

Postopki pridobivanja dovoljenja za promet z zdravilom

Sabina Zalar, mag. farm.

Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)

Fakulteta za farmacijo, 27. oktober 2010

I.

Farmaceutvska 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 zakonodaje (1)

- 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)
- poenotiti standarde ocenjevanja dokumentacije med državami članicami
- harmonizirati zahteve za klinična preskušanja zdravil
- poenotiti zahteve glede farmakovigilance

Namen zakonodaje (2)

- definirati pravila in zahteve za proizvajalce zdravil
- definirati zahteve za opravljanje dejavnosti prometa na debelo (veletrgovci: Kemofarmacija, Salus, Sanolabor, ...)
- postaviti pravila glede oglaševanja in informiranja zdravil
- določiti vlogo in pristojnosti farmacevtske inšpekcije (boj proti ponarejenim zdravilom)
- ...

Doseči 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.

Dovoljenje za promet z zdravilom (DzP)

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.

Vsebina vloge

- Zdravila so najbolj regulirano področje
- Vsebina dokumentacije je natančno predpisana
- Vloge morajo vsebovati vse obstoječe relevantne podatke, tako ugodne kot neugodne, ki so pomembni za **oceno razmerja med tveganjem in koristjo** pri uporabi zdravila
- Imetnik dovoljenja za promet mora imeti vzpostavljen sistem vodenja farmakovigilance (ter odgovorno osebo, ki je stalno dosegljiva)

IV.

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)

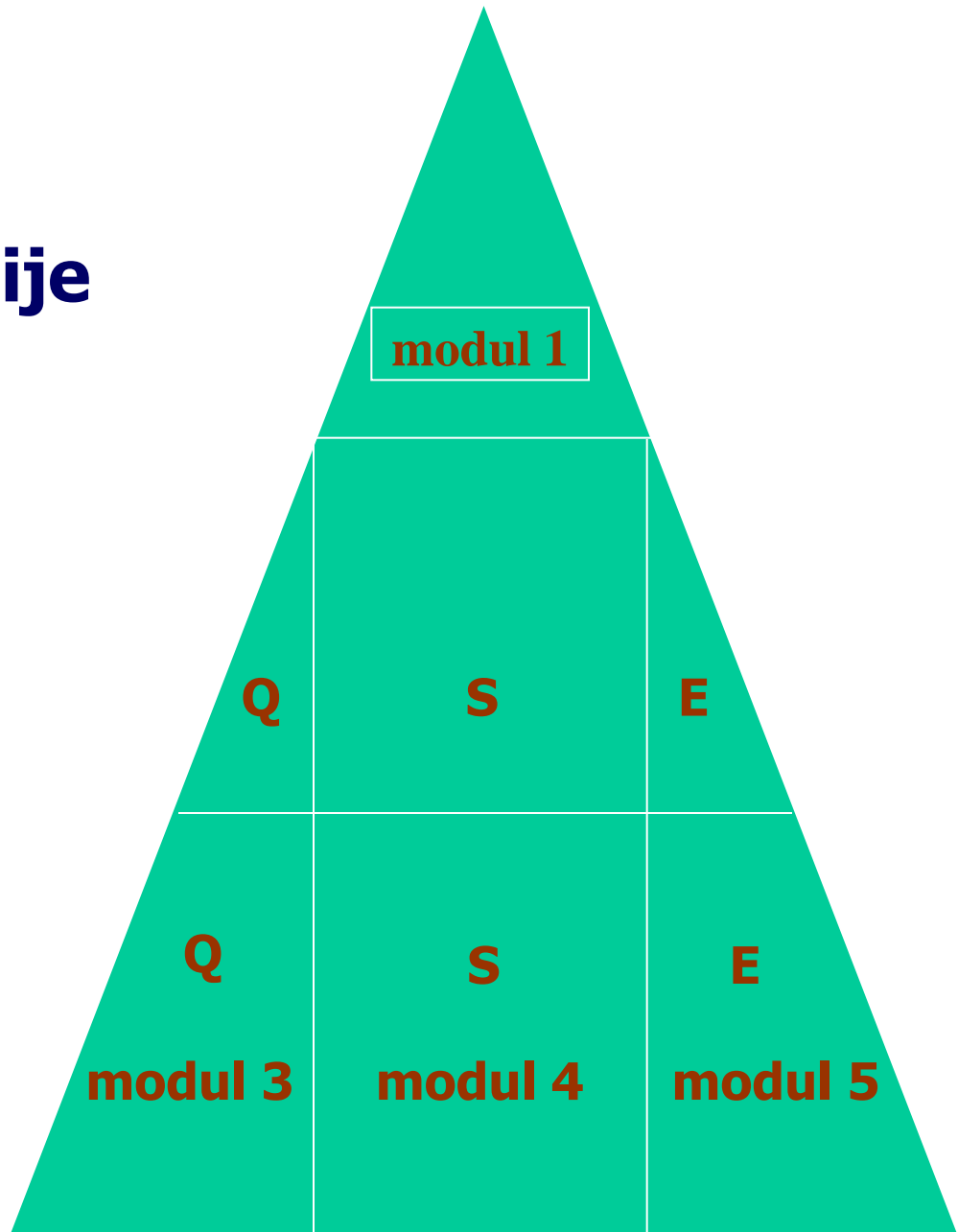
NE predloži se študij za posamezno učinkovino!

V.

Oblika vloge

Struktura dokumentacije

modul 2



Modul 1 – splošni del

Administrativni podatki v obrazcu (ime zdravila, podatki o bodočem imetniku DzP, vrsti vloge, zdravilu, mestih izdelave – GMP dokazila, odgovornih osebah, kopije vseh DzP v EU ali tretjih državah, ...)

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

celoten povzetek o kakovosti zdravila

- podatki o kakovostni in količinski sestavi, opis načina izdelave, kontrola kakovosti vhodnih snovi, kontrola kakovosti končnega izdelka, stabilnostne študije

povzetek neklinične dokumentacije (pisni in tabelaričen)

- podatki o farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih zdravila, toksičnosti zdravila, vplivu na sposobnost razmnoževanja, mutagenosti in rakotvornem potencialu ter podatki o lokalnem prenašanju

povzetek klinične dokumentacije

- podatki o preskušanju, o izvajanju preskušanja, rezultati preskušanja, klinično-farmakološki podatki, podatki o klinični varnosti in učinkovitosti podatki o biološki uporabnosti / bioekvivalenci (če je potrebna)

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 odnerkob,
- 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

- biofarmaceutskih 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

VI.

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).



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.

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)

DzP izdano

Vložitev v CMS

90 dni

Končne PI

DzP

DzP

DzP

DCP

Istočasna vložitev v
RMS in CMSs

Stopnja
ocenjevanja I

**Osnutek
AR in PI**

Stopnja
ocenjevanja II

90 dni

**Končni
AR in PI**

DzP

DzP

DzP

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**.

- 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
- Izid arbitražnega postopka 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, neurodegenerativnih bolezni, HIV, virusnih bolezni in avtoimunih bolezni

Centralizirani 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)



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.
- **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,
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm>.
- 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

VII.

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

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

VIII.

Podaljšanje 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 konsolidirano različico dokumentacije glede Q, S and E, ki zajema vse spremembe pogojev, uvedene od izdaje DzP – **vsaj 6 mesecev pred njegovim iztekom**
- 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

IX.

Spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

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

X.

Dovoljenje za promet z zdravilom

Vsi podatki o izdanih DzP na voljo na 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

- Centralizirani postopek:
 - za ta zdravila izda dovoljenje za promet **Evropska komisija** in je veljavno v vseh državah članicah
 - objava v Evropskem uradnem listu
- 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

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)
- priloge dovoljenja za promet so 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

Prenehanje dovoljenja za promet

- 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)

Prenehanje dovoljenja za promet

- 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 – primeri

- **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 rabdmiolize 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 – primeri

- **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
 - △ - 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)

XI.

Informacije o zdravlju

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
- 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
- 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

- 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