- dokazilo, da ima učinkovina zdravila dobro uveljavljeno medicinsko uporabo z znano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti in je v uporabi v primernem obsegu že najmanj 10 let na območju EU.
- lastne podatke o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju zdravila (modul 3)
- namesto lastnih nekliničnih in kliničnih podatkov (študij) predloži ustrezne podatke iz literature (modula 4 in 5). Literaturni podatki morajo biti objavljeni v javno dostopnih publikacijah.

### **3/ Generična vloga**

Definicija generičnega zdravila:

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. Različne soli, estri, etri, izomeri, zmesi izomerov, kompleksi ali derivati učinkovine se obravnavajo kot enaka učinkovina, razen če se pomembno razlikujejo glede varnosti ali učinkovitosti ali obojega. V tem primeru mora predlagatelj predložiti dodatne informacije o varnosti ali učinkovitosti ali obojem različnih soli, estrov, derivatov učinkovine v zdravilu, ki je že pridobilo dovoljenje za promet z zdravilom. Različne peroralne oblike s takojšnjim sproščanjem se obravnavajo kot enake farmacevtske oblike. Študije biološke uporabnosti ni treba predložiti, kadar tako določajo ustrezna navodila, pripravljena v skladu z znanstveno tehničnimi dognanji.

### **3/ Generična vloga, ki poleg administrativnih podatkov vsebuje:**

- dokazilo, da je referenčno zdravilo pridobilo dovoljenje za promet v RS ali EU pred najmanj 8 leti.
- lastne podatke o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju zdravila (modul 3)
- namesto lastnih nekliničnih in kliničnih podatkov dokazilo o bistveni podobnosti - bioekvivalenčno študijo (modul 5)

#### **POGOJI:**

- generično zdravilo ne sme biti v prometu 10 let od pridobitve dovoljenja za promet referenčnega zdravila
- možnost uporabe evropskega referenčnega zdravila – sodelovanje med državami članicami



## **4/ Vloga za zdravilo s fiksno kombinacijo učinkovin, ki poleg administrativnih podatkov vsebuje:**

- lastne podatke o farmacevtsko-kemičnem in biološkem preskušanju zdravila (modul 3)
- lastne podatke o nekliničnem farmakološko-toksikološkem preskušanju zdravila za predlagano kombinacijo, če ta še ni bila uporabljena v terapevtske namene (modul 4)
- lastne podatke o kliničnem preskušanju zdravila za predlagano kombinacijo, če ta še ni bila uporabljena v terapevtske namene (modul 5)
- NE predloži se študij za posamezno učinkovino!

## **IV.**

# **Vrste postopkov v EU**

**Pridobitev dovoljenja  
za promet**

**Nacionalni  
postopek**

**Postopek z  
medsebojnim  
priznavanjem**

**Decentralizirani  
postopek**

**Centralizirani  
postopek**

**DZP pridobljeno  
le v RS**

**DZP za zadevno  
zdravilo je  
že pridobljeno**

**V času vložitve  
zadevno zdravilo  
še ni pridobilo DZP**

**Uredba Sveta ES  
št. 726/04**

# Nacionalni postopek

- je postopek za pridobitev dovoljenja za promet s tistimi zdravili, za katera ni obvezen centralizirani postopek in ki bodo pridobila dovoljenje za promet le v Republiki Sloveniji.
- JAZMP je pristojna za izdajo dovoljenja za promet, ki bo na njenem ozemlju.
- Dovoljenje za promet se izda za obdobje 5 let (možnost podaljšanja).
- Vloga stalnih komisij (Komisija za zdravila I)

