



Regulativa in legislativa

Zakon o zdravilih

(UL RS št. 31, 24.3.2006, 3217-3240)

Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini

(UL RS št. 59, 8.6.2006, 6457-6469)

Zakon o zdravilih

I. Splošne določbe

3. člen (komisije in izvedenci)

5. in 6. člen (definicije)

**11. člen (razvrščanje zdravil glede
na predpisovanje)**

**16. člen (medsebojno zamenljiva
zdravila)**

20. člen (farmakopeja)

Zakon o zdravilih

II. Dovoljenje za promet z zdravili

- **23. člen (popolna dokumentacija, referenčno zdravilo)**
- **25. člen (skrajšana dokumentacija, generično zdravilo)**

Zakon o zdravilih

- **26. člen (podatkovna zaščita)**
- **28. člen (podobna biološka zdravila, biosimilars)**
- **29. člen (dobro uveljavljena uporaba)**
- **38.-53. člen (dovoljenje za promet z zdravilom)**

Zakon o zdravilih

III. Preskušanje zdravil

- 55. člen (analizno preskušanje)
- 56. člen (neklinično farmakološko-toksikološko preskušanje)
- 57.-64. člen (klinično preskušanje)

Zakon o zdravilih

IV. Dovoljenje za izdelavo zdravil

- 66. člen (izdelava zdravil)
- 67. člen (pogoji za izdelavo)
- 69. člen (potrdilo o izvajanju dobre proizvodne prakse)

Zakon o zdravilih

V. Označevanje in navodila za uporabo

- 72. člen (označevanje in navodilo za uporabo)

VI. Promet z zdravili

- 73. člen (promet na debelo)
- 74. člen (pogoji za veletrgovce)
- 76.-77.člen (uvoz zdravil)

Zakon o zdravilih

- **79. člen (promet na drobno)**

točka 2: v spec.prod. samo zdravila, za katera ni potreben zdravniški recept

točka 3: v spec.prod. so omejitve glede jakosti, velikosti pakiranja in števila enot

točka 4: v spec.prod. samo sintezna zdravila, ki imajo:

1. ugodno razmerje med koristjo in tveganjem in

2. sprejemljiv farmakovigilančni in toksikovigilančni profil

točka 5: v spec.prod. se zdravila prodajajo samo polnoletnim osebam

točka 7: izdaja homeopatskih zdravil

točke 9 in 10: prodaja zdravil po medmrežju

- **80. člen (lekarne)**

- **81. člen (specializirane prodajalne)**

Zakon o zdravilih

VII. Farmakovigilanca

- 82. člen (sistem farmakovigilance)
- 83. člen (ukrepi pri neustrezni kakovosti zdravil)

VIII: Oglaševanje zdravil

- 87. člen (oglaševanje v širši javnosti)
- 88. člen (oglaševanje v strokovni javnosti)

Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom

I. Splošne določbe

II. Pridobitev dovoljenja za promet

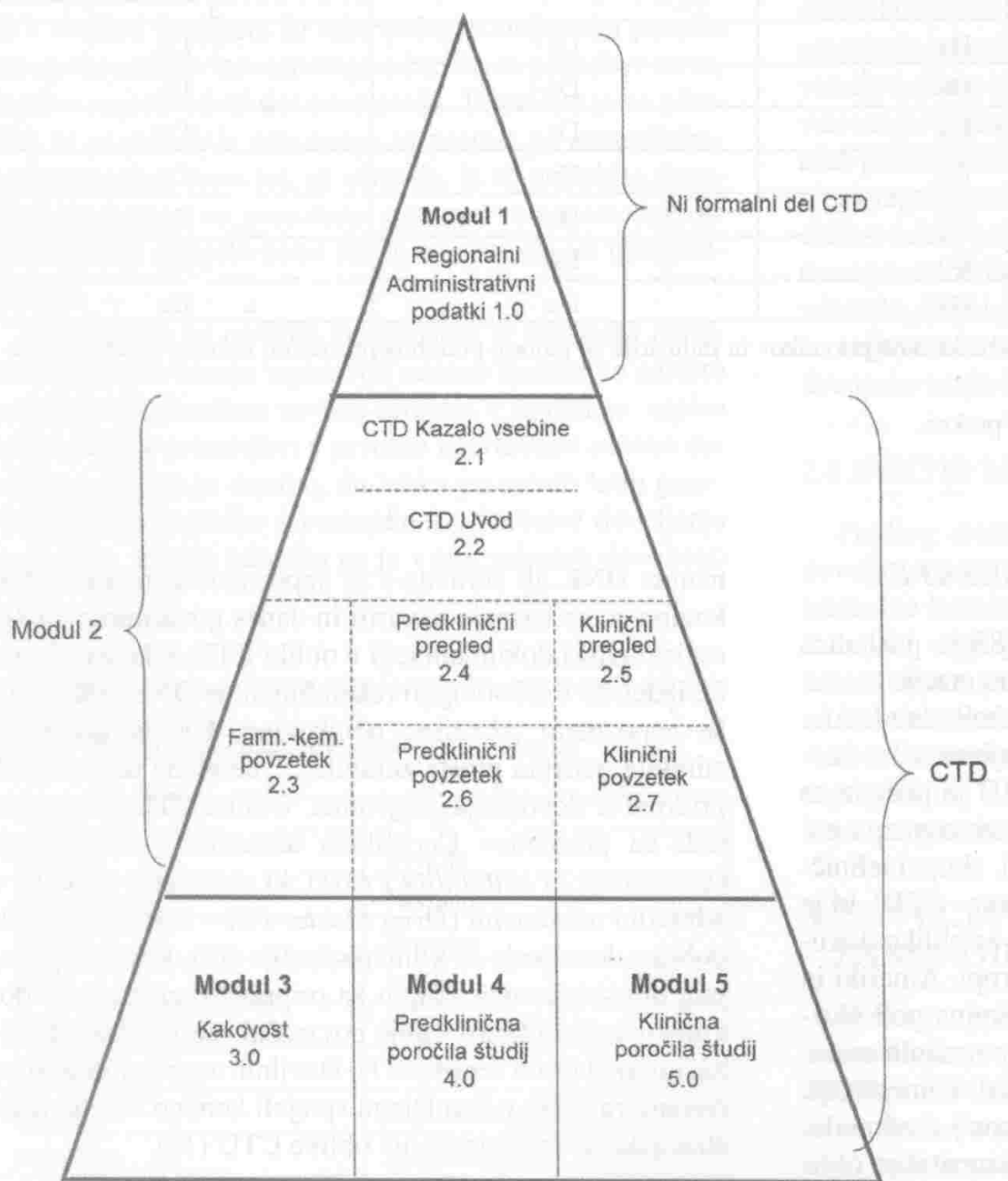
- A. Vsebina vlog
- B. Vrsta vlog
- C. Oblika vlog
- D. Način predložitve vlog
- E. Vrste postopkov
- F. Vsebina dovoljenja za promet

III. Spremembe pogojev dovoljenja za promet

IV. Podaljšanje dovoljenja za promet

V. Prenos dovoljenja za promet

VI. Prenehanje veljavnosti dovoljenja za promet



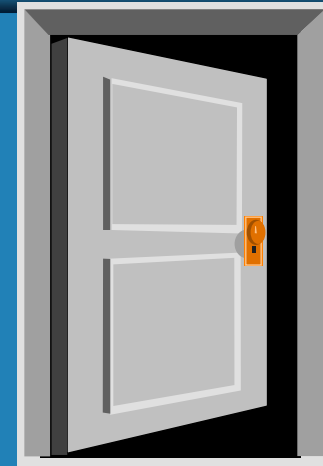
Dokumentacija

- **Popolna dokumentacija (referenčno zdravilo)**
5 modulov (CTD)
- **Skrajšana dokumentacija (generično zdravilo)**
1.modul, 2.modul (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5),
3.modul,
4. in 5. modul nadomeščena z BEQ študijo

Pregled/Povzetek

- **Pregled (Overview),
ekspertno poročilo, kratek tekst,
literaturni podatki**
- **Povzetek (Summary)
natančen tabelarični prikaz rezultatov
dolga tekst, lastni podatki**

Dokumentacija



- **Modul 3 - farm.kem. biol. mikrobiol. del**
- **Modul 4 - farmakološko-toksikološki del**
- **Modul 5 - klinični del**

Modul 3

FARM.KEM. BIOL. MIKROBIOL. DEL

- **A: sestava zdravila;**
- **B: postopek izdelave zdravila;**
- **C: kontrola vhodnih snovi;**
- **D: kontrolni preskusi, ki se izvajajo v vmesnih fazah izdelave;**
- **E: kontrola končnega izdelka;**
- **F: stabilnost;**
- **Q: ostale informacije.**

A - Sestava

- **kakovostna in količinska sestava učinkovine**
- **kakovostna in količinska sestava pomožnih snovi**
- **stična ovojnina -opis**
- **farmaceutski razvoj** (izbira sestave, farm.oblike, ovojnine)

B - Postopek izdelave

- izdelava končnega izdelka
- proizvodna sestavnica (receptura) s količinskimi podatki vseh uporabljenih snovi in velikost serije.
 - podrobnosti postopka vključno z izvedenimi kontrolami med samim postopkom izdelave
 - ali so na končnem izdelku izvedene vse potrebne kontrole (zaostanki uporabljenih topil, ali bi lahko uporabljeni postopki (npr. $\uparrow T$) povzročili neželena sprememba sestavin)

C - Kontrola vhodnih snovi

1. Zdravilne učinkovine

- **Specifikacije in rutinski testi, strokovni podatki**
- **Proizvodnja (sinteza) (DMF)**
- **Nečistote**
- **Analiza serij, rezultati analiz, referenčni material**

2. Pomožne snovi

- **Specifikacije in rutinski testi, analiza serij, rezultati analiz**

3. Stična ovojnina

- **Specifikacije in rutinski testi (tip materiala, konstrukcija), razvojne študije ovojnine, analiza serij, rezultati analiz**

D - Kontrolni preskusi, ki se izvajajo v vmesnih fazah izdelave

- **kontrolni preskusi izdelka v vseh vmesnih fazah izdelave, zlasti če ti preskusi ne morejo biti izvedeni na končnem izdelku (npr. preskusi na granulatu)**

E - Kontrolni preskusi končnega izdelka

- **kakovostna in količinska določitev učinkovine in najmanj kakovostna določitev pomožnih snovi (specifikacije končnega izdelka) + preskusi (validacija)**
- **preskusi splošnih lastnosti izdelka v skladu z zahtevami Ph.Eur. za farmacevtske oblike**
 - **preskus enakomernosti mase, fiz. ali mikrobiol. preskusi, organoleptične lastnosti + standardi in dopustne meje odstopanja.**
- **analiza serij, rezultati analiz, referenčni material**

F - Stabilnost

- **1. Stabilnostni testi učinkovine**
- **2. Stabilnostni testi končnega izdelka**
 - **specifikacije kakovosti za predlagan rok uporabnosti, preučevane lastnosti (fiz, mb, ke, lastnosti ovojnine)**
 - **opis postopkov testiranja**
 - **validacija postopkov testiranja**
 - **rezultati vseh testov**
 - **zaključki (rok uporabnosti pri določenih pogojih shranjevanja, po rekonstituciji izdelka (po prvem odprtju))**

Modul 4

FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI DEL

- **A: toksičnost**
- **B: vpliv na reproduktivne funkcije**
- **C: embriofetalna in perinatalna toksičnost**
- **D: mutagenost;**
- **E: kancerogenost**
- **F: farmakodinamika;**
- **G: farmakokinetika;**
- **H: lokalno prenašanje** (pri zdravilih za lokalno uporabo: reakcija na mestu aplikacije, obseg sistemske absorpcije)
- **Q: ostale informacije;**



s poskusi na laboratorijskih živalih, organih, tkivih, celicah nakazati učinke na ljudeh:

- **morebitno toksičnost zdravila in nevarne oz. neželene toksične učinke**
- **farmakodinamske, farmakokinetične lastnosti zdravila**
- **podatke o možni terapevtski učinkovitosti**

Modul 5

KLINIČNI DEL

Klinično preskušanje je raziskava na zdravih/bolnih ljudeh, ki ima namen odkriti/potrditi klinične, farmakološke, farmakodinamske, farmakokinetične učinke, odkriti neželene učinke ali preučiti absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje zdravila s ciljem dokazati njegovo varnost in/ali učinkovitost.

A: klinična farmakologija

- (farmakodinamika, farmakokinetika, interakcije)

B: klinično preskušanje:

- protokoli, izvedbe, poročila v skladu z načeli dobre klinične prakse+ Helsinška deklaracija;
- kontrolirana, randomizirana preskušanja; znanstveno podprti podatki o varnosti in učinkovitosti;
- izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet (PSUR)

C: ostale informacije.

4 faze kliničnega preskušanja

- **nekaj 10 zdravih ljudi, ugotavljanje FK, D, varnosti**
- **nekaj 100 bolnikov, ugotavljanje D, varnosti in učinkovitosti**
- **nekaj 1000 bolnikov, multicentrične študije**
- **Nekaj 10, 100 tisočev, farmakovigilanca, farmakoepidemiologija**

Raziskave biološke uporabnosti

Raziskave bioekvivalence

- **Inovativno zdravilo**

Reports on Biopharmaceutic Studies


5.3.1.1. Bioavailability Study Reports

5.3.1.2. Bioekvivalence Study Reports

5.3.1.3. In Vitro-in Vivo Correlation Study Reports

- **Generično zdravilo**

Biokvivalenčna študija nadomešča dela 3 in 4



Generično zdravilo

Inovativno zdravilo

Generično zdravilo

Dokazana kakovost

**Dokazana klinična učinkovitost in varnost
na osnovi rezultatov bioekvivalenčne raziskave**

Inovativno zdravilo

Dokazana kakovost

**Predpostavljena klinična učinkovitost in varnost
na osnovi rezultatov kliničnih raziskav**

Bioekvivalenčna raziskava

versus

Klinična raziskava

- **Bioekvivalenčna raziskava: dve zdravili**
Primerjava dveh farmakokinetičnih profilov
Predpostavljena enaka učinkovitost in varnost
Periodično poročilo o varnosti
generičnega zdravila
- **Klinična raziskava: eno zdravilo**
Dokazana učinkovitost in varnost
Periodično poročilo o varnosti
inovativnega zdravila

Generično zdravilo je bistveno podobno inovativnemu:

- **Ko ima kakovostno in količinsko enakovredno sestavo učinkovine**
- **Ko ima enako farmacevtsko obliko**
- **Ko ima dokazano bioekvivalenco**
- **Dokler se znanstveno ne dokaže pomembna razlika v klinični učinkovitosti in varnosti**

Farmaceutvske oblike (FO)

FO s takojšnjim sproščanjem

FO s prirejenim sproščanjem

- **FO s podaljšanim sproščanjem**
- **FO z zadržanim sproščanjem**
- **FO s pulzirajočim sproščanjem**

Dokumenti


- **EMEA**
 - **Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence**
 - **Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms:**
 - **Section I (Quality)**
 - **Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)**

Zaključek

- **Kakovostno**
- **Varno**
- **Učinkovito**

zdravilo omogoča

- **Visok nivo javnega zdravja**
- **Zmanjšanje ekonomskega bremena družbe**
- **Razvoj novih zdravil**



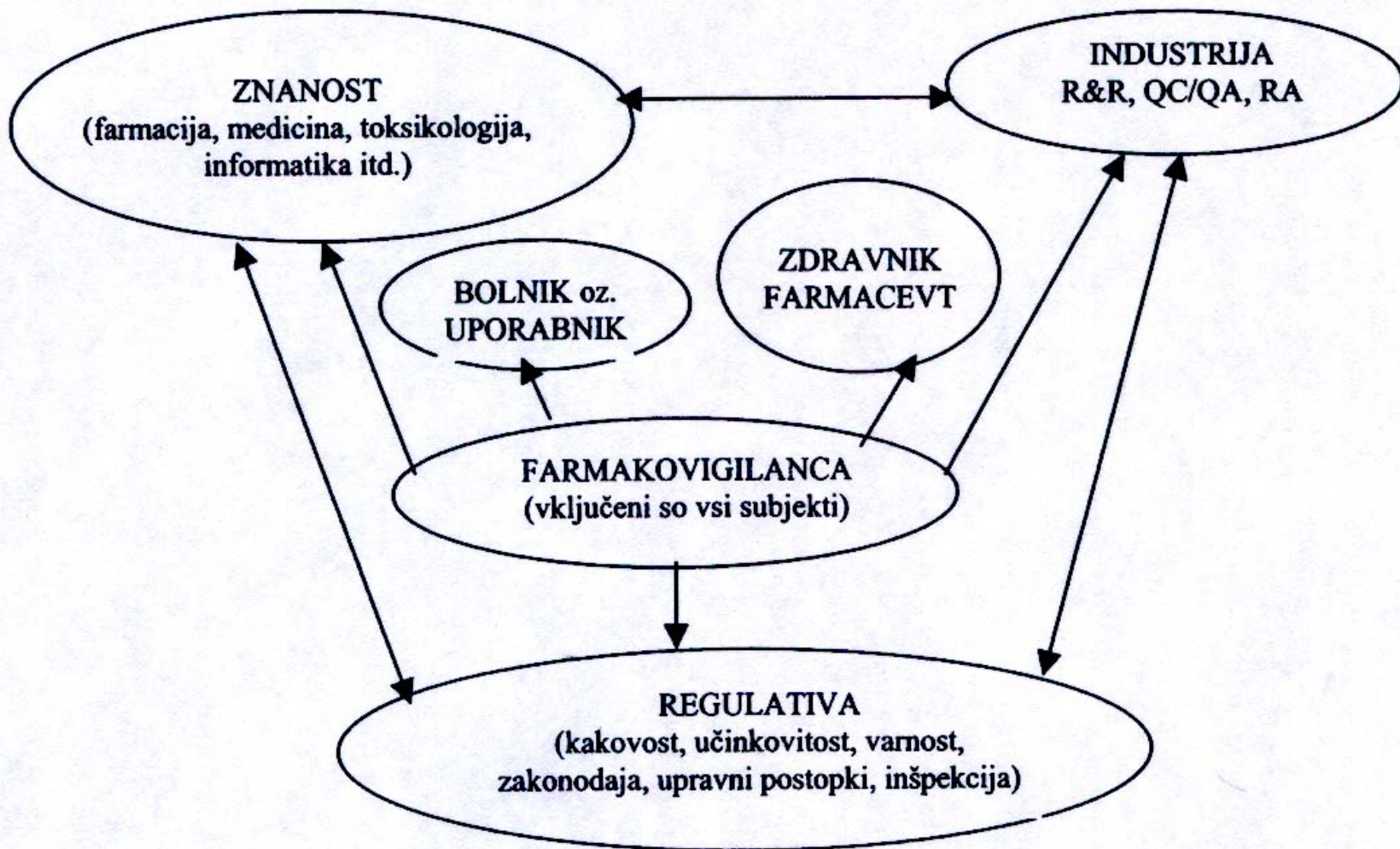
Povzetek glavnih značilnosti zdravila Navodilo za uporabo zdravila

Aleš Mrhar

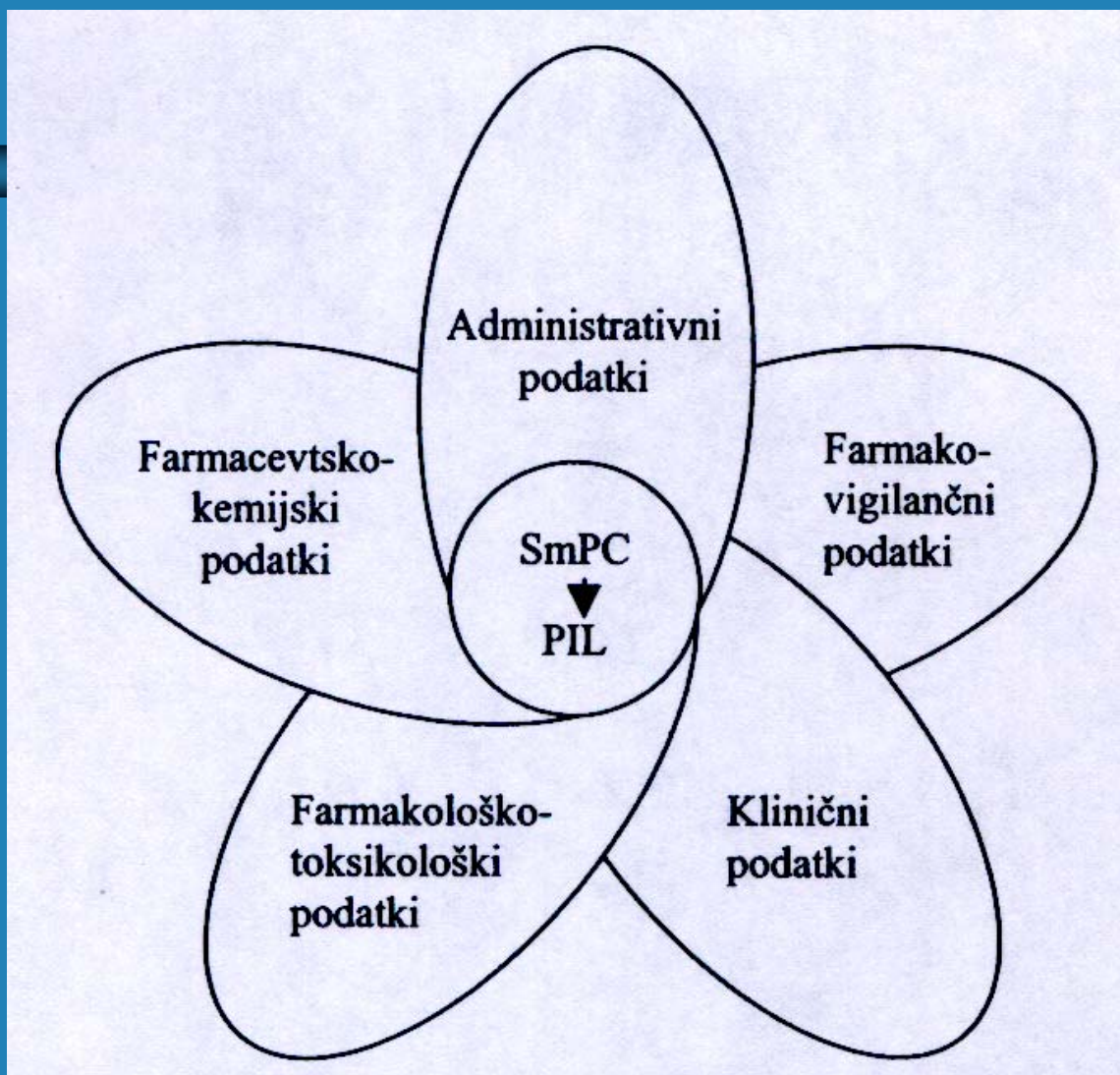
Registracija zdravila

1. **postopek registracije**
2. **ocena kakovosti, varnosti, učinkovitosti**
3. **dokumentacija – harmonizacija z EU**
 - **SmPC (Summary of Product Characteristics)**
