

Številka: JAZMP/SRZH/05/2010_01
Datum: 20.08.2010

**NAVODILA
JAVNE AGENCIJE REPUBLIKE SLOVENIJE ZA ZDRAVILA IN
MEDICINSKE PRIPOMOČKE**

**Priprava dokumentacije za spremembe tipa IA, IB
ali II po nacionalnem postopku, ki so povezane s
spremembami varnosti, učinkovitosti in
farmakovigilančnimi spremembami, ter imajo za
posledico spremembo informacij o zdravilu**

KAZALO

1. UVOD	3
2. ZAHTEVE ZA POSAMEZNE VRSTE SPREMEMB.....	3
2.1 Usklajevanje informacij o zdravilu z izidom napotitvenega postopka v skladu s 30. in 31. členom Direktive 2001/83/ES	4
2.2 Usklajevanje informacij o zdravilu generičnega zdravila z informacijami o zdravilu referenčnega (originalnega) zdravila.....	4
2.3 Usklajevanje informacij o zdravilu z dogovorjenimi besedili	5
2.4 Spremembe dovoljenja za promet z zdravilom, ki so posledica znatnih sprememb SmPC zaradi novih informacij na področju varnosti, učinkovitosti in farmakovigilance	5
2.5 Usklajevanje slovenskih navodil za uporabo z rezultati preverjanja berljivosti	7
3. POMEMBNI DOKUMENTI IN POVEZAVE.....	7

1. UVOD

Dokument predstavlja navodila Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljevanju: JAZMP) glede priprave dokumentacije za spremembe tipa IA, IB ali II, ki so povezane s spremembami varnosti, učinkovitosti in farmakovigilančnimi spremembami ter imajo za posledico spremembo informacij o zdravilu (SmPC in navodilo za uporabo).

Navodilo se nanaša samo na pripravo vlog za zdravila, ki so dovoljenje za promet pridobila **po nacionalnem postopku** in je namenjeno imetnikom dovoljenja za promet z zdravili kot pomoč pri pravilni pripravi dokumentacije za zgoraj navedene spremembe.

JAZMP želi opomniti imetnike dovoljenja za promet z zdravili na določbo 46. člena Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št 31/06 in 45/08), ki od imetnikov dovoljenja za promet z zdravili zahteva, da morajo po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom spremljati znanstveni in tehnični napredek, ter vloge za spremembe dovoljenja za promet z zdravilom povezane s kakovostjo, varnostjo in učinkovitostjo redno vlagati pri organu, pristojnemu za zdravila.

Navodilo je JAZMP pripravila na podlagi veljavne zakonodaje na področju zdravil in na podlagi izkušenj pri obravnavi zgoraj omenjenih vlog.

2. ZAHTEVE ZA POSAMEZNE VRSTE SPREMEMB

Vsaka vloga za spremembo tipa IA, IB ali II mora v skladu s Prilogo IV Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. 11. 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini in 38. do 40. členom Pravilnika o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 59/06) vsebovati:

- spremni dopis,
- potrdilo o plačilo pristojbin in upravne takse,
- obrazec za odobritev spremembe dovoljenja za promet ali spremembe predložene dokumentacije (v obrazcu mora biti jasno označeno, katera poglavja v informacijah o zdravilu se spreminjajo),
- dokumentacijo, ki vsebinsko podpira vloženo spremembo (glejte nadaljevanje tega navodila).

JAZMP imetnike dovoljenja za promet z zdravilom prosi, da k vlogi priložijo tudi:

- kazalo,
- zadnje odobrene informacije o zdravilu (z žigom JAZMP),
- informacije o zdravilu z označenimi spremembami in čistopise dokumentov.

