

# Разрешаване на употребата на лекарства

Доц. Г. Петрова, д.ф.н.



# Законодателството в България

- Всеки лекарствен продукт, за да се продава на територията на страната трябва да има:
- I. Разрешение за употреба;
- II. Регистрирана пределна цена в Министерство на здравеопазването;
- III. Разрешение за продажба.

Право да иска разрешение за употреба на лекарствен продукт има само производителя или упълномощено от него лице.

# Разрешение за употреба

- Издава се от Директора на ИАП въз основа на доказано качество, безопасност и ефикасност.
- Съществува тенденция за хармонизиране на изискванията към документите, методите и процедурите по издаване на разрешение на употреба на ЛП.

# Разрешение за употреба в ЕС

Европейската система предлага **две** процедури за разрешаване на употребата на лекарства в страните членки:

- “Централизирана процедура”, която се извършва от ЕМЕА и довежда до придобиване на разрешение за употреба на лекарството във всички страни членки едновременно.
- Процедура по “Взаимно признаване”, която е приложима към преобладаващата част от конвенционални лекарства. Разрешение се издава от една страна членка на ЕС, избрана от кандидата и след придобиване на разрешение та се признава взаимно от останалите страни членки.
- Чисто национални процедури все още се използват за разрешаване на употребата на лекарства само на конкретния национален пазар.

# Централизирана процедура

- Централизираната процедура е регламентирана в Council Regulation (EEC) No 2309/936 и Directive 93/41/EEC7;
- Тя е въведена в практиката през 1995;
- Процедурата е задължителна за лекарства, получани по биотехнологичен начин, иновативни лекарства, които са патентовани, получени чрез генно инженерство и чрез използване на високо технологични методи.
- За останалите лекарства производителите също могат да кандидатстват;
- Документите за разрешение се представят директно пред EMEA, за разглеждане от нейните комитети (CMHM, CVMP, COMP);

# Първи етап на ЦП

- Пълно копие на всички документи, включени в досието на продукта се представят на докладчиците в комисиите на ЕМЕА, определени предварително. Те координират действията на комисиите по оценката на продукта и подготвят доклад.
- Когато са готови докладите (може да се включат и други експерти за тази цел) се изпращат до комисиите за обсъждане.
- Оценяват се отговорите на производителите и се провежда дискусия в научни комитети. Въз основа на дискусиите се подготвя окончателен доклад, който съдържа оценка на кратката характеристика на продукта, лестовката и външната опаковка.
- Когато оценката е завършена комисията издава мнение за присъждане или отказ за присъждане на разрешение на употреба.
- Времето за оценка е 210 дни.

# Втори етап на централизираната процедура

- В 30 дневен срок ЕМЕА изпраща своето мнение до Фармацевтичната комисия на ЕС и с това започва втората фаза – процеса на вземане на решение:
- ЕМЕА изпраща следните документи:
  - кратката характеристика на продукта;
  - данните за производителя отговорен за производството биотехнологичните съставки, на крайните опаковки, условията на разрешението за употреба;
  - листовката на продукта и данни за външната опаковка.

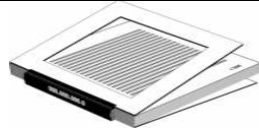
Биотехнологични, геноно инженерни продукти (задължителна)

Високо технологични и иновативни продукти (незадължителна, по желание)

Подаване на досието в ЕМЕА



- Проверка на съдържанието на досието
- СРМР избира 2 докладчици, които независимо оценяват предложението
- СРМР има 210 дни да обяви решението си, но този период може да бъде суспендиран ако има въпроси и отговори към/от компанията
- Експертите представят тяхната оценка (доклад) пред СРМР



Неблагоприятно (-)

Заклучение на СРМР/СВМР

Благоприятно (+)



60 дни

Възражение от заявителя

60 дни

Второ заключение на СРМР

В срок от 30 дни се предава на Комисията и страните-членки на ЕС и заявителя:

- заключение на ЕМЕА
- доклад на СРМР
- Кратката характеристика на продукта /КХП/
- опаковката
- листовката за пациента

30 дни

Проект за решение на Комисията на ЕС

28 дни

Възражения от националните органи

Връщане в СРМР за ново заключение и оценка

30 дни

Без възражение

Проект за мерки в постоянния Комитет

Отсъствие на квалифицирано мнозинство в полза на решението

Квалифицирано мнозинство в полза на решението

Решение на Съвета на Министрите на ЕС

Решение на Комисията на ЕС

Обикновено мнозинство срещу проекта за мерки

Квалифицирано мнозинство в подкрепа на

Публикация в Official Journal of the EC





# Втори етап на централизираната процедура

- Комисиите в ЕС проверяват дали разрешението за употреба съответства на директива 83/2001 и останалите закони на ЕС и изпраща данните на представителите на страните членки;
- Комисията има 30 дневен срок да подготви своето становище.
- Становището се изпраща до постоянния комитет по медицински продукти за тяхно мнение в 15 дневен срок.
- Страните членки имат 15 днeвe срок да изпратят мнението си и лингвистичните си коментари.
- Когато е взето окончателно решение генералния секретариат информира страните членки и производителя и публикува решението в Official Journal of the European Communities.
- Разрешението за употреба е валидно за 5 години и в три месечен срок преди изтичането му производителя е длъжен да подаде документи за подновяването му.
