 - **PIL (Patient Information Leaflet)**
4. **DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
5. **farmakovigilanca**

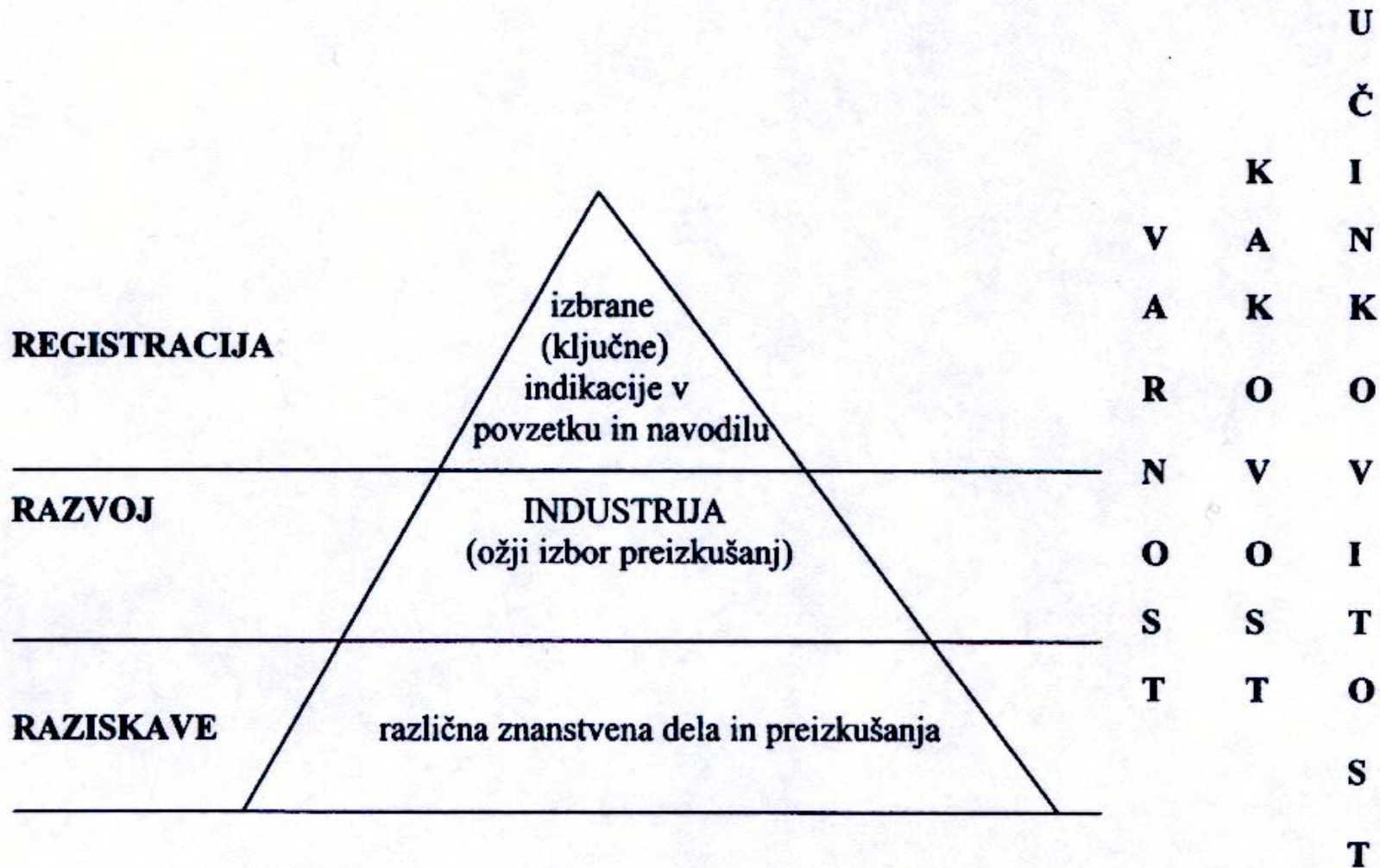
Kontinuiran proces med znanostjo, industrijo in regulativo



Pomembni podatki o zdravilu



Potek od raziskav in razvoja do registracije zdravila



Harmonizacija v regulativi

- **Namen:**
 - **preprečiti podvajanje poskusov**
- **Skupni tehnični dokument**
The Common Technical Document (CTD)
 - **na podlagi ICH harmonizacije: EU, ZDA, Jap.**

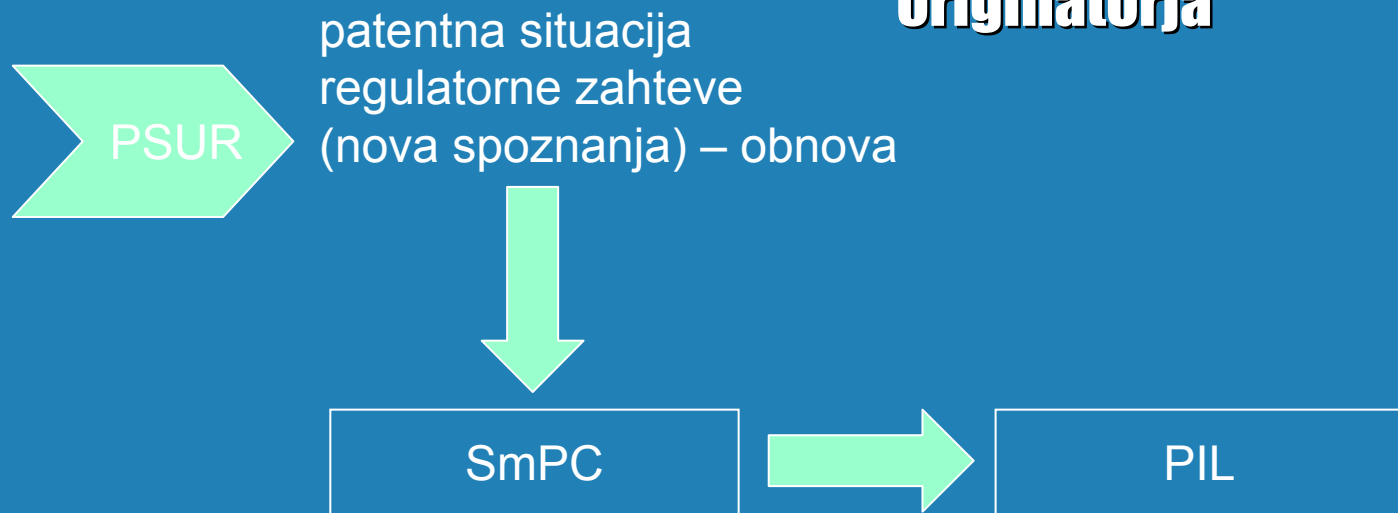
Regulatorne informacijske baze

- **European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)**
- **International Conference on Harmonisation (ICH)**
- **Pan European Regulatory Forum (PERF)**
- **CADREAC**
- **Evropska farmakopeja**
- **World Health Organization (WHO)**
- **Organizacije farmacevtske industrije**
- **Baze podatkov**

Priprava SmPC in PIL

1. registracija originatorja

- **lastna preizkušanja**



PSUR – Periodično poročilo o varnosti zdravila;
Center za spremljanje neželenih učinkov zdravila

1. registracija generika

- **povzetek in navodilo originatorja**

Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC)

- **obširne informacije o zdravilu**
- **strokovni jezik**
- **namenjen zdravniku, farmacevtu**
- **osnova za pisanje navodila**
- **struktura SmPC po EU predpisih**

Struktura SmPC

1. IME ZDRAVILA

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

4.2 Odmerjanje in način uporabe

4.3 Kontraindikacije

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

4.6 Nosečnost in dojenje

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

4.8 Neželeni učinki

4.9 Preveliko odmerjanje

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

5.2 Farmakokinetične lastnosti

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Akutna zastrupitev

b) Kronična zastrupitev

c) Mutageni in tumorogeni potencial

d) Reprodukтивna toksičnost

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

6.2 Inkompatibilnosti

6.3 Rok uporabnosti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (UL 59/2003)

Režim izdaje zdravil

H – zdravilo se izdaja le na recept, uporablja pa se samo v bolnišnicah.

ZZ – zdravilo se izdaja le na recept, uporablja pa se samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in finančnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

H/Rp – zdravilo se izdaja le na recept, uporablja pa se samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu po odpustu iz bolnišnice.

Rp/Spec. – zdravilo se izdaja le na recept, uporablja pa se po navodilu in pod posebnim nadzorom zdravnika specialista.

Pravilnik o označevanju zdravil in o navodilu za uporabo (UL 82/2000)

**v skladu z glavnimi ali temeljnimi značilnostmi zdravila
mora vsebovati podatke v predpisanem vrstnem redu
ime zdravila**

- **lastniško ime - ®**
- **farmacevtska oblika – izrazi EurPh**
- **jakost**
- **+ nelastniško ime – latinsko, WHO**

Struktura PIL

1. Kaj je zdravilo X in za kaj se uporablja

Sestava

Oprema

Kako zdravilo X deluje

Kdaj zdravilo X uporabljate

2. Kaj morate vedeti, preden začnete uporabljati zdravilo X

Kdaj zdravila X ne smete uporabljati

Previdnostni ukrepi in opozorila

Uporaba zdravila X s hrano in pijačo

Nosečnost in dojenje

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Medsebojno učinkovanje zdravil

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

3. Kako uporabljate zdravilo X

Odmerjanje in način uporabe

Ukrepi pri prekomernem odmerjanju

Ukrepi pri izpuščenem odmerku

Nevarnosti pri prenehanju jemanja zdravila X

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje in rok uporabnosti

Rok uporabnosti

Shranjevanje

Način izdajanja zdravila

Datum zadnje revizije navodila

Farmakovigilanca

- **farmakovigilanca je proces, v katerem se ugotovlja in reagira na nova spoznanja glede varnosti zdravila med trženjem (ZZMP, UL 101/1999)**
- **v obdobju trajanja dovoljenja za promet**
- **proces spremljanja neželenih učinkov zdravil in drugih podatkov o varnosti (literatura, PSUR)**

Cilji in pristopi farmakovigilance

Cilji:

- **obvladovati in zmanjšati tveganje pri uporabi zdravil**
- **prepoznati tveganje**
- **posredovati njegovo pojavljanje tarčnim skupinam**
- **oceniti njegov obseg**
- **sprejeti ukrepe**

Pristopi:

- **zbiranje podatkov o varnosti zdravil**
- **posredovanje prijav klinično pomembnega neželenega učinka**
- **vodenje dokumentacije o varnosti zdravil**

Pravilnik o farmakovigilanci

(UL 94/2000)

- **vsak imetnik dovoljenja za promet mora imeti zaposleno osebo, zadolženo za farmakovigilanco**
- **obrazec za prijavo neželenega učinka**
- **PSUR**
- **postmarketinška raziskava o varnosti zdravila**

Sistem farmakovigilance

Udeleženci:

• **Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke**

• **pravna oseba, ki jo za spremljanje neželenih škodljivih učinkov določi minister**

• **imetniki dovoljenj za promet z zdravili**
• **proizvajalci, izdelovalci, uvozniki in distributerji zdravil**

• **zdravniki, stomatologi, farmacevti, drugo zdravstveno osebje in uporabniki/bolniki**

• **ostali viri informacij (pristojne oblasti drugih držav, združenja, SZO, literaturni podatki, drugo..)**

Ukrepi:

• **odvzem dovoljenja za promet z zdravilom**

• **začasen odvzem dovoljenja za promet z zdravilom**

• **prepoved prodaje (odvzame določene serije s trga)**

• **zahteva po spremembi določil dovoljenja za promet z zdravilom, ki so posledica novo pridobljenih podatkov**

Zaključek

Viri podatkov o zdravilih v RS

- Register zdravil RS, IVZ
- www.zdravila.net, MZ