2.1 Usklajevanje informacij o zdravilu z izidom napotitvenega postopka v skladu s 30. in 31. členom Direktive 2001/83/ES

Glede dokumentacije, ki vsebinsko podpira to spremembo, je treba upoštevati *Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini* (točka C.I.1)

2.2 Usklajevanje informacij o zdravilu generičnega zdravila z informacijami o zdravilu referenčnega (originalnega) zdravila

2.2.1 Če informacije o zdravilu generičnega/hibridnega/podobnega biološkega zdravila še niso usklajene z informacijami o zdravilu referenčnega zdravila, mora predlagatelj kot dokumentacijo, ki vsebinsko podpira spremembo predložiti izjavo o referenčnem zdravilu (in bioekvivalenčni študiji, če je bila izvedena), s katerim usklajuje informacije o zdravilu, ter zadnji veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila (v nadaljevanju: SmPC) zadevnega referenčnega zdravila.

JAZMP opozarja imetnike dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba besedilo SmPC generičnega zdravila v celoti uskladiti z besedilom SmPC referenčnega zdravila oziroma da je treba odstopanja od besedila referenčnega SmPC utemeljiti z lastnimi podatki. Razlike se lahko pojavijo pri indikacijah in neželenih učinkih (neželenih učinkov ne sme biti manj kot pri referenčnem zdravilu).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora dokumentacijo predložiti v skladu s točko C.I.4 *Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini*.

2.2.2 V primerih, ko so bile informacije o zdravilu pri generičnih/hibridnih/podobnih bioloških zdravilih z referenčnim zdravilom usklajene že ob pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom oziroma ob vsaki naslednji uskladitvi informacij o zdravilu (po končanem postopku iz točke 2.2.1) z informacijami o zdravilu referenčnega zdravila, mora biti dokumentacija, ki vsebinsko podpira spremembo pripravljena v skladu s *Smernico glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini* (točka C.I.2).

Ne glede na usklajevanje informacij o zdravilu generičnega zdravila z referenčnim zdravilom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, v skladu z 32. členom Pravilnika o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Uradni list RS, št. 54/2006), na JAZMP predložiti vlogo za preverjanje berljivosti, ki mora biti izvedeno v skladu s smernico *Guideline on the readability on the labelling and package leaflet of medicinal product for human use, January 2009*.

2.3 Usklajevanje informacij o zdravilu z dogovorjenimi besedili

Do usklajevanja informacij o zdravilu z dogovorjenimi besedili lahko pride po zaključku postopkov delitve dela za uporabo zdravil v pediatriji, postopkov delitve dela pri oceni PSUR, na področju farmakovigilance in po sprejemu monografij Odbora za zdravila rastlinskega izvora (HMPC). Glede dokumentacije, ki vsebinsko podpira spremembo je treba upoštevati *Smernico glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini* (točka C.I.3).

2.4 Spremembe dovoljenja za promet z zdravilom, ki so posledica znatnih sprememb SmPC zaradi novih informacij na področju varnosti, učinkovitosti in farmakovigilance

2.4.1 Usklajevanje informacij o zdravilu, ki je v Evropski uniji pridobilo dovoljenje za promet po mednarodnem postopku, v Republiki Sloveniji pa po nacionalnem postopku in so informacije o zdravilu usklajene (ta točka se nanaša na zdravila, ki so v Republiki Sloveniji pridobila dovoljenje za promet pred vstopom Republike Slovenije v EU).

Dokumentacija, ki vsebinsko podpira vloženo spremembo, mora obsegati:

- enake dokumente kot so bili predloženi v državah članicah, kjer je zdravilo pridobilo dovoljenje za promet po mednarodnem postopku, vključno z vsemi dopolnitvami,
- izjavo, da gre za **isto** zdravilo, kot je vključeno v mednarodni postopek, in da je bila enaka dokumentacija vključno z dopolnitvami predana tudi na JAZMP,
- podatek o številki mednarodnega postopka za spremembo, ki je predmet vloge,
- zadnje odobrene informacije o zdravilu za zdravilo, ki je dovoljenje za promet pridobilo po mednarodnem postopku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zgoraj opisano dokumentacijo predložiti v vlogi v skladu s točko C.I.4 *Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini*.

2.4.2 Usklajevanje informacij o zdravilu, ki je v Evropski uniji pridobilo dovoljenje za promet po mednarodnem postopku, v Republiki Sloveniji pa po nacionalnem postopku in informacije o zdravilu niso usklajene (ta točka se nanaša na zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet pred vstopom Republike Slovenije v EU).