# Decentralizirani postopek in postopek z medsebojnim priznavanjem

## MRP

- zdravilo že ima DzP

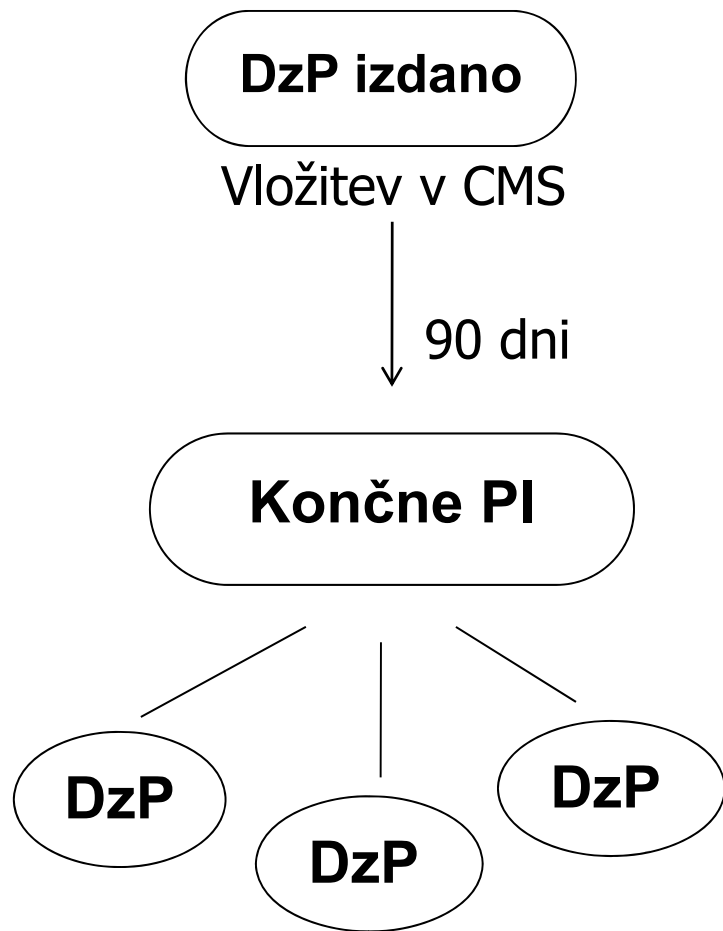
## DCP

- kadar zdravilo še nima DzP

- lahko se uporabljata za vsa zdravila, za katera uporaba centraliziranega postopka ni obvezna.
- zdravilo se bo tržilo v več kot 1 državi članici (DČ).
- oba postopka temeljita na medsebojnem priznavanju ocene o zdravilu; kadar to ni možno se sproži arbitražni postopek.
- predlagatelj izbere referenčno državo članico (RMS) in zadevne države članice (CMS).

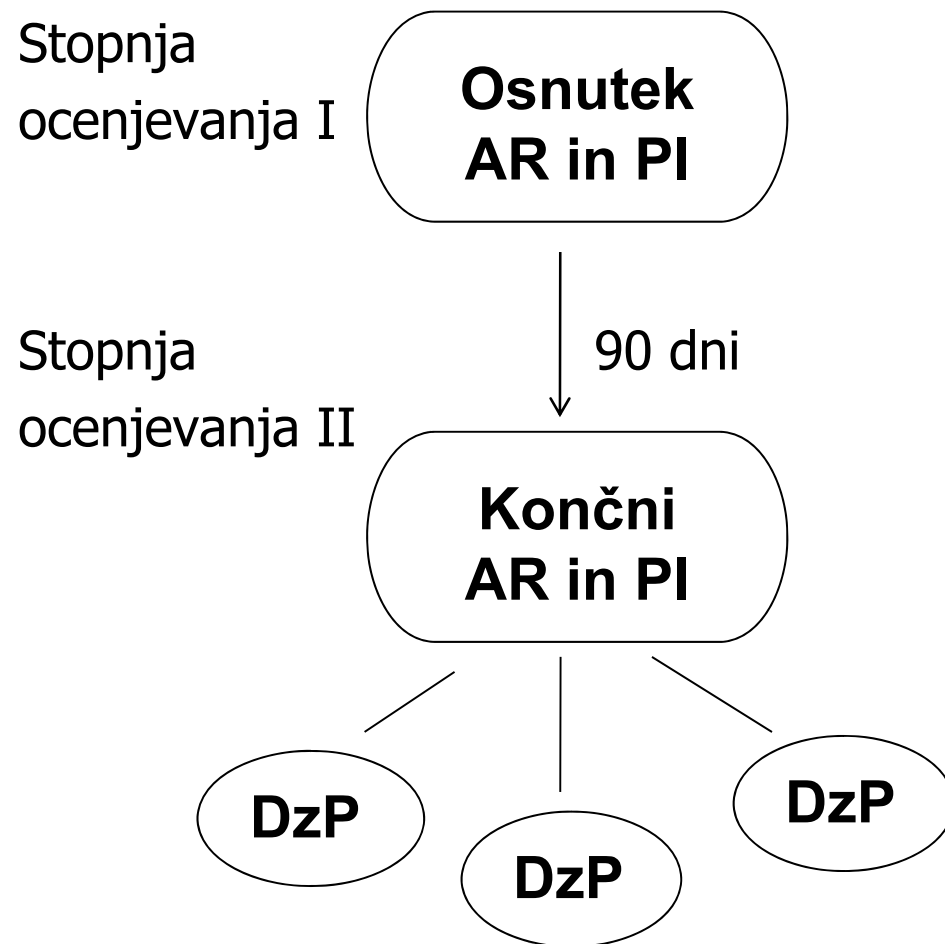
# MRP

Vložitev dokumentacije v  
1 DČ (bodoča RMS)



# DCP

Istočasna vložitev v  
RMS in CMSs



# Vloga Slovenije

- MRP / DC postopek – JAZMP izda nacionalno DzP:
  - v vlogi zadevne države članice (CMS): Slovenija spremlja regulatorni postopek, ki ga izvaja referenčna država in sprejme njeno oceno zdravila ali pa poda morebitne pripombe na poročilo, navodilo za uporabo in povzetek glavnih značilnosti zdravila. V primeru, ko oceni, da obstajajo razlogi za domnevo, da dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom lahko predstavlja tveganje za javno zdravje, uporabi postopke arbitraže.
  - v vlogi referenčne države članice (RMS): Slovenija prva ovrednoti dokumentacijo o zdravilu in pripravi poročilo o oceni zdravila, ostale države se vključijo v postopek kot zadevne države članice. Postopek koordinira Slovenija.
  - predlagatelj v vseh državah, ki so vključene v MRP, predloži enako dokumentacijo o zdravilu.

# Centraliziran postopek (postopek Skupnosti)

- Uredba 726/2004/ES
  - uvedba centraliziranega postopka
  - ustanovitev Evropske agencije za zdravila (EMA) s sedežem v Londonu od 1995 določene naloge in struktura Odbora za zdravila (CHMP)
- Ovrednotenje dokumentacije je v pristojnosti EMA
- Dovoljenje za promet na priporočilo EMA izda Evropska komisija – DzP je veljavno v vseh državah članicah, kar pomeni, da je zdravilo lahko v prometu na ozemlju cele EU
- Poteka tudi arbitražni postopek – izid je obvezen za vse države članice EU



# Evropska agencija za zdravila – EMA

- Odbori:
  - CHMP – Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini
  - CVMP - Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini
  - COMP – Odbor za zdravila sirote
  - HMPC – Odbor za zdravila rastlinskega izvora
  - PDCO – Pediatrični odbor
  - CAT – Odbor za napredno zdravljenje
- Delovne skupine in "ad hoc" skupine:
  - Biotechnology WP
  - Efficacy WP
  - Safety WP
  - Pharmacovigilance WP
  - Invented name Review Group
  - Vaccine Expert Group
  - Blood Products WG
  - ...

Eksperti iz držav EU + namestniki

# Centraliziran postopek - CP

- Preko 400 zdravil na trgu EU (ali res??)
- CP je obvezen za zdravila
  - izdelana s tehnologijo rekombinantne DNA
  - izdelana s kontrolirano ekspresijo genov, ki kodirajo biološko aktivne proteine
  - izdelana z metodami hibridomov in monoklonskih protiteles
  - sirote
  - za napredno zdravljenje
  - za zdravljenje raka, sladkorne bolezni, nevrodegenerativnih bolezni, HIV, virusnih bolezni in avtoimunih bolezni

# Centraliziran postopek

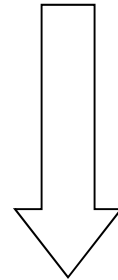
1 vloga

1 ocena

- Kakovosti
- Varnosti
- Učinkovitosti

1 dovoljenje za promet

- 1 ime zdravila
- enako besedilo informacij o zdravilu (SmPC, PL in ovojnina + Dodatek II v vseh uradnih jezikih EU)



**hiter dostop inovativnih zdravil  
na celotni trg EU**

# Potek centraliziranega postopka

- Predložitev vloge na EMA – znanstvena obravnava s strani Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (**CHMP**) → Mnenje → posredovano Evropski komisiji = dovoljenje skupnosti.
- Vloga Slovenije: (tudi) država poročevalka
- **CHMP** člani:
  - 1 član imenovan od držav članic za 3 leta z možnostjo podaljšanja
  - 1 član imenovan od EGP-EFTA držav (IS, NO, LI)
  - 5 ko-optiranih članov (dodatna ekspertiza)

# Evropsko javno poročilo o zdravilu EPAR

- Evropsko javno poročilo za vsa zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po CP: [European Medicines Agency - Home Page](#)
- V vseh uradnih jezikih EU so na voljo:
  - povzetek poročila o zdravilu
  - seznam vseh farm, oblik, jakosti in pakiranj
  - informacije o zdravilu (SmPC, ovojnina, PL in dodatek II)
- Znanstvena razprava, potek postopka pred odobritvijo in koraki po izdanem dovoljenju za promet so na voljo le v angleškem jeziku.

# Časovni potek pridobitve DzP

- **CP:**
  - Najdaljši standardni čas obravnave: 210 dni
  - 'Clock stop' je možen ob dnevih 120, 150 in 180
  - Pospešen postopek: 150 dni (pomen za javno zdravje)
- **MRP:**
  - Čas obravnave RMS v nacionalnem postopku: 210 dni
  - MRP, ki sledi, lahko vključuje 1 - 26 držav članic
  - MRP se zaključi v 90 dneh (možna arbitražna → podaljšanje postopka)
- **DCP:**
  - Najdaljši čas obravnave: 210 dni
  - Če soglasje ni doseženo, je možna arbitražna → podaljšanje postopka

**V.**

**Zdravila sirote**

# Zakonodajni okvir

- Uredba 141/2000/ES
- Zakaj spodbujati razvoj in trženje zdravil za redke bolezni?
  - bolniki, ki so zboleli za redkimi boleznimi so upravičeni do enakega zdravljenja kakor drugi bolniki
    - toda
  - farmacevtska industrija pod običajnimi tržnimi pogoji zdravila ne bi bila pripravljena razviti



## Spodbude skupnosti

- ❖ Industrija, ki razvija zdravila sirote je upravičena do naslednjih spodbud:
  - Finančna pomoč pri raziskavah
  - Pomoč pri pripravi protokola
  - Zmanjšanje pristojbine
  - 10 letna tržna ekskluzivnost

## **Merila za določitev statusa 'zdravila sirote'**

- namenjena za diagnosticiranje, preprečevanje ali zdravljenje življenjsko nevarne ali kronično izčrpavajoče bolezni
  - prizadene največ 5 do 10 tisoč oseb v EU
  - ni verjetno, da bi trženje zdravila v EU brez spodbud ustvarilo zadosti dohodka za upravičenje naložbe
- ✓ ne obstaja nobena metoda za zdravljenje zadevne bolezni; če pa že obstaja, pa mora zdravilo pomembno koristiti obolelim za to boleznijo.

**Status zdravila sirote določi EK na podlagi  
mnenja EMA (COMP)**

## Odbor za zdravila sirote (COMP)

- člani odbora COMP so imenovani s strani Ministrstva za zdravje za obdobje 3 let z možnostjo podaljšanja.
  - ✓ določitev zdravila kot 'zdravila sirote'
- COMP sestavljajo:
  - predsednik odbora (izvoljen od članov COMP);
  - 1 imenovan član 27 EU držav članic;
  - 3 člani, ki jih imenuje Evropska komisija (EK), da zastopajo organizacije bolnikov;
  - 3 člani, ki jih imenuje EK na priporočilo EMA;
  - 1 član imenovan od EGP-EFTA držav (IS, LI, NO).

## Zdravila sirote z DzP (primeri)

- Aldurazyme: pri dolgoročni terapiji z nadomestnimi encimi pri bolnikih s potrjeno diagnozo mukopolisaharidoze tipa I
- Busilvex: kot pripravljalna terapija pred transplantacijo progenjskih hematopoetskih celic
- Carbaglu: zdravljenje hiperamonemije
- Fabrazyme: za dolgoročno encimsko nadomestno terapijo pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanje  $\alpha$ -galaktozidaze A)
- Thalidomide Celgene: v kombinaciji z melfalanom in prednisonom za primarno zdravljenje bolnikov s kostnim rakom, starih  $\geq 65$  let ali pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z visokimi odmerki kemoterapije ni primerno
- Lysodren: Simptomatsko zdravljenje napredovalega karcinoma skorje nadledvične žleze.

## **VI.**

# **Podaljšanje / spremembe dovoljenja za promet z zdravilom**

## Podaljšanje DzP

- Dovoljenje za promet se podaljša po 5 letih na podlagi ponovne ocene razmerja med tveganjem in koristjo
- Imetnik predloži dokumentacijo – **vsaj 6 mesecev pred iztekom** dovoljenja za promet
- Postopek traja 90 dni (Op. za CP zdravila obravnava poteka na EMA)
- ko je DzP prvič podaljšano, je praviloma veljavno za nedoločen čas, razen če agencija v interesu javnega zdravja odloči, da je potrebno še eno podaljšanje

# **Obveznosti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom**

- Imetnik dovoljenja za promet je dolžan slediti znanstveno tehničnemu napredku in dopolniti dokumentacijo oz. predložiti spremembe, ko so na voljo novi podatki, ki so pomembni za vrednotenje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila oziroma razmerja koristi/tveganja.
- Uredba o spremembah št. 1234/2008

## **VII.**

# **Dovoljenje za promet z zdravilom**

**Podatki o izdanih DzP na voljo na [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net)**



## **Vrste dovoljenj za promet z zdravilom (pogovorno: odločba)**

- Dovoljenje za promet za novo zdravilo
- Odločba o podaljšanju dovoljenja za promet
- Odločba o spremembi dovoljenja za promet
- Odločba o prenosu dovoljenja za promet
- Odločba o prenehanju dovoljenja za promet

# Izdajatelj dovoljenja za promet z zdravilom

- Centraliziran postopek:
  - za ta zdravila izda dovoljenje za promet **Evropska komisija** in je veljavno v vseh državah članicah
  - objava v Evropskem uradnem listu (primer)
- MRP, DCP in nacionalni postopek:
  - dovoljenje za promet izda **JAZMP** na podlagi določil Zakona o zdravilih, Pravilnika o postopkih glede dovoljenja za promet z zdravilom ob upoštevanju določil Zakona o upravnem postopku
  - objava v Uradnem listu RS (primer)

1) **Veljavnost** dovoljenja za promet z zdravilom

- veljavnost dovoljenja za promet je 5 let (sledi podaljšanje DzP praviloma za nedoločen čas, razen izjemoma v interesu javnega zdravja)

2) **Prenehanje** dovoljenja za promet z zdravilom (1)

- z iztekom roka, za katerega je bilo izdano (če ni vložene vloge za podaljšanje)
- “the sunset clause” določba
  - če zdravilo po izdaji dovoljenja za promet tri zaporedna leta dejansko ni bilo v prometu, se dovoljenje za promet odvzame (dopustne izjeme za potrebe varovanja javnega zdravja)

## 2) **Prenehanje** dovoljenja za promet z zdravilom (2)

- na podlagi odločbe o odvzemu dovoljenja za promet pristojnega organa za zdravila, če ugotovi, da:
  - je zdravilo škodljivo ob predpisanih uporabi
  - zdravilo ni terapevtsko učinkovito
  - pri zdravilu razmerje med tveganji in koristmi ob predpisani uporabi ni ugodno
  - kakovostna in količinska sestava zdravila ne ustrežata deklarirani
  - je zdravilo v prometu v nasprotju z dovoljenjem za promet in veljavno zakonodajo
  - da podatki iz predložene dokumentacije niso popolni oz. pravilni
  - da imetnik dovoljenja za promet ne izpolnjuje predpisanih pogojev
  - na zahtevo proizvajalca ali imetnika dovoljenja za promet

## Neugodno razmerje med tveganjem in koristjo zdravila – primer 1

- **Cerivastatin (Baycol, Lipobay)** se je uporabljal za zniževanje holesterola in preprečevanje srčno-žilnih bolezni. Cerivastatin je tržilo podjetje Bayer A.G. v poznih 1990.
- Med postmarketinško raziskavi so poročali o 52 smrtih, predvsem zaradi rhabdmiolize in posledično ledvične odpovedi pri istočasni uporabi zdravila z gemfibrozilom.
- 2001 Bayer umakne zdravilo s trga v celotni EU.

## Neugodno razmerje med tveganjem in koristjo zdravila – primer 2

- **Rofekoksib je bil nesteroidni antirevmatik (NSAID)**, razvil ga je Merck & Co. za zdravljenje osteoartritisa, revmatoidnega artritisa, ...
- Rofekoksib se je tržil pod lastniškim imenom Vioxx.
- 2004 Merck umakne zdravilo zaradi povečanega relativnega tveganja za pojav srčno-žilnih dogodkov, kot sta srčni napad in kap pri dolgotrajnem zdravljenju z višjimi odmerki.

# Podatki o zdravilu na DzP (1)

- ime zdravila
- učinkovina (količinska sestava), oznaka ATC
- pomožne snovi
- EAN koda, delovna šifra
- farmacevtska oblika, pakiranje, podatek o odobritvi pakiranja v originalni ovojnini z nalepko v slovenskem jeziku
- izdelovalec/imetnik dovoljenja za promet
- datum izdaje in veljavnost odločbe/vrsta odločbe
- datum komisije za zdravila, na kateri je bilo zdravilo obravnavano

## Podatki o zdravilu na DzP (2)

- način izdaje (Rp ali B/Rp)
- režim izdaje (ZZ, H, H/Rp, Rp/Spec)
- oznake previdnostnih ukrepov pri zdravilih, ki vsebujejo narkotične in psihotropne snovi
  - ▲ - trigonik = absolutna prepoved vožnje
  - Δ - trigonik = relativna prepoved vožnje
  - § - mamilo
  - ! - količina enkratne izdaje
- oglaševanje
- oznaka \*rizično zdravilo\*
- drugi podatki



# Identifikacijska oznaka zdravila

- **številčna oznaka EAN 13** (obvezna na zunanji ovojnini): npr. 383700009049-9 (383- oznaka za Slovenijo, 7-za zdravila)
- **delovna šifra** (šestmestna negovoreča šifra), uporabljajo jo
  - lekarne in veletrgovci pri svojem poslovanju,
  - ZZS pri plačilu stroškov za zdravila in
  - IVZ za spremljanje porabe zdravil)

# **Priloge k dovoljenju za promet z zdravilom**

- **informacije o zdravilu:**
  - navodilo za uporabo zdravila (PL)
  - povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)
  - osnutek primarne in sekundarne ovojnine
  - pri rizičnih zdravilih obrazec za kontrolo kakovosti za uradno sprostitev na trg EU

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- informacije za zdravstveno osebje
- ima predpisana poglavja v zakonodaji (12 poglavij)
- vsebina mora biti pripravljena v skladu s smernico Evropske komisije 'A Guideline on Summary of Product Characteristics'
- predloge so objavljene na spletni strani EMA:  
[www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int)
- za vsako farmacevtsko obliko in vsako jakost se predloži ločen povzetek glavnih značilnosti zdravila
- odobri se povzetek glavnih značilnosti zdravila v slovenskem jeziku z upoštevanjo strokovno terminologijo, uveljavljeno v RS

# Označevanje

- vsako zdravilo, ki se daje v promet, mora biti označeno na zunanji in stični ovojnini v skladu z zakonodajo
- v vlogi predloži besedilo zunanje in stične ovojnine
- pred izdajo dovoljenja za promet mora predložiti osnutke ovojnine v naravni velikosti
- vključevati mora ime zdravila v Braillovi pisavi (razen pri zdravilih, ki se uporabljajo v bolnišnicah ali zdravstvenih zavodih)
- ne sme vsebovati prvin oglaševanja

# Navodilo za uporabo

- informacije namenjene bolnikom oz. njihovim skrbnikom
- ima predpisana poglavja v zakonodaji
- vsebina mora biti skladna s povzetkom glavnih značilnosti zdravila
- predloge so objavljene na spletni strani EMEA:  
[www.ema.eu.int](http://www.ema.eu.int)
- za vsako farmacevtsko obliko in vsako jakost se predloži ločeno navodilo za uporabo
- berljivost, jasnost, razumljivost navodila je treba preveriti s ciljnimi skupinami bolnikov

# Uporabljene okrajšave/kratice

- MRP ... postopek z medsebojnim priznavanjem
- DCP ... decentralizirani postopek
- CP ... centralizirani postopek
- Q ... kakovost (quality)
- S ... varnost (safety)
- E ... učinkovitost (efficacy)
- DzP ... dovoljenje za promet z zdravilom
- EMA ... Evropska agencija za zdravila
- DČ ... države članice
- EU ... Evropska unija
- WHO ... Svetovna zdravstvena organizacija
- JAZMP ... Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke

# Uporabljene okrajšave/kratice

- CTD ... skupni tehnični dokument (Common Technical Document)
- GMP ... dobra proizvodna praksa
- SmPC ... povzetek glavnih značilnosti zdravila
- PL ... navodilo za uporabo (Package Leaflet)
- CV ... življenjepis (Curriculum Vitae)
- GSO ... gensko spremenjeni organizmi
- RMS ... referenčna država članica
- CMS ... zadevna država članica
- PI ... informacije o zdravilu – Product information (SmPC, ovojnina in PL)
- AR ... poročilo o oceni zdravila (Assessment report)
- EGP ... Evropski gospodarski prostor
- EK ... Evropska komisija
- ATC ... Anatomska terapevtska klasifikacija