# Процедура по “Взаимно признаване”

- От януари 1998 година, процедурата по взаимно признаване е задължителна за всички медицински продукти, продавани на територията на ЕС.
- Ако преди това има издадено национално разрешение документите по него трябва да подпомагат провеждането на процедурата, но не я отменят.
- Взаимното признаване се основава на признаване на разрешението присъдено в една от страните членки, но не националното.
- Документите по разрешението могат да се представят в една или няколко страни.
- Информират се останалите страни членки.
- Когато приключи оценката в първата страна (наричана референтна страна), се обявява решението в останалите страни (засегнати страни).

# Процедура по “Взаимно признаване”

- Засегнатите страни получават детайлен доклад от референтната страна за всички експертни оценки и направени изследвания и анализи.
- В 90 дневен срок засегнатите страни трябва да признаят решението и SPC-то.
- Ако дадена страна откаже да признае разрешението, документите се представят в ЕМЕА за арбитраж.
- Мнението на ЕМЕА се представя в комитетите на ЕС за започване фаза на вземане на решение.
- В случай на сериозни разногласия е невъзможност на ЕМЕА за вземе решение то може да бъде взето от Комитета на ЕС.



<p><b>ФАЗА 1:</b> Заявяване към избрана страна-членка</p>	<p><b>ФАЗА 2:</b> Осъвременено досие и Доклад с оценка</p>	<p><b>ФАЗА 3:</b> Процедура по взаимно признаване</p>	<p><b>ФАЗА 4:</b> Издаване на национално разрешение за употреба</p>
<p>210 дни Заявител</p> 	<p>90 дни</p>	<p>90 дни Оценка от Националната Регулаторна Агенция</p> 	<p>30 дни Разрешение за употреба</p> 
<p>Досие</p> 	<p>Досие</p> 	<p>Страна-членка (2) Оценка от Националната Регулаторна Агенция</p> 	<p>Разрешение за употреба</p> 
<p>Оценка от Националната Регулаторна Агенция в избраната страна (1) в 210 дневен срок</p> 		<p>Страна-членка (3) Оценка от Националната Регулаторна Агенция</p> 	<p>Разрешение за употреба</p> 
<p>Разрешение за употреба</p> 	<p>Арбитраж в EMEA</p>	<p>При възражения</p>	 <p>Обвързано решение за страните-членки</p>
	<p>Оценка от експертите на CPMP в EMEA</p> 	<p>Мнение</p>	 <p>Европейска Комисия</p>

# Процедури в България

- Национална процедура – оригинален лекарствен продукт;
- Процедура за лекарства, които вече са получили разрешение от ЕМЕА по централизирана процедура или въз основа на международен договор за взаимно признаване на разрешението, по който РБ е страна;
- Разрешаване употребата на съществено подобни лекарствени продукти;
- Разрешаване употребата на растителни и хомеопатични лекарствени продукти;

Разрешението за употреба се издава от директора на ИАЛ. Влиза в сила от датата на издаване и е валидно за 5 годишен период.

# УСЛОВИЯ

- Максималната продължителност на процедурите е седем месеца. Директора на ИАП има право да откаже да разреши употребата на дадено лекарство ако се докаже, че:
  - има повишен риск при правилна употреба;
  - не притежава лечебен ефект или лечебният му ефект не съответства на описания в документацията;
  - не отговаря на декларирания качествен и количествен състав.
- Разрешението за употреба се вписва в регистъра на разрешението лекарствени продукти и е валидно за пет години.
- Притежателят на разрешението за употреба е длъжен да уведоми ИАП за всички възниквали НЛР в срок от 15 дни след получаване на сигнала и да представя в ИАП данни относно НЛР през първите две години след получаване на разрешението, на всеки шест месеца.

# Лекарствено досие

- I. АДМИНИСТРАТИВНИ ДАНИИ;
- II. ХИМИКО ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАНИИ;
- III. ФАРМАКОЛОГИЧНО-ТОКСИКОЛОГИЧНИ ДАНИИ;
- IV. КЛИНИЧНИ ДАНИИ:

# Административни данни

- Документи за упълномощаване;
- Заявление за разрешение за употреба;
- Разрешение за производство;
- Сертификат за лекарствения продукт по СЗО;
- Информация дали продукта е разрешен в други страни;
- Мостри;
- Макет на опаковката;
- Кратка характеристика на продукта /SPC-Summary of Product Characteristics/– търговско име, количествен и качествен състав, показания, противопоказания, взаимодействия, помощни вещества;
- Предложение за листовка;
- Експертни доклади за:
- Административни данни;
- Химико-фармацевтични данни;
- Фармакологично-токсикологични данни.



# ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

- Състав;
- Начин на производство-рецептура, описание на производствените процеси, валидиране на процесите;
- Контрол на изходните материали;
- Изпитвания за контрол на междинни продукти;
- Изпитвания за контрол на крайния продукт;
- Стабилност;
- Бионаличност и биоеквивалентност;
- Друга информация.

# ФАРМАКОЛОГИЧНО – ТОКСИКОЛОГИЧНИ ДАННИ:

- Токсичност – при еднократно и многократно въвеждане;
- Влияние върху репродуктивната функция;
- Ембриофетална и перинатална токсичност;
- Мутагенен потенциал;
- Карциногенен потенциал;
- Фармакодинамика;
- Фармакокинетика;
- Локална поносимост;
- Оценка на риска за замърсяване на околната среда.

# КЛИНИЧНИ ДАННИ:

- Клинична фармакология;
- Клинични изпитвания;
- Друга информация.

# Промени в разрешението за употреба

- **Тип I** - наименование, име и адрес на притежателя на разрешението замяна на помощно вещество, оцветители, коригиращи вкуса и аромата вещества, масата на таблетната или капсулна обвивка, опаковката, големината на партидите, малка промяна в производствения процес и др.
- **Тип II** - всички съществени промени в някоя от частите на досието, които не могат да се класифицират като тип I.

# Национална процедура

- За оригинален лекарствен продукт;
- Когато ЛП се предлага в различни терапевтични индикации или се предвижда да се прилага по различен път или в дози различни от дозите на оригиналния лекарствен продукт;
- В случай на нов лекарствен продукт, съдържащ лекарствени вещества, които не са били използвани в предлаганата комбинация;
  - Представя се пълно досие в 4 части.

# Съществено подобни ЛП

- ЛП е съществено подобен на оригинален ЛП, когато има същия качествен и количествен състав, има същата лекарствена форма и е биоеквивалентен на оригиналния ЛП, освен ако не се предоставят достоверни данни, че неговата безопасност и ефикасност се различават значимо от тези на оригиналния ЛП.
- Оригинален ЛП е този, който за първи път е разрешен за употреба и който притежава съответния патент на основата на документация за качество, ефективност и безопасност в съответствие със съвременните изисквания

# Разрешаване употребата на съществено подобни ЛП

- Когато е налице писмено съгласие на притежателя на разрешението на оригиналния ЛП, че е дал съгласието си данните от фармакологично-токсикологичните и клинични проучвания да се използват при оценка на документацията на съществено подобен ЛП;
- е налице публикувана научна литература, от която е видно че лекарствените вещества, влизаеще в състава на предлагания продукт са утвърдени в медицинската практика имат призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност;
- са изминали повече от 6 за обикновени или повече от 10 за биотехнологични продукти от датата на първото разрешение на ЛП в ЕС или РБ. Този срок не се прилага след изтичане на срока на действие на патента.

# Растителни или хомеопатични лекарствени продукти

- Съдържат дрога, части от дрога или екстракти от дроги.



# Разрешение на употреба

- Ново вещество или нова комбинация или ново действие – оригинален продукт;
- Известни вещества – без клинична част + библиография.

# Хомеопатични продукти

- Без клинична част.

# Лечение с неразрешени за употреба лекарствени продукти

- Могат да се предписват за лечение на редки заболявания или специфични показания, когато лечението с наличните лекарства е без резултат, като е необходимо те да са разрешени за употреба в други страни.
- Предписват се от комисия от трима лекари-специалисти с призната специалност по профила на заболяването и определени със заповед на ръководителя на лечебното заведение.
- Комисията издава протокол, като предписаните количества не могат да превишават терапевтичната доза за тримесечно лечение. Валидността на протокола е три месеца.
- След издаването на протокола той се изпраща в ИАП и Министерство на здравеопазването. По един екземпляр се връчва на пациента и търговеца на едро, който ще осъществи вноса на неразрешения за употреба в страната лекарствен продукт.
- Не се разрешава внос на лекарствени продукти, когато те се отпускат без лекарско предписание в страната, където са разрешени за употреба и когато в България е разрешен за употреба лекарствен продукт със същото INN.

# Разрешение за продажба на лекарствен продукт

Разрешение за продажба се издава от ИАЛ за:

- всички внасяни в страната лекарствени продукти;
- всички ваксини, серуми, токсини, биотехнологични и продукти получени от човешка плазма, българско производство;
- първите три партии на всички новоразрешени за употреба продукти;
- първите три партии след установяване на несъответствия в качеството.

Лекарствените продукти местно производство могат да се продават ако имат разрешение за употреба, партиден сертификат за качество и разрешение за продажба за всяка партида, издадено от производителя.