Dokumentacija, ki vsebinsko podpira vloženo spremembo, mora obsegati:

- kronološki seznam vseh sprememb, ki so bile odobrene v mednarodnem postopku skupaj z datumi odobritve in številkami mednarodnega postopka,
- celotno dokumentacijo skupaj z vsemi dopolnitvami, ki je bila predložena v mednarodnem postopku,
- izjavo, da gre za **isto** zdravilo, kot je vključeno v mednarodni postopek, in da je enaka dokumentacija vključno z dopolnitvami predana tudi na JAZMP,
- zadnje odobrene informacije o zdravilu za zdravilo, ki je dovoljenje za promet pridobilo po mednarodnem postopku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zgoraj opisano dokumentacijo predložiti v vlogi v skladu s točko C.I.4 *Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini*.

Po uskladitvi informacij o zdravilu vsako naslednjo spremembo informacij o zdravilu imetnik dovoljenja za promet pripravi v skladu s točko 2.4.1 tega navodila.

2.4.3 Usklajevanje besedil SmPC s krovnim dokumentom farmacevtske družbe (CCDS-Company Core Data sheet/GDS-Global Data Sheet)

Dokumentacija, ki vsebinsko podpira vloženo spremembo mora obsegati:

- zadnji veljavni CCDS/GDS,
- vso potrebno dokumentacijo (študije, literaturne podatke,...), na podlagi katerih je nastal CCDS, vključno z izvedenskim mnenjem, ter podatki o izvedencu in njegovim podpisom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zgoraj opisano dokumentacijo predložiti v vlogi, ki izpolnjuje zahteve točke C.I.4 *Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini*.

JAZMP opozarja imetnike dovoljenja za promet z zdravili, da vlaganje več posodobitev CCDS/GDS kot združene spremembe ni mogoče, prav tako ni mogoče vložiti samo ene spremembe, ki bi zajemala več posodobitev CCSD/GDS.

Če je zdravilo v EU pridobilo dovoljenje za promet po mednarodnem postopku, v Republiki Sloveniji pa po nacionalnem postopku, se usklajevanje informacij o zdravilu lahko pripravi samo v skladu s točko 2.4.1 in 2.4.2 tega navodila.

JAZMP lahko od predlagatelja zahteva določena odstopanja od besedil, ki so predložena k vlogam iz točke 2.4 tega navodila, če le ta niso skladna s QRD predlogo, če odstopajo od dogovorov na nacionalnem nivoju (glejte navodila JAZMP) ali če JAZMP oceni, da bi s spremembami izboljšali razumljivost besedila. Popolna harmonizacija je potrebna samo v primeru, ko bo Republika Slovenija za zadevno zdravilo v nadaljevanju vključena v mednarodni postopek.

2.5 Usklajevanje slovenskih navodil za uporabo z rezultati preverjanja berljivosti

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo skladno z 32. členom Pravilnika o označevanju zdravil in navodilu za uporabo (Uradni list RS, št. 54/2006) rezultate preverjanja berljivosti predložiti do 8. 4. 2011. V skladu s 5. členom Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. 11. 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini in v skladu s priporočili skupine CMD(h) za klasifikacijo nepredvidenih sprememb, je treba rezultate preverjanja berljivosti predložiti kot spremembo tipa IB.

Vloga za uveljavitev rezultatov preverjanja berljivosti mora biti vedno vložena kot ločena sprememba tipa IB, razen v primerih iz točke 4.1 smernice *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*, ko so dokumenti glede preverjanja berljivosti lahko sestavni del osnovne vloge.

Dokumentacija, ki vsebinsko podpira rezultate preverjanja berljivosti, mora obsegati:

- poročilo o preverjanju berljivosti.

3. POMEMBNI DOKUMENTI IN POVEZAVE

- Uredba o spremembah 1234/2008/ES (v slovenščini)

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_sl.pdf

- Uredba o spremembah 1234/2008/ES (v angleščini)

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf

- Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini v slovenščini

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:017:0001:0044:SL:PDF>

- Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini v angleščini

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2010:017:0001:0044:EN:PDF>

- Smernica *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf