

Na podlagi sedmega odstavka 19. člena Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14) minister za zdravje izdaja

PRAVILNIK **o medsebojni zamenljivosti zdravil za uporabo v humani medicini**

I. SPLOŠNI DOLOČBI

1. člen **(področje urejanja)**

Ta pravilnik določa natančnejše zahteve in postopek za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil za uporabo v humani medicini (v nadaljnjem besedilu: medsebojna zamenljivost zdravil) ter način objave medsebojno zamenljivih zdravil.

2. člen **(pomen izrazov)**

Izrazi, uporabljeni v tem pravilniku, pomenijo:

1. Bioekvivalentni zdravili sta zdravili, ki vsebujeta iste učinkovine, če sta farmacevtsko ekvivalentni ali sta farmacevtsko alternativni in sta njuni biološki uporabnosti (hitrost in obseg) po aplikaciji enakega molarne odmerka v sprejemljivih in vnaprej določenih mejah, ki zagotavljajo primerljive lastnosti teh dveh zdravil v pogojih *in vivo*, tj. podobnost v smislu njune varnosti in učinkovitosti. Bioekvivalenca je opredeljena v Smernicah o ugotavljanju bioekvivalence (»Guideline on the investigation of bioequivalence«), ki jih na svoji spletni strani objavi Evropska agencija za zdravila (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001278.jsp&mid=).
2. Farmacevtsko alternativni zdravili sta zdravili, ki vsebujeta različne soli, estre, etre, izomere, zmesi izomerov, komplekse ali derivate aktivnega dela učinkovine, ali se razlikujeta v farmacevtski obliki ali jakosti.
3. Farmacevtsko ekvivalentni zdravili sta zdravili, ki imata enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovin v enaki farmacevtski obliki, enako pot uporabe in ustrezata istim ali primerljivim standardom. Farmacevtska ekvivalenca ne pomeni vedno, da sta zdravili tudi bioekvivalentni, ker lahko razlike v pomožnih snoveh oziroma postopku izdelave vodijo do hitrejšega ali počasnejšega raztapljanja oziroma absorpcije. Za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti se različne peroralne oblike s takojšnjim sproščanjem obravnavajo kot enake farmacevtske oblike.
4. Patentno zaščitena uporaba je patentiran način uporabe zdravila (npr. terapevtskih indikacij, formulacij, poti uporabe, sheme odmerjanja, posebnih skupin bolnikov).
5. Zdravila z učinkovinami z ozkim terapevtskim oknom so tista zdravila, pri katerih je ugotovljena zelo majhna razlika med najnižjo terapevtsko koncentracijo in najnižjo toksično koncentracijo učinkovine v krvi oziroma drugih relevantnih bioloških tekočinah.
6. Zdravilo, ki je namenjeno za lokalno uporabo in deluje lokalno, je zdravilo, ki je terapevtsko ekvivalentno z referenčnim zdravilom, če vsebuje isti aktivni del učinkovine in kaže enako učinkovitost in varnost kot referenčno zdravilo v skladu z veljavnimi smernicami za zdravila za lokalno uporabo, ki jih na svoji spletni strani objavi Evropska agencija za zdravila (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001242.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4).

II. NATANČNEJŠE ZAHTEVE ZA MEDSEBOJNO ZAMENLJIVOST ZDRAVIL

3. člen **(zahteve za medsebojno zamenljivost zdravil)**

(1) Medsebojno zamenljiva zdravila za uporabo v humani medicini (v nadaljnjem besedilu: medsebojno zamenljiva zdravila) so zdravila z dovoljenjem za promet, dovoljenjem za promet s paralelno uvoženim zdravilom oziroma potrdilom o priglasiitvi paralelne distribucije, ki:

- so farmacevtsko ekvivalentna ali farmacevtsko alternativna,
- so dokazano bioekvivalentna v skladu s Smernicami o ugotavljanju bioekvivalence,
- imajo enako pot uporabe,
- imajo ugoden primerljiv farmakovigilančni profil oziroma razmerje med koristjo in tveganjem,
- njihova zamenjava ne vpliva na pravilnost pacientovega upoštevanja terapevtskih navodil pri uporabi zdravila in
- je pri zamenjavi verjetnost nastanka klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti ustrezno nizka oziroma zanemarljiva.

(2) Ne glede na drugo alinejo prejšnjega odstavka, so medsebojno zamenljiva tudi zdravila za lokalno uporabo z lokalnim delovanjem, ki imajo dokazano terapevtsko ekvivalenco.

(3) Razlike v naboru indikacij ali s terapevtskega vidika pomensko ne bistvene razlike v indikacijah v povzetkih glavnih značilnosti zdravil, za katera se ugotavlja medsebojna zamenljivost, ne izključujejo ugotovitve njihove medsebojne zamenljivosti.

(4) Zdravila so lahko medsebojno zamenljiva tudi v primeru razlik v povzetku glavnih značilnosti zdravila zaradi patentno zaščitene uporabe ali razlik v indikacijah iz 8. člena Uredbe (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 1999 o zdravilih sirotah (UL L št. 018 z dne 22. 1. 2000, str. 1, v nadaljnjem besedilu: Uredba (ES) št. 141/2000), zadnjič spremenjena z Uredbo (ES) št. 596/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. junija 2009 o prilagoditvi nekaterih aktov, za katere se uporablja postopek iz člena 251 Pogodbe, Sklepu Sveta 1999/468/ES glede regulativnega postopka s pregledom – Prilagoditev regulativnemu postopku s pregledom – Četrti del (UL L št. 188 z dne 18. 7. 2009, str. 14). Te razlike so lahko, ne glede na predpise, ki urejajo razvrščanje, predpisovanje in izdajanje zdravil za uporabo v humani medicini, v primerih zdravljenja pacientov, pri katerih je zdravilo predpisano za zaščiteno uporabo, podlaga za uporabo oznake »Ne zamenjaj!«.

4. člen **(zdravila, ki niso medsebojno zamenljiva)**

Zdravila, ki niso medsebojno zamenljiva, so:

- zdravila z učinkovinami z ozkim terapevtskim oknom, ki so navedene v besedilu razdelka I dokumenta »Učinkovine ali terapevtske skupine, za katere veljajo posebne zahteve«, ki ga ob upoštevanju zadnjih spoznanj in izsledkov biomedicinske znanosti in stroke na svoji spletni strani objavi Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljnjem besedilu: JAZMP) (<http://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/medsebojna-zamenljivost-zdravil/>);
- zdravila, za katera v bioekvivalenčnih študijah ni dosežen zahtevan ožji bioekvivalenčni interval za farmakokinetične parametre, kot je navedeno v besedilu razdelka II dokumenta »Učinkovine ali

terapevtske skupine, za katere veljajo posebne zahteve«, ki ga na svoji spletni strani (<http://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/medsebojna-zamenljivost-zdravil/>) objavi JAZMP in pri tem upošteva zadnja spoznanja in izsledke biomedicinske znanosti in stroke;

- zdravila v farmacevtskih oblikah z različnimi načini prirejenega sproščanja, med katerimi so ugotovljene pomembne razlike v lastnostih sproščanja učinkovine;
- zdravila, ki imajo različne pripomočke za odmerjanje ali uporabo, zaradi katerih so ugotovljene pomembne razlike v lastnostih zdravil oziroma načinu njihove uporabe, ki bi lahko vplivale na izid zdravljenja;
- zdravila za parenteralno uporabo;
- medicinski plini;
- zdravila, ki delujejo lokalno na mestu uporabe in se pomembno razlikujejo v pomožnih snoveh;
- zdravila z dvema učinkovinama v eni farmacevtski obliki, ki se uporabljajo za nadomestno (substitucijsko) zdravljenje, v primeru, da bioekvivalenca ni bila dokazana z enakima enokomponentnima zdraviloma;
- zdravila z več kot dvema učinkovinama v eni farmacevtski obliki;
- zdravila, katerih zamenjava bi z veliko verjetnostjo zmanjšala pravilnost pacientovega upoštevanja terapevtskih navodil;
- zdravila rastlinskega izvora, tradicionalna zdravila rastlinskega izvora in homeopatska zdravila, ki so dovoljenje za promet pridobila po poenostavljenem postopku v skladu z 52. ali 53. členom zakona;
- zdravila z drugim posebnim tveganjem za paciente, ki bi nastalo zaradi medsebojnega zamenjevanja zdravil.

III. POSTOPEK ZA UGOTAVLJANJE MEDSEBOJNE ZAMENLJIVOSTI ZDRAVIL

5. člen

(začetek postopka za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil)

Postopek za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil JAZMP začne:

- po uradni dolžnosti na lastno pobudo za zdravila, za katera medsebojna zamenljivost še ni bila ugotavljana oziroma so zanje izpolnjeni pogoji za ponovno ugotavljanje medsebojne zamenljivosti in je podan javni interes,
- po uradni dolžnosti na utemeljeno pobudo ministrstva, pristojnega za zdravje, razširjenega strokovnega kolegija medicinskih in drugih zdravstvenih strok na področju zdravstvenega varstva ali Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (v nadaljnjem besedilu: pobudniki) ali
- na podlagi vloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, dovoljenja za promet s paralelno uvoženim zdravilom oziroma potrdila o priglasitvi paralelne distribucije.

6. člen

(stranka v postopku)

(1) V postopku ugotavljanja medsebojne zamenljivosti zdravila je stranka imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, imetnik dovoljenja za promet s paralelno uvoženim zdravilom oziroma imetnik potrdila o priglasitvi paralelne distribucije zdravila, o katerem se odloča v predmetnem postopku.

(2) Pobudniki iz druge alineje 5. člena tega pravilnika niso stranka v postopku.

7. člen

(ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil po uradni dolžnosti)

(1) JAZMP ugotavlja medsebojno zamenljivost zdravil v skladu s tem pravilnikom po uradni dolžnosti za zdravila, za katera je potreben zdravniški recept.

(2) Ne glede na prejšnji odstavek, se za zdravila, za katera zdravniški recept ni potreben, medsebojna zamenljivost po uradni dolžnosti ugotavlja, če je podana utemeljena pobuda pobudnikov, izvajalcev zdravstvene dejavnosti za potrebe javnih naročil ali v drugih primerih utemeljene zdravstvene potrebe.

(3) Pobuda vsebuje obrazložitev z navedbo javno dostopnih podatkov iz neodvisne strokovne literature o izpolnjevanju pogojev iz 3. člena tega pravilnika.

8. člen

(ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil na podlagi vloge)

(1) Vloga za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil, ki jo predloži stranka, vsebuje spremni dopis s predlogom za razvrstitev v skupino medsebojno zamenljivih zdravil in utemeljitev z dokazili o izpolnjevanju zahtev iz 3. člena tega pravilnika.

(2) Spremni dopis stranka predloži v slovenskem jeziku. Ostalo dokumentacijo in dokazila lahko predloži v slovenskem ali angleškem jeziku, v elektronski ali v papirni obliki.

(3) JAZMP lahko stranki s sklepom naloži, da predloži dodatno dokumentacijo oziroma podatke, potrebne za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil, v roku, ki ga določi JAZMP. Z dokončnostjo tega sklepa se prekine rok za sprejem odločitve o medsebojni zamenljivosti zdravil, ponovno pa začne teči s pretekom roka ali s predložitvijo dokumentacije oziroma podatkov, če je to prej.

9. člen

(strokovna skupina za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil)

(1) Za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil direktor JAZMP s sklepom imenuje strokovno skupino, v katero so vključeni predstavniki JAZMP. Člani strokovne skupine so lahko tudi zunanji strokovnjaki iz 4. člena zakona, s področja farmacije in medicine ter drugi strokovnjaki z znanji s področja zdravil.

(2) Strokovna skupina za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (v nadaljnjem besedilu: strokovna skupina) poda mnenje o uvrstitvi zdravila v skupino oziroma skupine medsebojno zamenljivih zdravil na podlagi presojanja izpolnjevanja zahtev iz 3. člena tega pravilnika oziroma o ugotovitvi klinično pomembnih razlik v učinkovitosti in varnosti v primeru medsebojne zamenljivosti med zdravili iz 4. člena tega pravilnika.

10. člen

(viri in publikacije za odločanje o medsebojni zamenljivosti zdravil)

V postopku odločanja o medsebojni zamenljivosti zdravil JAZMP upošteva:

- ☐ podatke o zdravilu iz dokumentacije, na podlagi katere ima zdravilo dovoljenje za promet,

- ☐ javno dostopne podatke o zdravilih in objave Evropske agencije za zdravila ali pristojnih organov za zdravila držav članic Evropske unije, Evropskega direktorata za kakovost zdravil, Svetovne zdravstvene organizacije ter drugih mednarodnih povezav pri obravnavi strokovnih vsebin s področja medsebojne zamenljivosti zdravil,
- ☐ podatke o zdravilu, ki jih predloži stranka,
- ☐ dokumentacijo iz pobude,
- ☐ sodobna spoznanja in izsledke biomedicinske znanosti in stroke,
- ☐ farmakovigilančne podatke in
- ☐ mnenje strokovne skupine za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil.

11. člen

(objava seznama zdravil, ki so v postopku ugotavljanja medsebojne zamenljivosti)

(1) Na podlagi podatkov, dokazil in mnenja strokovne skupine o medsebojni zamenljivosti zdravila JAZMP najpozneje do 15. dne v mesecu februarju, aprilu, juniju, septembru in novembru na svoji spletni strani (<http://www.jazmp.si/humana-zdravila/informacije-s-podrocja-regulative/medsebojna-zamenljivost-zdravil/>) objavi predlog seznama medsebojno zamenljivih zdravil, v katerem označi zdravila, ki so v postopku ugotavljanja medsebojne zamenljivosti zdravil.

(2) Stranka postopka se v desetih dneh po objavi predloga seznama lahko izjavi o dejstvih in okoliščinah, ki so pomembni za odločitev. Če JAZMP v navedenem roku ne prejme odziva, velja, da se stranka z ugotovljeno medsebojno zamenljivostjo strinja.

12. člen

(izdaja odločbe)

JAZMP izda odločbo o medsebojni zamenljivosti zdravila stranki v treh mesecih od:

- začetka postopka po uradni dolžnosti;
- prejema popolne vloge iz 8. člena tega pravilnika.

13. člen

(vložitev pritožbe)

(1) Zoper odločbo je dovoljena pritožba v 15 dneh od vročitve odločbe. O pritožbi odloči minister, pristojen za zdravje.

(2) Pritožba ne zadrži izvršitve odločbe.

14. člen

(ponovno ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil)

(1) Kadar JAZMP na podlagi novih dejstev in okoliščin ugotovi, da določeno zdravilo, za katerega je bila izdana odločba o medsebojni nezamenljivosti, izpolnjuje zahteve iz 3. člena tega pravilnika in zanj ne obstaja noben razlog za nezamenljivost iz 4. člena tega pravilnika, po uradni dolžnosti izda odločbo o uvrstitvi zdravila v skupino medsebojno zamenljivih zdravil.

(2) Kadar JAZMP na podlagi novih dejstev in okoliščin ugotovi, da določeno medsebojno zamenljivo zdravilo ne izpolnjuje več zahtev iz 3. člena tega pravilnika ali kadar obstaja razlog za nezamenljivost iz 4. člena tega pravilnika, po uradni dolžnosti izda odločbo, s katero ugotovi, da zdravilo ne izpolnjuje več zahtev za medsebojno zamenljivost.

15. člen
(objava medsebojno zamenljivih zdravil)

(1) JAZMP objavi oziroma umakne podatek o medsebojni zamenljivosti zdravila v centralni bazi zdravil (v nadaljnjem besedilu: CBZ) v 30 dneh od datuma izdaje odločbe iz 12. člena tega pravilnika.

(2) Ne glede na prejšnji odstavek JAZMP umakne podatek o medsebojni zamenljivosti zdravila iz CBZ, ko zdravilo ne sme biti več v prometu v Republiki Sloveniji oziroma najpozneje 18 mesecev po prenehanju veljavnosti dovoljenja za promet z zdravilom, razen kadar je zaradi varovanja javnega zdravja potreben takojšen umik podatka o medsebojni zamenljivosti zdravila iz CBZ.

(3) Medsebojno zamenljiva zdravila se v CBZ objavljajo v skupinah medsebojno zamenljivih zdravil, v katere so uvrščena. Skupina medsebojno zamenljivih zdravil vključuje vsa medsebojno zamenljiva zdravila, katerih zamenljivost je bila ugotovljena z enakim referenčnim zdravilom, vključno s tem referenčnim zdravilom, če ima dovoljenje iz prvega odstavka 20. člena zakona v Republiki Sloveniji. Skupina medsebojno zamenljivih zdravil je opredeljena z učinkovino, farmacevtsko obliko in jakostjo.

V. PREHODNA IN KONČNI DOLOČBI

16. člen
(veljavnost podatkov o medsebojni zamenljivosti zdravil)

(1) Ne glede na določbe tega pravilnika so zdravila, ki so objavljena na seznamu medsebojno zamenljivih zdravil na podlagi 11. člena Pravilnika o natančnejših zahtevah in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil (Uradni list RS, št. 102/10 in 17/14 – ZZdr-2; v nadaljnjem besedilu: Pravilnik o natančnejših zahtevah in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil), medsebojno zamenljiva tudi po tem pravilniku. JAZMP v skladu s tem pravilnikom v 30 dneh od njegove uveljavitve prenese podatke iz seznama v CBZ v skladu s 15. členom tega pravilnika.

(2) JAZMP zdravila, za katera se postopek ugotavljanja medsebojne zamenljivosti pred uveljavitvijo tega pravilnika še ni zaključil, obravnava v skladu s tem pravilnikom.

17. člen
(prenehanje veljavnosti)

(1) Z dnem uveljavitve tega pravilnika preneha veljati Pravilnik o natančnejših zahtevah in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil.

(2) Z dnem uveljavitve tega pravilnika preneha veljati seznam medsebojno zamenljivih zdravil, ki je bil objavljen na spletni strani JAZMP (<http://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/seznam-mzz/>) v skladu z 11. členom Pravilnika o natančnejših zahtevah in postopku za ugotavljanje medsebojne zamenljivosti zdravil, uporablja pa se še 30 dni od uveljavitve tega pravilnika.

18. člen
(uveljavitev pravilnika)

Ta pravilnik začne veljati petnajsti dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije.

Št. 0070-94/2017
Ljubljana, dne 7. marca 2019
EVA 2017-2711-0063

Samo Fakin
minister
za zdravje

Učinkovine ali terapevtske skupine, za katere veljajo posebne zahteve

- I. Učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, za katere v interesu varovanja javnega zdravja JAZMP medsebojne zamenljivosti ne ugotavlja**

učinkovina
aminofilin
ciklosporin
everolimus
fenitoin
karbamazepin
klindamicin
kloramfenikol
levodopa / karbidopa
litijev karbonat
metildigoksin
minoksidil
natrijev levotiroksinat
prazosin
takrolimus
teofilin
valprojska kislina
varfarin

- II. Učinkovine ali terapevtske skupine zdravil in največje dovoljene širine bioekvivalenčnih (BE) intervalov za določene farmakokinetične (FK) parametre, za katere se za uvrstitev na seznam medsebojno zamenljivih zdravil zahteva ožji bioekvivalenčni interval ne glede na zahteve za bioekvivalenčne študije, ki so bile podlaga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Učinkovina / terapevtska skupina zdravil	ATC oznaka	Največje dovoljene širine BE intervalov za FK parametra AUC in c_{max}
Antiepileptiki (razen benzodiazepinov, levetiracetama, pregabalina in lakoamidamida)	N03 (razen N03AE, N03AX14, N03AX16 in N03AX18)	90.00 - 111.11 %
Antiaritmiki, skupine I in III	C01B	90.00 - 111.11 %
Neselektivni zaviralci prenosa monoaminov	N06AA	90.00 - 111.11 %