

Пускане на пазара

1. Пускане на пазара

1.1. Общи положения

- *разрешителен или регистрационен режим:*

На територията на Република България могат да бъдат пускани на пазара само лекарствени продукти, чийто притежател на разрешението за употреба/удостоверение за регистрация е установен на територията на държава членка

1.2. Основни участници

- *компетентен орган:*

разрешението/удостоверението се издава от изпълнителния директор на ИАЛ

- *правоимащо лице:*

физическо или юридическо лице, което е установено на територията на държава членка. Когато лицето не е установено на територията на Република България, то определя свой представител. Притежателят на разрешението за употреба носи отговорност за пуснатите на пазара лекарствени продукти. Определянето на представител по предходното изречение не освобождава притежателя на разрешението за употреба от отговорност съгласно действащото в Република България законодателство.

2. Видове лекарствени продукти

2.1. Разрешение за употреба на лекарствен продукт

а) *обща процедура:*

- *подаване на заявление по образец*

придружено с досие във формат "Електронен общ технически документ", което съдържа:

данни за заявителя (име и адрес на управление/постоянен адрес на заявителя и на представител; а когато заявителят е лице, различно от производителя или производителите - адрес на обектите за производство);

данни за лекарствения продукт (наименование на лекарствения продукт; данни за качествения и количествения състав на лекарствения продукт, като се посочва международното непатентно наименование, препоръчано от СЗО, при наличие на такова, или съответното химическо наименование; описание на начина на производство; описание на контролните методи, използвани от производителя; кратка характеристика на продукта; макет на първичната и вторичната опаковка на продукта и предложение за листовка)

данни за използването на лекарствения продукт (терапевтични показания, противопоказания и нежелани лекарствени реакции; дозировка, лекарствена форма, начин на приложение и път на въвеждане и предложен срок на годност);

данни за безопасността на лекарствения продукт (предпазни мерки и мерки за безопасност при съхраняване на продукта, при прилагането му на пациентите и при унищожаване на отпадъците от продукта, придружени с указания за потенциалните рискове от лекарствения продукт за околната среда; оценка на потенциалния риск от лекарствения

продукт за околната среда за всеки отделен случай и мерки, предвидени за ограничаването му; резултати от: фармацевтичните, предклиничните и клиничните изпитвания; описание на системата за лекарствена безопасност, която ще бъде въведена, а когато е подходящо - и описание на системата за управление на риска

данни за лекарствения продукт, свързани с действия, извършени извън територията на страната (декларация, че при клиничните изпитвания, проведени извън територията на държавите членки, са спазени етичните принципи на Добрата клинична практика; копие от разрешението за производство, издадено от регулаторния орган на държавата, в която се извършва производството, придружено със сертификат за Добра производствена практика или сертификат, удостоверяващ, че производството на лекарствения продукт и на активните вещества, влизащи в състава му, е извършено в съответствие със стандарти, най-малко еквивалентни на стандартите на Добрата производствена практика; копие от документ, с който лекарственият продукт е определен за лечение, профилактика или диагностика на редки заболявания, придружен с копие от становището на Европейската агенция по лекарствата; копия от всички разрешения за употреба, издадени в друга държава членка или в трета държава, за лекарствения продукт, за който се иска разрешение за употреба; списък на държавите членки, в които е подадено заявление за издаване на разрешение за употреба на лекарствения продукт)

документ за платена такса в размер;

- не се предоставят данни за предклинични и клинични изпитвания, когато:

! лекарственият продукт, посочен в заявлението, е генеричен на референтен лекарствения продукт, който е разрешен или е бил разрешен за употреба в държава членка, преди не по-малко от 8 години. Притежателят на разрешението за употреба на генеричния продукт не може да го пусне на пазара, преди да изтекат 10 години от датата на първото разрешение за употреба на референтния лекарствения продукт

генеричен лекарствения продукт

лекарствения продукт, който има един и същ качествен и количествен състав по отношение на активните вещества и същата лекарствена форма като референтния лекарствения продукт (биоеквивалентност), и биоеквивалентността му с референтния лекарствения продукт е доказана с подходящи изпитвания за бионаличност (доказателство). Различните перорални лекарствени форми с незабавно освобождаване се смятат за една и съща лекарствена форма. Различните соли, естери, етери, изомери, смеси от изомери, комплекси или деривати на активно вещество се смятат за същото активно вещество, освен ако те се различават значително по своята безопасност и/или ефикасност (параграф 1, т. 9 ДР ЗЛПХМ);

референтен лекарствия продукт

лекарствения продукт, разрешен по реда на чл. 23 ЗЛПХМ в съответствие с изискванията на ЗЛПХМ (параграф 1, т. 63 ДР ЗЛПХМ).

! лекарствият продукт е с установена употреба и ефикасност: ако може да докаже, че активното вещество, влизащо в състава на предлагания за разрешение за употреба лекарствия продукт, е с добре установена употреба в медицинската практика, има призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност. В тези случаи резултатите от изпитванията и тестовите могат да се заменят със съответните научни публикации.

- проверки в ИАЛ:

проверява пълнотата на частите на досието, придружаващи заявлението, и съответствието им със законовите изисквания;

оценяване на документацията ИАЛ, включително:

може да извърши *изпитване* на крайния продукт, на междинния продукт или на изходните материали за лекарствения продукт, както и да ги изпрати за изпитване в лаборатория от системата на официалните контролни лекарствени лаборатории в държава членка, за да установи дали контролните методи за анализ, използвани от производителя и описани в досието, отговарят на изискванията;

потвърждава след *проверка на място или по документи* дали производителите на лекарствени продукти от трети държави извършват производството в съответствие с данните; *проверява посочения в заявлението обект на производство*, когато производителят/производителите на лекарствени продукти от трети държави по изключение са възложили на друг производител да извършва определени етапи от производството или контрола на лекарствения продукт.

- *оценъчен доклад на съответната специализирана комисия:*

към изпълнителния директор на ИАЛ като консултативни органи се създават следните специализирани комисии:

Комисия за лекарствени продукти;

Комисия за имунологични лекарствени продукти;

Комисия за хомеопатични лекарствени продукти;

Комисия за растителни лекарствени продукти;

Комисия за радиофармацевтици;

Комисия за лекарствени продукти с приложение в педиатрията;

Комисия за лекарствени продукти за високотехнологични терапии.

При необходимост изпълнителният директор на ИАЛ може да създава и други специализирани комисии извън посочените.

Съответната комисия *оценява* качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт и изготвя оценъчен доклад, който представя на изпълнителния директор на агенцията. Оценъчният доклад *се актуализира* при получаване на нова информация, свързана с качеството, безопасността и ефикасността на продукта.

- *издаване на разрешението* за употреба от директора на ИАЛ/отказ;

- *вписване* в регистъра на разрешенията за употреба;

- ИАЛ *публикува на страницата си в интернет* данни за издаденото разрешение;

б) преценка за *безопасност*:

- *потенциален сериозен риск за здравето на населението*

съществува, когато е налице висока степен на вероятност употребата на лекарствен продукт да предизвика неотстраними, непоправими и необратими негативни последствия. (преценена при широка употреба на продукта). Ще е налице при следните условия:

ефикасност - данните, представени за терапевтичната ефикасност по отношение на предложеното показание/показания, на предложената целева група/групи пациенти и на предложената дозировка, посочени в проекта на листовката за пациента, не защитават научно в пълна степен претенциите за ефикасност;

безопасност - оценката на данните от предклиничната токсичност/фармакологичната безопасност и клинична безопасност не може да защити убедително заключението, че всички потенциални страни за безопасност по отношение на целевата група/групи пациенти са точно и изчерпателно отразени в предложената листовка за пациента или абсолютната степен на риск е неприемлива;

качество - предложеният начин на производство и контролните методи не могат да гарантират липса на съществен дефект в качеството на продукта, който може да се отрази на безопасността и/или ефикасността на продукта;

съотношение полза/риск - оценката на съотношението полза/риск е неблагоприятна, предвид характера на идентифицирания риск/рискове и на потенциалната полза за предложеното показание/показания и целевата група/групи пациенти.

(параграф 1, т. 49 ДР ЗЛПХМ)

- нежелана лекарствена реакция

всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт, който се проявява при приложение на продукта в доза, нормално използвани за лечение, профилактика или диагностика на заболяване при хора или за възстановяване, корекция или модифициране на физиологична функция. Видовете нежелани лекарствени реакции:

„неочаквана“ - нежелана лекарствена реакция, която не е посочена в кратката характеристика на продукта или чийто характер, тежест или изход не отговарят на посочените в кратката характеристика на продукта;

„позодирана“ - нежелана лекарствена реакция, за която съобщителят или притежателят на разрешението за употреба предполага, че има възможна причинно-следствена връзка с приемания лекарствен продукт;

„сериозна“ - всеки неблагоприятен ефект в здравното състояние, който е станал причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация или удължаване на срока на хоспитализация, значителни или трайни увреждания, инвалидизация и вродени аномалии;

„смесена“ - комбинации между посочените по-горе реакции.

(параграф 1, т. 41 ДР ЗЛПХМ)

Нежеланата лекарствена реакция се съпоставят с ползата от лекарствения продукт, т. е. с положителен резултат/терапевтична ефикасност на лекарствения продукт за отделния пациент, група от пациенти или за обществото (Количествената оценка на очакваната полза включва приблизително изчисление на вероятността за този положителен резултат).

в) срок и условие:

- срок:

Разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствен продукт се издава от изпълнителния директор на ИАЛ за срок 5 години.

При изтичане на срока на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация или при прекратяването им лекарственият продукт може да бъде продаван до изчерпване на наличните количества в страната, но не повече от една година, считано от датата на изтичането, съответно на прекратяването, с изключение на случаите, когато причините за прекратяването са свързани с безопасността на лекарствения продукт.

- подновяване:

След изтичане на срока разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствения продукт може да бъде подновено от ИАЛ на базата на оценка на съотношението полза/риск.

Разрешението за употреба/удостоверението за регистрация става безсрочно след подновяването му, освен при наличието на основателни причини, свързани с безопасността на продукта, когато ИАЛ може да изиска от притежателя на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация да подаде заявление за подновяването му за още 5

години.

Директорът на ИАЛ отказва подновяване на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствения продукт, когато след оценка на досието по подновяването се установи, че:

лекарственият продукт е вреден при правилна употреба, или
липсва терапевтична ефикасност, или
съотношението полза/риск е неблагоприятно при правилна употреба, или
количественият и качественият състав на лекарствения продукт не отговарят на описания в досието, или

данните в досието по подновяването са неверни, или
контролът на лекарствения продукт и/или на съставките и на междинните етапи от производствения процес не е извършван или не е изпълнявано друго изискване, при което е издадено разрешението за производство, или

някои от данните в досието не отговарят на изискванията на чл. 59а, ал. 1 и 2.

Отказът на изпълнителния директор на ИАЛ за подновяване на разрешение за употреба/удостоверение за регистрация на лекарствен продукт може да бъде обжалван по реда на АПК. Отказът и мотивите се публикуват на страницата на ИАЛ в интернет.

- условие:

По изключение при посочване на обективни причини и представяне на съответните доказателства изпълнителният директор на ИАЛ след консултации със заявителя може да издаде разрешение за употреба под условие.

Видът и обхватът на условията и сроковете за изпълнението им се определят в приложения към издаденото разрешение за употреба/удостоверение за регистрация. Те се публикуват на страницата на Изпълнителната агенция по лекарствата в интернет.

Разрешението за употреба се издава за срок една година и за всяка следваща година се удължава на базата на оценка от Изпълнителната агенция по лекарствата на изпълнението на условията. Изпълнителният директор на Изпълнителната агенция по лекарствата отнема разрешението за употреба, ако в определените срокове не са изпълнени условията, при които е издадено разрешението.

г) *отнемане:*

Изпълнителният директор на ИАЛ отнема със заповед разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствен продукт, когато:

- притежателят му не е пуснал лекарствения продукт на пазара до три години от датата на издаване на разрешението за употреба, или

- продажбите на лекарствения продукт са преустановени за период от три последователни години след пускането му на пазара.

Притежателят на разрешение за употреба ежегодно заплаща такса в размер, определен в тарифа, за поддържане на издаденото разрешение за употреба.

2.2. Удостоверение за регистрация на хомеопатичен лекарствен продукт

а) *хомеопатичен лекарствен продукт:*

- легална дефиниция:

лекарствен продукт, приготвен от вещества, наричани хомеопатичен източник, съгласно производствените процедури на Европейската фармакопея, а при липса на такива - съгласно националната фармакопея на държава членка (параграф 1, т. 82 ДР ЗЛПХМ)
(параграф 1, т. 59 ДР ЗЛПХМ)

б) изисквания:

- прилага се перорално или външно;
- върху опаковката му или в друга информация, свързана с него, не са посочени специфични терапевтични показания;
- разреден е в достатъчна степен, за да гарантира безопасността на продукта, и не съдържа повече от една десетохилядна част от тинктурата майка или повече от една стотна част от най-малката доза, използвана в алопатията, на активните вещества, чието наличие в алопатичен лекарствен продукт води до задължително лекарско предписание.

(за останалите хомеопатични лекарствени продукти – общата процедура за разрешение за употреба на ЛК)

в) опростена процедура:

- подаване на заявление:

по образец, в което могат да бъдат посочени серия от лекарствени продукти, получени от един и същ хомеопатичен източник или от едни и същи източници.

- приложения:

За доказване на фармацевтично качество и хомогенност на партидите на лекарствения продукт към заявлението се прилага следната документация:

научно наименование или фармакопейно наименование на хомеопатичния източник или източници заедно с различните пътища на въвеждане, лекарствени форми и степен на разреждане;

досие, в което се описва начинът на получаване и на контрол на хомеопатичния източник или източници, доказващо хомеопатичната употреба на базата на подходяща библиография;

досие на методите на производство и контрол за всяка лекарствена форма и описание на методите на разреждане и потенциране;

разрешение за производство, придружено със сертификат за Добра производствена практика или със сертификат, доказващ, че продуктът е произведен при условия, еквивалентни на изискванията за Добра производствена практика;

копия от регистрации или разрешения за употреба, получени за същите продукти в други държави членки;

макет на първичната и/или вторичната опаковка на продукта;

данни за стабилността на продукта.

2.3. Удостоверение за регистрация на традиционен растителен лекарствен продукт

а) традиционен растителен лекарствен продукт:

- легална дефиниция:

лекарствен продукт, който съдържа като лекарствени вещества едно или повече

растителни вещества, или един или повече растителни препарати, или едно или повече растителни вещества в комбинация с един или повече растителни препарати.

- *елементи на дефиницията:*

Растителни вещества: са основно растения или части от растения, водорасли, гъби, лишеи, които са цели, начупени или нарязани, и се използват в необработено състояние, обикновено в изсушен вид, но понякога и пресни.

Растителен препарат: е продуктът, който се получава след екстракция, дестилация, изстискване, фракциониране, пречистване, концентрация или ферментация на растителното вещество. Растителният препарат може да бъде също стрити или разпрашени растителни вещества, тинктури, екстракти, етерични масла, преработени растителни течности/сокове.

б) изисквания:

- има *терапевтични показания*, присъщи на употребата на традиционните растителни лекарствени продукти, и според състава и целта за употреба е предназначен за употреба без лекарско предписание и наблюдение;

- *прилага се* единствено в определено *количество* на лекарственото вещество в дозова единица и при определена дозировка;

- *прилага се перорално, чрез вдихване (инхалация) или е предназначен за външна употреба;*

- периодът на *традиционна употреба* (най-малко 30-годишна употреба в световната медицинска практика, от които поне 15 години употреба на територията на държава членка до датата на подаване на заявлението за регистрация) е изтекъл;

- данните за традиционната употреба на лекарствения продукт доказват, че не е вреден при определените условия на употреба и фармакологичният ефект или ефикасността на лекарствения продукт са установени чрез дългогодишната му употреба и натрупания опит.

(ако не отговаря на тези изисквания традиционния растителен лекарствен продукт се подчинява на общата процедура по издаване на разрешение за употреба)

в) опростена процедура:

- *подаване на заявление:*

- *приложения:*

За доказване на фармацевтично качество и хомогенност на партидите на лекарствения продукт към заявлението се прилага следната документация:

научно наименование или фармакопейно наименование на хомеопатичния източник или източници заедно с различните пътища на въвеждане, лекарствени форми и степен на разреждане;

досие, в което се описва начинът на получаване и на контрол на хомеопатичния източник или източници, доказващо хомеопатичната употреба на базата на подходяща библиография;

досие на методите на производство и контрол за всяка лекарствена форма и описание на методите на разреждане и потенциране;

разрешение за производство, придружено със сертификат за Добра производствена практика или със сертификат, доказващ, че продуктът е произведен при условия, еквивалентни на изискванията за Добра производствена практика;

копия от регистрации или разрешения за употреба, получени за същите продукти в други държави членки;

макет на първичната и/или вторичната опаковка на продукта;
данни за стабилността на продукта.

Любопитни въпроси от бъдещето на лекарствата:

- ако лечението отскоро е обявено за търговска дейност (лечебните заведения са търговци), то фармацията винаги е била сериозен *бизнес*. Поради това натискът на производителите и търговците с лекарствени продукти върху органите и експертите, които следва да се произнесат върху безопасността и ефикасността на предлаганите от тях лекарствени продукти, е сериозен и следва да бъде отчетен при правната регулация;

- *гереничните лекарства*: копия под различно име (рекламата – като нем ожем да променим нищо друго, да променим името!). Законът пази ексклузивитета на референтните продукти 10 години от разрешаването им за употреба. Дай Боже повече референтни продукти, произведени в България;

- идеята за т. нар. *холистична медицина*: лекува се системата „тяло-дух“, а не само тялото (тялото не е просто съвкупност от клетки, но и енергия – отколешна критика към „научната“ медицина). Ако се лекува само тялото, но духът е болен, рано или късно това ще се отрази и върху тялото – ще се появи отново същата или нова болест. Ако се лекува само духът, а тялото се изостави – рано или късно това ще се отрази и върху духа: само някои йоги и то не е потвърдено от свидетел са успявали да живеят само на „дух“ - хранейки се със слънчева светлина и въздух. Лекуването само на една част от системата „тяло-дух“ е с временни резултати, тъй като скоро „нелекуваната“ част отново дисбалансира равновесието в системата, което води до проявления и в „излекуваната“ част от системата. Нищо ново под слънцето: „Здрав дух в здраво тяло!“. Днес класическата медицина все повече се приближава до по-езотеричните форми на лечение. Лекарства, които са свързани с лечението на духа?;

- *мета-плацебо ефектът*: проблемът с информираното съгласие (указва се единствено вероятността да бъде приложено лечение с неактивни вещества). Последните изследвания установяват, че плацебо ефектът се проявява и в случаите, когато лицето знае, че са му дадени „бутафорни“ лекарства (а не когато знае само вероятността такива лекарства да бъдат използвани при неговото лечение). Ефектът се обяснява по два начина: а) лечебното въздействие на самата медицинска процедура (НЛП верика от котви) и б) метаплацебо ефект – плацебо ефект на самия плацебо ефект: „бутафорното“ лекарство действа, тъй като лицето знае, че макар и „бутафорно“ то лекува по силата на потвърдения в практиката „плацебо“ ефект (лекува „авторитетът“ на самият плацебо ефект);

- *нутрацефтика*: правото урежда целия спектър от продукти, които се консумират от хората: „храни – генетично модифицирани храни – хранителни добавки – козметични продукти – лекарствени продукти с регистрационен режим – лекарствени продукти с разрешителен режим“. Една сравнително модерна дисциплина е т. нар. нутрацефтика: лечение чрез плодове. Тя може да се разглежда на две нива. По-леката ѝ форма е лечение чрез използването на естествени храни (диетология). По-оспорвана е обаче нутрацефтиката, при която определени плодове и храни се обогатяват изкуствено с витамини, ваксини и активни вещества на лекарствени продукти. Вместо да купуваме лекарства в аптеката, пазаруваме в супермаркета. При възприемането на подобна концепция различните хранителни продукти, включително някои от тях, които днес се разглеждат като прости продукти (например домати) ще трябва да бъдат придружени със етикет за съдържание (доматът съдържа

Автор: д-р Стоян Ставру

изкуствено включен в него витамин Е и ваксина срещу грип!).

Нормативни актове:

ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина;