

**KOMISJONI DIREKTIIV 2003/63/EÜ,
25. juuni 2003,
millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta
(EMPs kohaldatav tekst)**

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

jõuda inimtervishoius kasutatavate ravimite müügiloa taotluse toimikute esitamise ühetaolise korralduseni. Ühise tehnilise dokumendi viivitamatuks rakendamiseks tuleks müügiloa taotluse toimikule seetõttu kehtestada standarditud nõuded.

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta, ⁽¹⁾ viimati muudetud direktiiviga 2002/98/EÜ, ⁽²⁾ eriti selle artiklit 120,

- (4) Müügiloa taotluse toimiku standardnõuded (ühtlustatud vorm) peaksid olema kohaldatavad iga liiki inimtervishoius kasutatavate ravimite puhul, sõltumata müügiloa andmise menetlusest. Mõni ravim on siiski niivõrd eripärane, et ei ole võimalik täita kõiki nõudeid. Et arvesse võtta neid erijuhtumeid, tuleks ette näha toimiku esituse lihtsustatud nõuded.

ning arvestades järgmist:

- (1) Iga ühenduses turuleviidava ravimi jaoks peab olema pädeva asutuse antud müügiluba. Müügiloa saamiseks tuleb esitada taotlustoimik, mis sisaldab üksikasju ja dokumente selle ravimiga tehtud katsetuste ja uuringute kohta.
- (2) Et arvesse võtta teaduse ja tehnika arengut ning eelkõige arvukaid hiljutistest õigusaktidest tulenevaid nõudeid, tuleb direktiivi 2001/83/EÜ I lisa üksikasjalikke teaduslikke ja tehnilisi nõudeid kohandada. Müügiloa taotluse toimikute vormi ja sisu tuleb parandada, et hõlbustada hindamist ja nende toimikuosade paremat kasutamist, mis on ühised mitmete ravimite puhul.
- (3) Rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (ICH) raames 2000. aastal lepitakse kokku anda ühtlustatud vorm ja terminoloogia ühisele tehnilisele dokumendile, mille abil võiks

- (5) Biopreparaatide ohutus tagatakse range kontrolliga nende tootmise lähteainete üle. Nõuded inimdoonorite sobivuse määramiseks ja vereplasmast saadud ravimite lähteainete kontrollimiseks on sätestatud direktiiviga 2002/98/EÜ, millega kehtestatakse inimvere ja verekomponentide kogumise, uurimise, töötlemise, säilitamise ja jaotamise kvaliteedi- ja ohutusnõuded ning muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ. Direktiivi 2001/83/EÜ artiklit 109 on muudetud. Vereplasmast saadud ravimid on oma olemuselt biopreparaadid, mille tootmine põhineb lähteainena kasutatava inimplasma hoolikal käitlemisel. Pidades silmas asjaolu, et üht plasmamaterjali kasutatakse tavaliselt mitmes ravimis ja müügiloa taotluse toimiku põhiosa võib olla ühine paljudel toimikutel, millega taotletakse luba täiesti erinevate vereplasmast saadud ravimite müügiks, on kohane kehtestada uus süsteem, millega lihtsustatakse inimplasmast saadud ravimite lubamise ja lubade hilisema muutmise korda. Sel eesmärgil tuleks sisse seada plasma põhitoomik (PMF), eriti selleks, et võimaldada kogemuste vahetamist riikide vahel ja ühtset hindamist, mida kooskõlastab EMA. PMF peaks olema eraldi dokument, mis on lahus müügiloa taotluse toimikust ja mille abil saaks kehtestada vereplasmast saadud toodete valmistamise lähtematerjale käsitleva asjakohase teabe ühtlustatud kontrolli. PMFi süsteem peaks seisnema kaheetapilises hindamises: kõigepealt PMFi hindamine ühenduse tasandil, mille tulemusena saadud ühenduse õigusaktidele vastavuse tõendit peaksid iga PMFi puhul arvestama ka kõik siseriiklikud pädevad asutused, et hoida sellega edaspidi ära korduvat hindamist; teiseks, vereplasmast saadud valmisravimi hindamine PMF muudetud osa põhjal (kaks peamist sisulist osa, üks plasma päritolu ning teine plasma kvaliteedi ja

⁽¹⁾ EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

⁽²⁾ EÜT L 33, 8.2.2003, lk 30.

- ohutuse kohta). See peaks olema pädeva asutuse ülesanne, kes andis loa vereplasmast saadud ravimi müügiks.
- (6) Inimestel kasutatavate vaktsiinide puhul võib üks antigeen olla ühine mitmetele ravimitele (vaktsiinidele) ja selle konkreetse antigeeni mis tahes muutus võib juba seepärast mõjutada paljusid, erinevate menetluste kohaselt lubatud vaktsiine. Et lihtsustada selliste vaktsiinide hindamise korda nii esmase müügiloo andmiseks kui hilisemate, valmistamisprotsessi muutmise või kombineeritud vaktsiinides sisalduvate üksikantigeenide katsetamisega seotud muudatuste tegemiseks, tuleks kehtestada vaktsiiniantigeeni põhitoomiku (VAMF) mõistele rajatud uus süsteem. VAMF peaks võimaldama kogemuste vahetust riikide vahel ja asjaomase vaktsiiniantigeeni ühtset hindamist, mida kooskõlastab EMA. VAMF peaks olema müügiloo toimiku eraldi osa ja andma kogu asjakohase teabe ühe või mitme kombineeritud vaktsiini koostisse kuuluva konkreetse antigeeni bioloogilise või keemilise olemuse kohta.
- (7) VAMFi süsteem peaks seisnema kaheetapilises hindamises: esiteks VAMFi hindamine ühenduse tasandil, mille tulemusena saadud ühenduse õigusaktidele vastavuse tõendit peaks iga VAMF puhul tunnistama kõik siseriiklikud pädevad asutused, hoides sellega ära edasised korduvad hindamised; teiseks, muudetud antigeeni sisaldava valmisravimi (kombineeritud vaktsiini) hindamine, mis oleks kombineeritud vaktsiini jaoks müügiloo andnud pädeva asutuse ülesanne.
- (8) Taimsed ravimid erinevad oluliselt tavapärastest ravimitest, nii et neid seostatakse nende olemuse tõttu taimsete ainete ja preparaatide omaette mõistega. Seetõttu on asjakohane määrata kindlaks erinõuded neile toodetele seoses müügiloo taotlemise standarditud nõuetega.
- (9) Mitmesuguste inimesel esinevate omandatud ja pärilike haiguslike funktsioonihäirete ravi tingib biotehnoloogiate arengule toetuvate ja uutel mõistritel põhinevate lähemisviiside kujunemise. Nende puhul kasutatakse toimeainetena kõrgtehnoloogilisi, geeniuülekannetega loodud biomolekulide (geeniteraapiaravimid) või manipuleeritud või töödeldud rakkude toimel (rakuteraapiaravimid) rajanevaid preparaate.
- (10) Kuna nende puhul saavutatakse inimese füsioloogiliste funktsioonide taastumine, paranemine või muutumine peamiselt metaboolsete, füsioloogiliste ja immunoloogiliste vahenditega, esindavad need uued kompleksravitooted uute biomeditsiinipreparaatide põlvkonda direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 1 ja 2 tähenduses. Nende toodete suhtes juba kohaldatavaid üldpõhimõtteid tuleks täpsustada teaduslikust ja tehnilisest vaatepunktist ning kindlaks määrata müügiloo andmise standarditud erinõuded.
- (11) Direktiivi 2001/83/EÜ tuleks vastavalt muuta.
- (12) Käesolevas direktiivis ettenähtud meetmed on kooskõlas inimtervishoiu kasutatavate ravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

Artikkel 1

Direktiivi 2001/83/EÜ muudetakse järgmiselt:

- a) artikli 22 teises lõigus asendatakse sõnad "4. osa jaotises G" sõnadega

"II osa punktis 6";

- b) I lisa asendatakse käesoleva direktiivi lisa esitatud tekstiga.

Artikkel 2

Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi järgmiseks vajalikud õigus- ja haldusnormid hiljemalt 31. oktoobriks 2003. Liikmesriigid teatavad neist viivitamata komisjonile.

Kui liikmesriigid need sätted vastu võtavad, lisavad nad nendes või nende ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi näevad ette liikmesriigid.

Käesolevat otsust kohaldatakse alates 1. juulist 2003.

Artikkel 3

Käesolev direktiiv jõustub kolmandal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Brüssel, 25. juuni 2003

Artikkel 4

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Komisjoni nimel

komisjoni liige

Erkki LIIKANEN

LISA

Direktiivi 2001/83/EMÜ I lisa asendatakse järgmisega.

"I LISA

**RAVIMITE KATSETAMISEGA SEOTUD ANALÜÜTILISED,
FARMAKOLOOGILIS-TOKSIKOLOOGILISED JA KLIINILISED STANDARDID NING PROTOKOLLID**

SISUKORD

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted	259
I osa: Standarditud nõuded müügiloa taotlemiseks	260
1. Moodul 1 : haldusteave	260
1.1. Sisukord	260
1.2. Taotlus vorm	260
1.3. Kokkuvõtte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta	261
1.3.1. Ravimi omaduste kokkuvõtte	261
1.3.2. Märgistus ja infoleht	261
1.3.3. Maketid ja näidised	261
1.3.4. Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta	261
1.4. Teave ekspertide kohta	261
1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluse liikide puhul	262
1.6. Keskkonnaohu hindamine	262
2. Moodul 2: kokkuvõtted	262
2.1. Ammendav sisukord	263
2.2. Sissejuhatus	263
2.3. Ülevaade kvaliteedist	263
2.4. Mittekliiniline ülevaade	263
2.5. Kliiniline ülevaade	263
2.6. Mittekliiniline kokkuvõtte	264
2.7. Kliiniline kokkuvõtte.....	264
3. Moodul 3: Keemia-, farmaatsia- või bioloogialane teave keemilisi ja/või bioloogilisi toimeaineid sisaldavate ainete kohta	264
3.1. Vorm ja esitus	264
3.2. Sisul põhprintsipiibid ja -nõuded	267
3.2.1. Toimeaine(d)	268

3.2.1.1.	Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta	268
3.2.1.2.	Toimeaine(te) tootmise protsess	269
3.2.1.3.	Toimeaine(te) iseloomustus	270
3.2.1.4.	Toimeaine(te) kontroll	270
3.2.1.5.	Etaalonid või etalonained	270
3.2.1.6.	Toimeaine pakend ja sulgemine	270
3.2.1.7.	Toimeaine(te) püsivus	270
3.2.2.	Valmisravim	270
3.2.2.1.	Valmisravimi kirjeldus ja koostis	270
3.2.2.2.	Farmatseutiline arendus	271
3.2.2.3.	Valmisravimi tootmisprotsess	272
3.2.2.4.	Abiainete kontroll	273
3.2.2.5.	Valmisravimi kontroll	273
3.2.2.6.	Etaalonid või etalomaterjalid.....	274
3.2.2.7.	Valmisravimi pakend ja sulgemine	274
3.2.2.8.	Valmisravimi püsivus	274
4.	Moodul 4: mittekliinilised andmed	274
4.1.	Vorm ja esitus	274
4.2.	Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded	275
4.2.1.	Farmakoloogia	276
4.2.2.	Farmakokineetika	276
4.2.3.	Toksikoloogia	277
5.	Moodul 5: kliiniliste uuringute andmed	278
5.1.	Vorm ja esitus	278
5.2.	Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded	279
5.2.1.	Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed	281
5.2.2.	Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed	282
5.2.3.	Farmakokineetilised uuringud inimesel	282
5.2.4.	Farmakodünaamilised uuringud inimesel	282
5.2.5.	Efektiivsuse ja ohutuse uuringud	283
5.2.5.1.	Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed	283
5.2.5.2.	Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed	283
5.2.6.	Turustamisjärgsete kogemuste aruanded	283
5.2.7.	Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad	283

II osa: Müügiloa taotluse eritoimikud ja nõuded	284
1. Väljakujunenud meditsiiniline kasutus	284
2. Olemuselt sarnased ravimid	285
3. Eriolukordade puhul nõutav lisateave	285
4. Sarnased biopreparaadid	285
5. Kindlates kombinatsioonides kasutatavad ravimid	286
6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumentatsioon	286
7. Segatüüpi müügiloataotlused	286
III osa: Erilaadsed ravimid	287
1. Biopreparaadid	287
1.1. Vereplasmast saadud ravimid	287
1.2. Vaktsiinid	289
2. Radiofarmatseutikumid ja prekursorid	290
2.1. Radiofarmatseutikumid	290
2.2. Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks	291
3. Homöopaatilised ravimid	292
4. Taimsed ravimid	293
5. Harva kasutatavad ravimid	294
IV osa: Kõrgtehnoloogilised ravimid	295
1. Geeniteraapia ravimid (inimpäritoluga ja ksenogeensed)	295
1.1. Mitmesugused geeniteraapia tooted	295
1.2. Erinõuded seoses mooduliga 3	296
2. Somaatilise rakuteraapia ravimid (inimpäritoluga ja ksenogeensed)	297
3. Moodulitega 4 ja 5 seotud erinõuded geeniteraapia ravimitele ja somaatilise rakuteraapia ravimitele (inimpäritoluga ja ksenogeensetele)	299
3.1. Moodul 4	299
3.2. Moodul 5	299
3.2.1. Inimese farmakoloogia alased ja efektiivsusuuringud	300
3.2.2. Ohutus	300
4. Eriõied ksenotransplantatsiooni ravimite kohta	301

Sissejuhatus ja üldpõhimõtted

- (1) Artikli 8 või artikli 10 lõike 1 kohase müügiloa taotlusele lisatud andmed ja dokumendid esitatakse vastavalt käesolevas lisas sätestatud nõuetele ning järgivad komisjoni poolt Euroopa Ühenduse ravimieskirjade 2.B köites ("Teadanne inimtervishoius kasutatavate ravimite müügiloa taotlejatele. Toimiku esitus ja sisu. Ühine tehniline dokument (CTD)") avaldatud juhiseid.
- (2) Andmed ja dokumendid esitatakse viie moodulina. Moodulis 1 antakse Euroopa Ühenduses nõutavad haldusandmed; moodul 2 sisaldab teavet kvaliteedi kohta, kliiniliste ja mittekliiniliste uuringute kokkuvõtteid; moodul 3 annab keemia-, farmakoloogia- ja bioloogiaalast teavet; moodul 4 esitab mittekliinilised uuringud ja moodul 5 kliiniliste uuringute aruanded. Need esitusnõuded on ühised kõigis ICH ⁽¹⁾ piirkondades (Euroopa Ühenduses, Ameerika Ühendriikides, Jaapanis). Nimetatud viis moodulit esitakse rangelt kehtiva vormi, sisu ja eespool viidatud köite 2 B osas ("Teadanne taotlejatele") üksikasjalikult kirjeldatud nummerdamissüsteemi järgi.
- (3) Euroopa Ühenduse ühise tehnilise dokumendi esitusnõudeid kohaldatakse iga liiki müügitaotluste suhtes, olenemata rakendatavast menetlusest (s.o tsentraliseeritud, vastastikusel tunnustamisel rajanev või siseriiklik) ja sellest, kas seda rakendatakse täielikult või lühendatud kujul. Neid kohaldatakse ka kõigi tooteliikide suhtes, mis sisaldavad uusi keemilisi ühendeid (NCE), radiofarmatseutikume, vereplasmaaadusi, vaktsiine, taimseid ravimeid jne.
- (4) Müügiloa taotluse toimikut koostades juhivad taotlejad ka Ravimpreparaatide komitee vastu võetud ja Euroopa Ravimhindamisemeti (EMA) avaldatud inimtervishoius kasutatavate ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest, samuti teistest ühenduse farmaatsiaalastest suunistest, mis komisjon on avaldanud Euroopa Ühenduse ravimieskirjade eri köidetes.
- (5) Kvaliteeti (keemiline, farmatseutiline ja bioloogiline) käsitleva toimikuosa puhul tuleb kasutada kõiki monograafiaid, kaasa arvatud üldmonograafiaid ja Euroopa Farmakopöa üldpeatükid.
- (6) Tootmisprotsess peab vastama komisjoni direktiivi 91/356/EMÜ (millega kehtestatakse inimestele mõeldud ravimite hea tootmistava (GMP) põhimõtted ja suunised) ⁽²⁾ nõuetele ning GMP põhimõtetele ja suunistele, mis komisjon on avaldanud "Euroopa Ühenduse ravimieskirjade" 4. köites.
- (7) Taotluses esitatakse kogu asjaomase ravimi hindamiseks vajalik teave olenemata sellest, kas see on ravimi suhtes soodne või ebasoodne. Asjakohased üksikasjad esitatakse eelkõige ravimi mittetäielike või lõpetamata farmakoloogilis-toksikoloogiliste kliiniliste katsetuste või uuringute kohta ja/või taotlusega hõlmatava ravinäidustuste puutuvate lõpetatud uuringute kohta.
- (8) Kõik Euroopa Ühenduses läbiviidud kliinilised katsetused peavad vastama Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes) ⁽³⁾ nõuetele. Et Euroopa Ühenduses kasutamiseks mõeldud ravimite Euroopa Ühenduses tehtud kliinilisi uuringuid saaks taotluse hindamisel arvesse võtta, tuleb need kavandada, läbi viia ja neist aru anda vastavalt asjakohastele headele kliinilistele tavadele ja eetilistele põhimõtetele, juhindudes direktiivi 2001/20/EÜ sätetega samaväärsetest printsiipidest. Uuringud viiakse läbi näiteks kooskõlas Helsingi deklaratsioonis sätestatud eetiliste põhimõtetega.

- (9) Mittekliinilised (farmakoloogilis-toksikoloogilised) katsetused viiakse läbi vastavalt nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ (heade laboratooriumitavade põhimõtete kohaldamist ja nende keemiliste ainete testimise ajal kasutamise kontrolli käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta) (*) ja 88/320/EMÜ (heade laboritavade inspekteerimise ja kontrollimise kohta) (**) sätestatud häid laboritavasid käsitlevatele põhimõtetele.
- (10) Liikmesriigid tagavad samuti, et kõik loomkatsed viiakse läbi kooskõlas nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiiviga 86/609/EMÜ katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigusnormide ühtlustamise kohta.
- (11) Et aidata kaasa kasulikkuse/ohtlikkuse hindamisele, esitatakse pädevale asutusele igasugune esialgses taotluses märkimata uus teave ning ravimijärelevalve teel saadud teave. Pärast müügiloo andmist esitatakse pädevale asutusele komisjoni määruste (EÜ) nr 1084/2003 (*) ja (EÜ) nr 1085/2003 (**) nõuete kohaselt, või vajaduse korral siseriiklike sätete ning komisjoni avaldatud "Euroopa Ühenduse ravimieskirjade" 9. köite nõuete kohaselt igasugused muutused toimiku andmetes.

Lisa on jaotatud neljaks osaks:

- I osa kirjeldab taotluse vorminõudeid, toote omaduste kokkuvõtet, märgistuse, infolehe ja esituse nõudeid standarditud taotluse puhul (moodulid 1–5).
- II osa näeb ette erandi "Eritaotlused", s.o väljakujunenud meditsiinilise kasutuse, sarnaste toodete, kindlaks kujunenud ravimikombinatsioonide, sarnaste biopreparaatide, eriliste asjaolude või segatüüpi taotluse puhuks (osaliselt bibliograafial ning osaliselt tegelikel uuringutel põhinevad).
- III osa käsitleb eritaotluste nõudeid biopreparaatide puhul (plasma põhitoimik; vaktsiiniantigeeni põhitoimik), radiofarmatseutikumide, homöopaatiliste ravimite, taimsete ravimite ja harvakasutatavate ravimite puhul.
- IV osa pealkirjaga "Kõrgtehnoloogilised ravimid" käsitleb erinõudeid geeniteraapia ravimite korral (milles kasutatakse autoloogseid või allogeenseid inimgeene või ksenogeenset süsteemi), loomse või inimpäritoluga rakuteraapia ravimite ning ksenogeense transplantatsiooni ravimite korral.

I OSA

STANDARDITUD NÕUDED MÜÜGILOA TAOTLEMISEKS

1. MOODUL 1: HALDUSTEAVE

1.1. Sisukord

Esitatakse müügiloo taotlemise toimiku moodulite 1–5 ammendav sisukord.

1.2. Taotluse vorm

Taotluse objektiks oleva ravimi kohta märgitakse selle nimetus ja toimeaine või -ainete nimetus või nimetused, ravimvorm, manustamisviis, toimeainekogus ja lõplik esitusviis, k.a pakendid.

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri tootmisetappide toimumiskohad (sh valmistootete ja toimeainete(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

Taotleja märgib, millist liiki taotlusega on tegemist ja millised näidised on sellele lisatud.

Haldusandmetele lisatakse artiklis 40 määratletud tootmisloa koopia, loa andnud riikide loetelu, liikmesriikide poolt heakskiidetud kokkuvõtete koopiad ravimite omaduste kohta vastavalt artiklile 11 ja nende riikide loetelu, kellele taotlus on esitatud.

Nagu osutatud taotluse vormis, peab taotleja märkima muu hulgas üksikasjad taotluse objektiks oleva ravimi kohta, taotluse õigusliku aluse, müügiloa ja tootmisettevõtte soovitava omaniku, harvakasutatavate ravimite staatusega seotud teabe, teadusliku hinnangu ja pediatrilise arenduskava.

1.3. Kokkuvõtte ravimi omaduste, märgistuse ja infolehe sisu kohta.

1.3.1. Ravimi omaduste kokkuvõtte

Taotleja esitab artikli 11 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

1.3.2. Märgistus ja infoleht

Esitatakse ettepanek sise- ja välispakendi märgistuse ja infolehe sisu kohta. Need peavad olema kooskõlas kohustuslike elementide loeteluga, mis on toodud inimtervishoius kasutatavate ravimite märgistust (artikkel 63) ja infolehti (artikkel 59) käsitlevas V jaotises.

1.3.3. Maketid ja näidised

Peale selle esitab taotleja asjaomase ravimi sise- ja välispakendi näidised või maketid, märgistuse ja infolehed.

1.3.4. Liikmesriikides juba heaks kiidetud kokkuvõtted ravimite omaduste kohta.

Koos taotluse juurde kuuluva haldusteabega esitab taotleja artiklite 11 ja 21 kohased koopiad kõigist ravimi omaduste kokkuvõtetest, mis on liikmesriikide poolt heaks kiidetud, ning loetelu riikidest, kus taotlus on sisse antud.

1.4. Teave ekspertide kohta

Vastavalt artikli 12 lõikele 2 peavad eksperdid esitama üksikasjalikud aruanded oma tähelepanekutest dokumentide kohta ning müügiloa taotluse, eriti moodulitesse 3, 4 ja 5 (vastavalt keemia-, farmaatsia- ja bioloogialane dokumentatsioon, mittekliiniliste uuringute dokumentatsioon ning kliiniliste uuringute dokumentatsioon) kuuluvate andmete kohta. Ekspertide aruanne sisaldab kriitilist hinnangut ravimi kvaliteedi ning loomade ja inimestega tehtud uuringute kohta ning kõiki hindamisega seotud asjakohaseid andmeid.

Need nõuded täidetakse kvaliteeti käsitleva, mittekliinilise (andmed loomadega tehtud katsetest) ja kliinilise ülevaate esitamisega, mis paigutatakse müügiloa taotluse toimiku moodulisse 2. Moodulis 1 esitatakse ekspertide allkirjadega deklaratsioon koos lühikese ülevaatega nende hariduskäigust, praktilisest ettevalmistusest ja kogemustest. Ekspertidel peab olema sobiv tehniline või kutsealane kvalifikatsioon. Tehakse teatavaks eksperdi ja taotleja kutsealane seotus.

1.5. Erinõuded mitmesuguste taotluse liikide puhul.

Erinõudeid mitmesugustele taotluse liikidele käsitletakse käesoleva lisa II osas.

1.6. Keskkonnaohu hindamine

Vajadusel sisaldavad müügiloa taotlused ohuhindamist, mis annab ülevaate ravimi kasutamise ja kõrvaldamisega seotud ohtudest keskkonnale ning sisaldab ettepanekut asjakohase märgistuse kohta. Antakse ülevaade GMOsid (geneetiliselt muundatud organisme) sisaldavate või neist koosnevate ravimite (muundatud organismide tahtliku keskkonda viimist käsitleva ning nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistava Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiivi 2001/18/EÜ⁽⁸⁾ artikli 2 tähenduses) keskkonda viimisega seotud ohtudest.

Keskkonnaohtlikkusega seotud teave paigutatakse mooduli 1 juurde liite kujul.

See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ sätete kohaselt, võttes arvesse kõiki komisjoni poolt seoses nimetatud direktiivi rakendamisega avaldatud suunisdokumente.

Teave sisaldab:

- sissejuhatust,
- koopiat igast pädeva ametiasutuse väljastatud kirjalikust loast või lubadest geneetiliselt muudetud organismide tahtlikuks keskkonda viimiseks katse- või arenduseesmärgil, nagu on sätestatud direktiivi 2001/18/EÜ B osas,
- direktiivi 2001/18/EÜ II–IV lisas nõutud teavet, kaasa arvatud avastamis- ja identifitseerimismeetodid ning GMO kordumatu kood, lisaks igasugune keskkonnaohu hindamiseks vajalik täiendav teave GMO või asjaomase toote kohta,
- keskkonnaohu hindamise aruannet, mis on koostatud direktiivi 2001/18/EÜ III ja IV lisas kindlaksmääratud teabe põhjal ja kooskõlas direktiivi 2001/18/EÜ II lisaga,
- eespool nimetatud teabest ja keskkonnaohu hindamisest olenevalt järeldusi, milles esitatakse asjakohane riskijuhtimise strateegia, mis GMOst ja kõnesolevast tootest lähtudes vajadusel hõlmavad müügijärgse järelevalve kava ning mis tahes konkreetsete üksikasjade kindlakstegemist, mis peavad olema esitatud kokkuvõttes toote omaduste, märgistuse ja infolehe kohta,
- asjakohaseid meetmeid avalikkuse teavitamiseks.

Lisatakse koostaja allkiri ja koostamise kuupäev, teave koostaja hariduskäigu, praktilise väljaõppe ja töökogemuste kohta ning koostaja ja taotleja seotuse kohta.

2. MOODUL 2: KOKKUVÕTTED

Selle mooduli eesmärk on kokku võtta müügiloa taotluse toimiku moodulites 3, 4 ja 5 sisalduvad keemia-, farmaatsia- ja bioloogialased andmed, mittekliinilised andmed ja kliinilised andmed ning esitada käesoleva direktiivi artiklis 12 kirjeldatud aruanded/ülevaated.

Tuuakse välja kriitilised seisukohad koos analüüsidega. Esitatakse tabelitega täiendatud faktikokkuvõtted. Neis aruannetes antakse ristviited tabelitele või moodulis 3 (keemia-, farmaatsia- ja bioloogialased andmed), moodulis 4 (mittekliinilised andmed) ja moodulis 5 (kliinilised andmed) esitatud põhilistele dokumentidele.

Moodulis 2 sisalduv teave esitatakse vastavalt "Teadaande taotlejatele" köites 2 antud vormi, sisu ja nummerdamist kirjeldavatele juhistele. Ülevaated ja kokkuvõtted peavad vastama alljärgnevalt sätestatud peamistele põhimõtetele ja nõuetele.

2.1. **Ammendav sisukord**

Moodul 2 sisaldab moodulites 2–5 esitatud teaduslase dokumentatsiooni sisukorda.

2.2. **Sissejuhatus**

Esitatakse teave taotluse objektiks oleva ravimi farmakoloogilise rühma, toimemehhanismi ja kavandatava kliinilise kasutuse kohta.

2.3. **Ülevaade kvaliteedist**

Kvaliteediülevaates esitatakse ülevaatlikult keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaste andmetega seotud teave.

Tõstetakse esile kvaliteediga seotud olulisi kriitilisi näitajaid ja küsimusi, antakse põhjendused juhtumitele, mil pole järgitud asjakohaseid suuniseid. See dokument järgib mooduli 3 teemat ja toob välja vastavad üksikasjalikud andmed.

2.4. **Mittekliiniline ülevaade**

Nõutav on ravimi loomkatsete ja *in vitro* katsetuste terviklik ja kriitiline hindamine. Arutletakse katsetuste strateegia üle, esitatakse selle põhjendused ja asjakohastest suunistest kõrvalekaldumise põhjused.

Välja arvatud biopreparaatide puhul, esitatakse hinnang lisandite ja laguproduktide sisalduse kohta ning prognoositakse nende võimalikku farmakoloogilist ja toksikoloogilist mõju. Kajastatakse mittekliinilistes katsetes kasutatud ühendi ning turustatava toote vaheliste farmakodünaamika, keemilise vormi ja lisanditesisalduse erinevuste võimalikke tagajärgi.

Biopreparaatide puhul hinnatakse mittekliinilistes uuringutes ja kliinilistes uuringutes kasutatud materjali ning turustatava toote võrreldavust.

Uued abiained peavad läbima ohutuse erihindamise.

Määratletakse ravimi mittekliinilistes katsetustes tõestatud omadused ja arutletakse ohutusvalaste tähelepanekute tagajärgede üle kavandatava kasutusviisi puhul inimestel.

2.5. **Kliiniline ülevaade**

Kliiniline ülevaade peab andma kliinilises kokkuvõttes ja moodulis 5 sisalduvate kliiniliste andmete kriitilise analüüsi. Esitatakse lähenemisviisi ravimi kliinilisele arendusele, kaasa arvatud uuringute kavandamine, nendega seotud otsustused ning nende läbiviimise käik.

Esitatakse lühike ülevaade kliinilistest tähelepanekutest, sealhulgas tähtsad kitsendused ning kliinilistel uuringutel põhinev kasulikkuse ja ohtude hinnang. Tõlgendatakse viisi, kuidas efektiivsuse ja ohutuse alased tähelepanekud toetavad kavandatavaid annuseid ja kasutusnäidustusi ning hinnatakse, kuidas toote omaduste kokkuvõte ja muud käsitusviisid aitavad kasulikkust optimeerida.

Seletatakse arenduses käsitletud efektiivsuse või ohutuse küsimusi ja lahendamata probleeme.

2.6. Mittekliiniline kokkuvõte

Esitatakse loomadel ja *in vitro* läbi viidud farmakoloogiliste, farmakokineetiliste ja toksikoloogiliste uuringute tulemused ning kirjalikud tabelite vormis kokkuvõtted järgmises järjestuses:

- Sissejuhatus
- Kirjalik farmakoloogiline kokkuvõte
- Farmakoloogiline kokkuvõte tabeli kujul
- Kirjalik farmakokineetiline kokkuvõte
- Farmakokineetiline kokkuvõte tabeli kujul
- Kirjalik toksikoloogiline kokkuvõte
- Toksikoloogiline kokkuvõte tabeli kujul

2.7. Kliiniline kokkuvõte

Esitatakse üksikasjalik faktiline kokkuvõte moodulis 5 sisalduvast kliinilisest teabest ravimi kohta. See hõlmab kõigi biofarmatseutiliste, kliinilise farmakoloogia alaste ning kliinilise efektiivsuse ja ohutuse alaste uuringute tulemusi. Tuleb anda ülevaade igast üksikuuringust.

Kokkuvõtlik kliiniline teave esitatakse järgmises järjestuses:

- Kokkuvõte biofarmaatsia alastest uuringutest ja nendega seotud analüüsimeetoditest
- Kokkuvõte kliinilis-farmakoloogilistest uuringutest
- Kokkuvõte kliinilise tõhususe kohta
- Kokkuvõte kliinilise ohutuse kohta
- Ülevaated üksikuuringutest

3. MOODUL 3: KEEMIA-, FARMAATSIA- JA BIOLOOGIAALANE TEAVE KEEMILISI JA/VÕI BIOLOOGILISI TOIMEAINEID SISALDAVATE AINETE KOHTA

3.1. Vorm ja esitus

Mooduli 3 üldine plaan on järgmine:

- Sisukord
- Andmekorpus
 - *Toimeaine*
 - Üldine teave
 - Nimetused
 - Struktuur
 - Üldomadused
 - Tootmine
 - Tootja(d)
 - Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus
 - Materjalide kontroll

- Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll
- Protsessi valideerimine ja/või hindamine
- Tootmisprotsessi arendus
- Iseloomustus
- Struktuuri ja muude omaduste selgitused
- Lisandid
- Toimeaine kontroll
- Spetsifikaat
- Analüüsi käik
- Analüüsivõtete valideerimine
- Partiide kaupa tehtavad analüüsid
- Spetsifikaadi põhjendus
- Etalonid või etalonained
- Pakendite sulgemise süsteem
- Püsivus
- Kokkuvõtte püsivuse kohta ja järeldused
- Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus
- Andmed püsivuse kohta
- *Valmisravim*
- Ravimi kirjeldus ja koostis
- Farmatseutiline arendus
- Ravimi koostisosad
 - Toimeaine
 - Abiained
- Ravim
 - Koostise arendus
 - Üledoosid
 - Füüsikalise-keemilised ja bioloogilised omadused
- Tootmisprotsessi arendus
- Pakendite sulgemise süsteem
- Mikrobioloogilised täiendid
- Vastavus

Tootmine

- Tootja(d)
- Partii koostis
- Tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjeldus
- Kriitiliste järkude ja vahesaaduste kontroll
- Protsessi valideerimine ja/või hindamine

Abiainete kontroll

- Spetsifikaadid
- Analüüsi käik
- Analüüsivõtete valideerimine
- Spetsifikaatide põhjendus
- Inim- või loomse päritoluga abiained
- Uued abiained

Valmisravimi kontroll

- Spetsifikaadid
- Analüüsi käik
- Analüüsivõtete valideerimine
- Partiide kaupa tehtavad analüüsid
- Lisandite iseloomustus
- Spetsifikaatide põhjendus

Etalonid või etalonained**Pakendite sulgemise süsteem****Püsivus**

- Kokkuvõtte püsivuse kohta ja järeldused
- Loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus
- Andmed püsivuse kohta

— Liited

- Rajatised ja sisseseade (üksnes biopreparaatide puhul)
- Juhuslike lisandite ohutuse hinnang
- Abiained

— Täiendav Euroopa Ühenduse teave

- Ravimi tootmisprotsessi valideerimise skeem
- Meditsiiniseadmed
- Vastavussertifikaadid

- Ravimid, mis sisaldavad või mille tootmisel kasutatakse loomse ja/või inim päritoluga materjale (TSE menetlus)
- Viited kirjandusele

3.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

- (1) Esitavad keemia-, farmaatsia- ja bioloogialased andmed peavad sisaldama nii toimeaine kui valmisravimi osas kogu asjakohast teavet järgmiste punktide kohta: arendus, tootmisprotsess, iseloomustus ja omadused, kvaliteedikontrolli toimingud ja nõuded, püsivus ning koostise kirjeldus ja valmisravimi esitus.
- (2) Teave esitatakse kahes peamises jaos, millest üks käsitleb vastavalt toimeainet või toimeaineid ja teine valmisravimit.
- (3) Käesolevas moodulis antakse lisaks üksikasjalik teave toimeaine(te) tootmiseks kasutava(te) lähte- ja toorainete kohta ja valmistootes sisalduvate abiainetete kohta.
- (4) Kõiki toimeaine ja valmisravimi kontrollimise võtteid ja meetodeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et pädeva asutuse taotlusel oleks võimalik nende kordamise teel teha kontrollkatseid. Kõik katsemenetlused peavad vastama oma aja teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemele ning olema valideeritud; esitatakse valideerimisuuringute tulemused. Kui kasutatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud katsemenetlusi, asendatakse need kirjeldused asjakohaste ja üksikasjalike viidetega monograafiatele ja üldpeatükkidele.
- (5) Euroopa farmakopöa monograafiad kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete, preparaatide ja ravimvormide suhtes. Teiste ainete puhul võib iga liikmesriik nõuda oma riikliku farmakopöa kasutamist.

Kuid juhul, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas kirjeldatud lähteaine on toodetud viisil, mis võib jätta lisandeid, mida ei ole farmakopöa monograafia alusel kontrollitud, tuleb teatavaks teha kõnealused lisandid ning nende suurimad lubatud piirmõrvid ning esitada sobiva katsemenetluse kirjeldus. Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon osutub aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloo omanikult asjakohasemaid spetsifikatsioone. Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügiloo omanik esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed oletatava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

Euroopa farmakopöas kirjeldatud analüüsimenetluste kasutamisel asendatakse see kirjeldus igas asjakohases jaos asjaomase üksikasjaliku viitega monograafia(te)le ja üldpeatükile.

- (6) Juhul, kui lähteainet, toorainet, toimeainet või abiainet või -aineid ei ole kirjeldatud Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine. Sellisel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate analüüsimenetluste valideerimine ning tõlge.
- (7) Kui toimeaine ja/või lähte- ja tooraine või abiaine(d) esinevad mõnes Euroopa farmakopöa monograafias, võib taotleja taotleda vastavussertifikaati, mis, juhul kui selle on välja andnud Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraat, esitatakse käesoleva mooduli asjakohases jaos. Need Euroopa farmakopöa monograafiale vastavuse sertifikaadid võivad asendada vastava jao käesolevas moodulis kirjeldatud andmeid. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tootmisprotsessi ei ole muudetud pärast vastavussertifikaadi saamist Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt.

- (8) Täpselt määratletud toimeaine korral võib toimeaine tootja või taotleja esitada:
- i) tootmisprotsessi üksikasjaliku kirjelduse;
 - ii) kvaliteedikontrolli tootmise ajal; ja
 - iii) protsessi valideerimise,
- mille toimeaine tootja annab eraldi dokumendina toimeaine põhitoimiku kujul vahetult pädevale asutustele.
- Sel juhul esitab tootja taotlejale siiski kõik andmed, mida taotleja võib vajada ravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellist muutmistaotlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele; need dokumendid ja andmed edastatakse ka taotlejale, kui need puudutavad toimeaine põhitoimiku avatud osa.
- (9) Loomade spongioosse entsefalopaatia edasikandumise vältimise erimeetmed (mäletsejalistelt saadud materjalide puhul): taotleja peab igas tootmisprotsessi järgus tõendama kasutatavate materjalide vastavust "Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks" ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu Teatajas. Vastavust nimetatud juhistele saab tõendada üksnes Euroopa Ravimikvaliteedi Direktoraadi välja antud asjakohasele monograafiaile vastavuse sertifikaadiga või siis vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.
- (10) Esitatakse võimalikest juhuslikest lisanditest (viiruslikest või mitteviiruslikest) tuleneva ohu hindamist käsitlev teave, mis on sätestatud asjakohastes juhistes või Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias ja üldpeatükis.
- (11) Kirjeldatakse asjakohase üksikasjalikkusega mis tahes eriseadeldisi ja sisseadeti, mida võidakse kasutada mõnes ravimi tootmisprotsessi järgus või kontrolltoimingute käigus.
- (12) Vajadusel ja vastava nõude olemasolul esitatakse ühenduse meditsiiniseadmeid käsitlevate õigusaktidega nõutud Euroopa Ühenduse märgistus.
- Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele:

3.2.1. Toimeaine(d)

3.2.1.1. Üldine teave ning teave lähte- ja toormaterjalide kohta

- a) Esitatakse teave toimeaine nimetuste kohta, kaasa arvatud soovituslik rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN), nimetus Euroopa farmakopöas ning vajadusel keemilised nimetused.

Samuti esitatakse struktuurivalem, sealhulgas nii suhteline kui absoluutne stereokeemiline valem, molekulivalem ja suhteline molekulmass. Biopreparaatide puhul tuleb vajadusel esitada aminohapete järjestuse skeem ja suhteline molekulmass.

Esitatakse loetelu toimeaine füüsikalise-keemilistest ja muudest asjakohastest omadustest, biopreparaatide puhul kaasa arvatud bioloogiline aktiivsus.

- b) Käesolevas lisas kasutatud mõiste *lähtematerjalid* tähistab kõiki materjale, millest toodetakse või ekstraheeritakse toimeainet.

Biopreparaatide puhul tähistab *lähtematerjal* mis tahes bioloogilise päritoluga materjali, näiteks mikroorganisme, taimseid või loomseid kudesid või organeid, inim- või loomse päritoluga rakke või vedelikke (kaasa arvatud veri ja vereplasma) ja biotehnoloogilisi rakustruktuure (rekombinantid või mitterekombinantid) rakusubstraadid, kaasa arvatud tüvirakud).

Biopreparaat on toode, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline aine on aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid tootmisprotsessi ja selle kontrolliga. Biopreparaatideks loetakse järgmisi tooteid: immunoloogilised ravimid ning inimese verest ja inimese vereplasmast saadud ravimid vastavalt artikli 1 lõigete 4 ja 10 määratlustele; ravimid, mis kuuluvad määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osa reguleerimisalasse; kõrgtehnoloogilised ravimid käesoleva lisa IV osa määratluses.

Mis tahes muid toimeaine(te) valmistamiseks või ekstraheerimiseks kasutatavad aineid, millest toimeainet otseselt ei eraldata, näiteks reaktiive, kasvusubstraate, vasikalooote seerumit, lisaaineid, kromatograafias kasutatavaid puhvreid jne loetakse toormaterjalideks.

3.2.1.2. Toimeaine(te) tootmise protsess

- a) Toimeaine tootmise protsessi kirjeldus annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine tootmisega. Et tootmisprotsessi ja selle kontrolli piisavalt kirjeldada, tuleb esitada ameti avaldatud juhistes sätestatud asjakohane teave.
- b) Loetletakse kõik toimeaine(te) tootmiseks vajalikud materjalid, näidates millises tootmisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrolli kohta. Esitatakse teave, mis tõendab materjalide vastavust nende kavandatud kasutusviisi kohastele standarditele.

Loetletakse toormaterjalid ning dokumenteeritakse andmed nende kvaliteedi ja kontrollimise kohta.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad ning kõik toomise ja katsetamisega seotud kavandatavad tootmiskohad ja -rajatised.

- c) Biopreparaatide puhul kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

Lähtematerjalide päritolu ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse.

Seoses loomade spongioosete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peavad taotlejad tõestama, et toimeaine vastab "Juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks" ning selle ajakohastatud variantidele, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsivad muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

Külvimaterjale, rakupanku, seerumi- ja plasmasegusid ning muid bioloogilise päritoluga aineid ja võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse juhuslike lisandite suhtes.

Kui potentsiaalsete haigusetehtajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida seejärel tuleb kinnitada.

Võimaluse korral põhineb vaktsiini tootmine külvipartiide süsteemil ja loodud rakupankadel. Bakteri- ja viirusevaktsiinide puhul on vaja nakkusetekitaja omadused külvides tõestada. Lisaks sellele on elusvaktsiinide puhul vaja külvides tõestada omaduste nõrgenemise püsivus; kui see ei ole piisav, esitatakse ka tõendusmaterjal nõrgenemise kohta tootmisjärgus.

Inimverest või inimese vereplasmast saadud ravimite puhul kirjeldatakse lähtematerjali päritolu ja kriteeriume ning kogumis-, transportimis- ja säilitamismenetlusi ja dokumenteeritakse need.

Kirjeldatakse tootmisrajatise ja -sisseseadet.

- d) Vajadusel esitatakse igas kriitilises järgus tehtud kontrollkatsed ja heakskiitmiskriteeriumid, teave kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning tootmisprotsessi valideerimise ja/või hindamise uuringud.
- e) Kui potentsiaalsete nakkusetekitajate juhuslik sisaldus on vältimatu, kasutatakse vastavat ainet ainult sel juhul, kui täiendava töötlemisega tagatakse nende kõrvaldamine ja/või inaktiveerimine, mida on vaja kinnitada viirusohutuse hindamist käsitlevas jaos.
- f) Esitatakse toimeaine tootmisprotsessis ja/või tootmispaigas arenduse käigus tehtud muudatuste kirjeldused.

3.2.1.3. Toimeaine(te) iseloomustus

Esitatakse toimeaine struktuuri ja muid omadusi selgitavad andmed.

Esitatakse mis tahes füüsikalise-keemilise ja/või immunokeemilise ja/või bioloogilise meetodite põhinevate toimeainete struktuuri kinnitus ning teave lisandite kohta.

3.2.1.4. Toimeaine(te) kontroll

Esitatakse üksikasjalik teave toimeainete tavapäraseks kontrollimiseks kasutatavate spetsifikatsioonide, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta ning spetsifikatsioonide valiku põhjendus.

Esitatakse arenduse käigus toodetud üksikpartiide kontrolli tulemused.

3.2.1.5. Etalonid või etalonained

Märgitakse etalonpreparaadid või standardid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult. Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonmaterjale.

3.2.1.6. Toimeaine pakend ja sulgemine

Esitatakse toimeaine pakendi ja sulgemissüsteemi(de) kirjeldus ja nende spetsifikatsioonid.

3.2.1.7. Toimeaine(te) püsivus

- a) Võetakse kokku läbiviidud uuringud, kasutatud protokollid ja uuringute tulemused.
- b) Asjakohases vormis tuuakse ära püsivusalaste uuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks kasutatud analüüsivõtete kohta ja nende võtete valideerimise kohta.
- c) Esitatakse loa andmise järgse püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

3.2.2. Valmisravim

3.2.2.1. Valmisravimi kirjeldus ja koostis

Esitatakse valmisravimi kirjeldus ja selle koostis. See teave peab sisaldama ravimvormi ja koostise kirjeldust koos valmisravimi kõigi koostisosade loeteluga, nende sisaldusega ühes ühikus ja igaühe funktsiooniga järgmiste ainete puhul:

- toimeaine(d),
- abiainetekomponendid, olenemata nende olemusest ja kasutatud kogusest, k.a värvained, säilitusained, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid, aromaatained jne,

- neelamiseks või muul viisil patsiendile manustamiseks mõeldud ravimite kattekomponendid, nt kapslid, želatiinkapslid, rektaalselt manustatavad kapslid, kaetud tabletid, kilekattega tabletid jne,
- kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamise- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

Olenemata artikli 8 lõike 3 punkti c sätete kohaldamisest, on ravimikomponentide kirjeldamisel kasutatavad tavamõisted järgmised:

- Euroopa farmakopöasse või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud ainete puhul: kõnealuse monograafia põhinitetus koos viitega asjaomasele farmakopöale,
- muude ainete puhul Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN) või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta aineid kirjeldatakse seletuse kaudu, kuidas ja millest need valmistati, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,
- värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu 12. detsembri 1977. aasta direktiivile 78/25/EMÜ ravimites lubatud värvaineid käsitlevate liikmesriikide eeskirjade ühtlustamise kohta (?) ja/või Euroopa Parlamendi ja nõukogu 30. juuni 1994. aasta direktiivile 94/36/EÜ toiduainetes kasutatavate värvainete kohta. ⁽¹⁰⁾

Ravimite toimeainete kvantitatiivsete andmete esitamisel on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja täpsustada selle massi või bioloogilise aktiivsuse ühikute arvu kas iga toimeaine doosiühiku või massi- või mahuühiku kohta.

Ühendites või derivaatides esinevate toimeainete puhul märgitakse kogus üldmassina ja vajaduse korral molekuli aktiivosa või -osade massina.

Ravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, esitatakse toimeaine kvantitatiivsed andmed süstemaatiliselt molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud ravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa molekulaarselt määratleda. Kui Maailma Tervishoiuorganisatsioon on määranud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav.

3.2.2.2. Farmatseutiline arendus

See peatükk on pühendatud arendusalastele uuringutele, mida tehakse annustamise, tootmisprotsessi, koostise, pakendite sulgemise süsteemi, mikrobioloogiliste täienduste ja kasutamisuuhendi kooskõlla viimiseks müügiloo taotluse toimikus märgitud kavatsetava kasutusviisiga.

Peatükis kirjeldatavad uuringud erinevad spetsifikatsioonide järgi tehtavatest kontrollkatsetest. Osutatakse ja kirjeldatakse koostise ja töötlemisvõtete kriitilisi näitajaid, mis võivad mõjutada partii reprodutseeritavust, ravimi efektiivsust ja kvaliteeti. Vajadusel viidatakse toetavatele lisaandmetele müügiloo taotluse mooduli 4 (Mittekliiniliste uuringute andmed) ja mooduli 5 (Kliiniliste uuringute andmed) asjakohastes peatükkides.

- a) Dokumenteeritakse toimeaine sobivus abiainetega ning tähtsamad füüsilis-keemilised näitajad, mis võivad mõjutada valmisravimi efektiivsust või kombineeritud ravimi eri toimeainete omavahelist kokkusobivust.
- b) Põhjendatakse abiainete valikut, eriti igähe otstarbe ja kontsentratsiooni seisukohast.
- c) Kirjeldatakse valmistoote arendust, arvestades kavandatavat manustamis- ja kasutamisiisi.
- d) Põhjendatakse muudatusi ettenähtud kontsentratsioonis.
- e) Kui tegemist on füüsilis-keemiliste ja bioloogiliste omadustega, osutatakse igale valmistoote efektiivsust mõjutavale näitajale ning dokumenteeritakse need.
- f) Kajastatakse tootmisprotsessi valikut ja optimeerimist ning erinevusi põhiliste kliiniliseks katsetamiseks mõeldud partiide tootmises kasutatud protsessi ja kavandatava valmisravimi tootmisprotsessi vahel.
- g) Dokumentaalselt kajastatakse valmistoote ladustamiseks, veoks ja kasutamiseks mõeldud pakendamise ja pakendite sulgemise süsteeme. Võib osutada vajalikuks käsitleda pakendi ja ravimi vahelist võimalikku vastasmõju.
- h) Ravimvormi mikrobioloogilised lisandid steriilse ja mittesteriilse toote korral peavad olema kooskõlas Euroopa farmakopöa ettekirjutustega ja nende kohaselt kirjeldatud.
- i) Märkimiseks vajaliku toetava lisateabe andmisel tuleb dokumenteerida valmistoote sobivus lahjendusvedelikega või doseerimisvahenditega.

3.2.2.3. Valmisravimi tootmisprotsess

- a) Artikli 8 lõike 3 punkti d kohasele müügiiloatootlusele lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks peab kirjeldus sisaldama vähemalt järgmist:

- valmistamise eri etapid, kaasa arvatud kontrollimisvõtted ja heakskiitmise kriteeriumid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides ebasoovitavaid muutusi,
- pideva tootmise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,
- eksperimentaaluuritud valmistamisprotsessi valideerimiseks, kui kasutatakse ebastandardset valmistamisviisi või kui see on ravimi seisukohast äärmiselt oluline,
- steriilsete ravimite puhul kasutatud steriliseerimisprotsesside ja/või aseptiliste meetodite üksikasjad,
- partiide koostamise üksikasjalik skeem.

Esitatakse iga tootja nimi, aadress ja amet, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ning iga tootmise ja katsetamisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

- b) Lisatakse andmed tootmisprotsessi vaheetappidel tootmisprotsessi muutumatuse tagamiseks tehtavate kontrollkatsete kohta.

Sellised katsed on olulised selleks, et kontrollida ravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku rakendada lõpptoote kontrollimisel sellist analüüsimeetodit, mis ei näe ette kõikide toimeainete kontrolli (või kõikide selliste abiainekomponentide kontrolli, millele kehtivad samasugused nõuded kui toimeainetele).

Sama kehtib ka siis, kui lõppoote kvaliteedi kontroll sõltub tootmisaegsetest kontrollkatsetest, eelkõige sel juhul, kui ravimit määratletakse peamiselt valmistamismeetodi alusel.

- c) Esitatakse tootmisprotsessi kriitiliste järkude või katsete valideerimiseks kasutatavate uuringute kirjeldused ja dokumenteeritud tulemused.

3.2.2.4. Abiainete kontroll

- a) Loetletakse abiainetes tootmiseks vajalikud materjalid, näidates, millises tootmisprotsessi staadiumis iga materjali kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavetatava kasutuse aspektist asjakohastele standarditele.

Värvaine peab igal juhul vastama direktiivide 78/25/EMÜ ja/või 94/36/EÜ nõuetele. Lisaks peab värvaine vastama muudetud direktiivis 95/45/EÜ sätestatud puhtuskriteeriumidele.

- b) Iga abiaine kohta antakse üksikasjalik spetsifikatsioon ja selle põhjendus. Kirjeldatakse analüüsivõtteid ja valideeritakse need nõuetekohaselt.
- c) Erilist tähelepanu pööratakse inim- või loomse päritoluga abiainetele.

Seoses loomade spongiossete entsefalopaatiate edasikandumise vältimise erimeetmetega peab taotleja ka abiainetes osas tõendama, et ravimit toodetakse kooskõlas loomade spongiosse entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitlevate suuniste ja nende ajakohastatud variantidega, mille komisjon on avaldanud *Euroopa Liidu Teatajas*.

Nimetatud juhiste vastavust võib tõendada kas soovitatavalt Euroopa farmakopöa transmissiivset spongiosset entsefalopaatiat käsitlevale asjakohasele monograafiale vastavuse sertifikaadi esitamisega või seda vastavust kinnitavate teaduslike andmete esitamisega.

- d) Uued abiained

Abiaine(te) puhul, mida kasutatakse ravimite esimest korda või mida manustatakse uuel teel, esitatakse vastavalt eespool kirjeldatud toimeainet käsitlevale vormile kõik tootmise üksikasjad, iseloomustus, kontrollimine koos ristviidetega nii kliinilistele kui mittekliinilistele toetavatele andmetele ohutuse kohta.

Lisatakse dokument, mis sisaldab üksikasjalikku keemia-, farmaatsia- ja bioloogialast teavet. See teave peab olema vormistatud sama skeemi järgi kui toimeaine(te)le pühendatud peatükk moodulis 3.

Teave uute abiainetes kohta võib olla esitatud omaette dokumendina eelmistes lõikudes kirjeldatud vormi järel. Kui taotleja ei ole isik, kes toodab uut abiainet, tehakse nimetatud omaette dokument kättesaadavaks taotlejale, kes esitab selle pädevale asutusele.

Lisateave uue abiaine toksilisuseuuringute kohta esitatakse toimiku moodulis 4.

Kliinilised uuringud esitatakse moodulis 5.

3.2.2.5. Valmisravimi kontroll

Lõppoote kontrollimisel moodustavad ravimipartii kõik ravimvormi ühikud, mis on valmistatud ühesugusest materjali algkogusest ning on läbinud ühed ja samad tootmis- ja/või steriliseerimistoimingud, või pideva tootmisprotsessikorral kõik teatava ajavahemiku jooksul valmistatud ühikud.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeainesalduse suurim lubatud hälve valmistamise ajal olla kuni $\pm 5\%$.

Üksikasjalik teave tuleb esitada spetsifikatsioonide (levitamine ja kõlblikkusaeg) ja nende valiku kohta, analüüsimeetodite ja nende valideerimise kohta.

3.2.2.6. Etalonid või etalonmaterjalid

Identifitseeritakse etalonpreparaadid ja valmisravimi kontrollimisel kasutatavad etalonid ja kirjeldatakse neid üksikasjalikult, kui seda pole eelnevalt tehtud toimeainet käsitlevas jaos.

3.2.2.7. Valmisravimi pakend ja sulgemine

Kirjeldatakse pakendeid ja pakendite sulgemise süsteemi, kaasa arvatud kõik esmapakendite materjalid ja nende spetsifikatsioonid. Spetsifikatsioon peab sisaldama nimetust ja kirjeldust. Vajadusel lisatakse farmakopöaga hõlmamata meetodid (koos valideerimisega).

Välispakendite osas, millel puudub seos ravimiga, antakse üksnes lühikirjeldus. Ravimi seisukohast oluliste välispakendite puhul antakse lisateavet.

3.2.2.8. Valmisravimi püsivus

- a) Tehakse kokkuvõtte läbiviidud uuringuliikidest, kasutatud protokollidest ja uuringute tulemustest.
- b) Asjakohases vormis esitatakse püsivusuuringute üksikasjalikud tulemused, kaasa arvatud teave andmete saamiseks ja analüüsivõtete valideerimiseks kasutatud analüüsimeetodite kohta; vaktsiinide puhul esitatakse vajadusel ka teave kumulatiivse püsivuse kohta.
- c) Esitatakse loa andmise järgne püsivuse protokoll ja püsivuse tagamise kohustus.

4. MOODUL 4: MITTEKLIINILISED ANDMED

4.1. Vorm ja esitus

Mooduli 4 üldine plaan on järgmine:

- Sisukord
- Uuringute aruanded
 - *Farmakoloogia*
 - Esmane farmakodünaamika
 - Teisene farmakodünaamika
 - Ohutusfarmakoloogia
 - Farmakodünaamilised vastasmõjud
 - *Farmakokineetika*
 - Analüüsimeetodid ja valideerimisaruanded
 - Imendumine
 - Jaotumine
 - Ainevahetus
 - Eritumine
 - Farmakokineetilised vastastoided (mittekliinilised)
 - Muud farmakokineetika-alased uuringud

- Toksikoloogia
 - Ühekordse doosi toksiline toime
 - Kordusdoosi toksiline toime
 - Genotoksilisus
 - *In vitro*
 - *In vivo* (sealhulgas toetavad toksikokineetilised hinnangud)
 - Kantserogeensus
 - Pikaajalised uuringud
 - Keskmise- ja lühiajalised uuringud
 - Muud uuringud
 - Paljunemis- ja arenemisvõimet kahjustav toksiline toime
 - Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng
 - Embrüonaalne ja looteline areng
 - Sünnieelne ja sünnijärgne areng
 - Uuringud järglastel (noorloomadel) ja/või pärastine hindamine
 - Lokaalne taluvus
- Muud toksilisuseuuringud
 - Antigeensed omadused
 - Immunotoksilisus
 - Toimemehhanismi uuringud
 - Sõltuvus
 - Metaboliidid
 - Lisandid
 - Muu
- Viited kirjandusele

4.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

(1) Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid peavad selgitama:

- a) preparaadi võimalikku mürgisust ning selle mis tahes ohtlikku või soovimatut toksilist toimet, mis võib ilmned a inimtervishoius kasutamiseks kavandatud tingimustes; neid tuleb hinnata seoses asjaomase haigusseisundiga;
- b) preparaadi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid farmakoloogilisi omadusi seoses selle kavandatava kasutamisega inimtervishoius. Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkohaldatavad. Igal vajalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamiseks ja tulemuste hindamiseks matemaatilisi ja statistilisi menetlusi.

Lisaks sellele tuleb arstidele esitada teave preparaadi raviomaduste ja võimaliku toksilisuse kohta.

- (2) Mõnede biopreparaatide, näiteks immunoloogiliste ravimite ning inimverest või inimese vereplasmasast saadud ravimite puhul võib osutada vajalikuks käesoleva mooduli nõuete kohandamine üksiktoodetele; seetõttu põhjendab taotleja läbiviidud katsetamiskava.

Katsetamiskava koostamisel arvestatakse järgmist:

kõikide katsete kavandamisel, mille puhul on vajalik preparaadi korduv manustamine, võetakse arvesse antikehade võimalikku teket ja nende kaasmõju;

paljunemisvõimet, embrüo/loote- ja perinataalset mürgistust ning mutageensust ja kantserogeensust käsitlevaid uuringuid. Kui kahtlustatakse toimeainest või ainetest erinevate komponentide toimet, võib uuringu asemel esitada kinnituse nende eemaldamise kohta.

- (3) Abiaine esmakordse kasutamise korral farmaatsia valdkonnas uuritakse selle toksikoloogilisi ja farmakokineetilisi omadusi.
- (4) Kui ravimi säilitamise ajal võib see märkimisväärselt laguneda, tuleb käsitleda laguproduktide toksilisi omadusi.

4.2.1. Farmakoloogia

Farmakoloogilisel uuringul võib järgida kaht erinevat lähenemisi.

- Esiteks uuritakse ja kirjeldatakse piisavalt kavandatava terapeutilise kasutusega seotud toiminguid. Võimaluse korral kasutatakse tunnustatud ja valideeritud *in vivo* ja *in vitro* katseid. Uusi eksperimentaaltehnikaid kirjeldatakse nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik kirjelduse põhjal korrata. Tulemusi väljendatakse kvantitatiivselt (nt doosi-toime, aja-toime jms kõverate abil) ja võrreldakse igal võimalusel sarnase terapeutilise toimega ainet käsitlevate andmetega.
- Teiseks uurib taotleja aine võimalikke soovimatuid farmakodünaamilisi toimeid organismi füsioloogilistele funktsioonidele. Need uuringud viiakse läbi kavatsetavate ja neist kõrgemate terapeutiliste kontsentratsioonidega. Kui ei ole tegemist standardmenetlusega, tuleb katsemeetodeid kirjeldada nii üksikasjalikult, et neid oleks võimalik korrata ning uurija peab tõendama nende kehtivust. Uuritakse igasuguseid oletatavaid muutusi organismi vastustes aine korduvdoosi manustamisele.

Toimeainete kombinatsioonide uurimise põhjused võivad olla kas farmakoloogilised või tuleneda ravitoimest. Esimesel juhul toob farmakodünaamiline uuring välja need koosmõjud, mis võivad anda kombinatsioonile raviotstarbelise väärtuse. Teisel juhul, kui kombinatsioonile otsitakse teaduslikku põhjendust kliiniliste katsete abil, määratakse uuringuga kindlaks, kas kombinatsiooni loodetavat toimet saab näidata loomadel ning uuritakse vähemalt kõikide kõrvaltoimete osatähtsust.

4.2.2. Farmakokineetika

Farmakokineetika uurib toimeaine liikumist organismis ja hõlmab selliste ainete imendumist, jaotumist, metabolismi (biotransformatsiooni) ja eritumist.

Nende etappide uuringuid võib teha füüsikaliste, keemiliste või bioloogiliste meetoditega ja jälgides aine enda tegelikku farmakodünaamilist toimet.

Teavet jaotumise ja organismist väljutamise kohta on vaja kõikidel juhtudel, kui sellised andmed on hädavajalikud inimestele antavate dooside kindlaksmääramiseks, samuti kemoterapias kasutatavate ainete (antibiootikumid jne) ja selliste ainete puhul, mille kasutamine sõltub muust toimest kui farmakodünaamiline toime (nt paljud diagnostilised reagentid jne).

In vitro uuringute eeliseks võrreldes *in vivo* loomkatsetega on inimpäritoluga katsematerjalide kasutamise võimalus (proteiinide sidumise võime, metabolism, ravimite vahelised vastasmõjud).

Kõiki farmakoloogilisi toimeaineid on vaja ka farmakokineetiliselt uurida. Käesoleva direktiivi sätete kohaselt uuritud teadaolevate ainete uute kombinatsioonide puhul ei nõuta farmakokineetilisi uuringuid, kui nende tegemata jätmist põhjendavad mürgisusuuringud ja kliinilised katsed.

Farmakokineetiliste uuringute plaan tehakse nii, et see võimaldab loom- ja inimkatsetes saadud andmete võrdlust ja ekstrapoleerimist.

4.2.3. Toksikoloogia

a) Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse katse on selliste mürgistuste kvalitatiivne ja kvantitatiivne uuring, mis võivad tuleneda ravimis sisalduva(te) toimeaine(te) ühekordsest manustamisest samasuguses proportsioonis ja füüsikalis-keemilises olekus, nagu need esinevad asjaomasel ravimil.

Ühekordse doosi mürgisuse katse viiakse läbi ameti avaldatud asjakohastele juhendite kohaselt.

b) Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse katsete eesmärk on tuua esile kõik vaadeldava toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduva manustamisega kaasnevad füsioloogilised ja/või anatoomilis-patoloogilised muutused ning määrata kindlaks nende seos doosiga.

Üldjuhul on soovitatav läbi viia kaks katset: lühiajaline katse, mis kestab kaks kuni neli nädalat, ja pikaajaline katse. Pikaajalise testi kestus sõltub kliinilistest kasutustingimustest. Selle eesmärk on kirjeldada võimalikke ebasoodsaid toimeid, millele tuleks tähelepanu pöörata kliinilistes katsetustes. Katse kestus on määratletud ameti avaldatud asjakohastes juhistes.

c) Genotoksilisus

Mutageense ja klastogeense toime uuringute eesmärk on selgitada välja muutused, mida aine võib tekitada organismi või raku geneetilises materjalis. Mutageensed ained võivad endast kujutada ohtu tervisele, kuna kokkupuude mutageenidega võib esile kutsuda mutatsioone loote arengus, mis omakorda võivad tekitada pärilikke kõrvalekaldeid ja somaatilisi mutatsioone, mis viivad vähi tekkeni. Sellised uuringud on kohustuslikud kõikide uute ainete puhul.

d) Kantserogeensus

Kantserogeensususe väljaselgitamise teste nõutakse tavaliselt järgmistel juhtudel:

1. Kõikide ravimite puhul, mida kavatakse kasutada patsientidel pika eluperioodi kestel kas pidevalt või vahelduvalt ja korduvalt.
2. Soovitatavalt mõnede ravimite puhul, millel kahtlustatakse kantserogeenset toimet, s.o kantserogeenidega samast grupist või sarnase struktuuriga ravimite puhul, või kui kordusdoosi toksilisuseuuringud on andnud vastavat tõendusmaterjali.
3. Selgelt genotoksilisi ühendeid ei ole vaja uurida, kuna neid peetakse paljude liikide suhtes kantserogeenideks ja see toob vältimatult kaasa ohu ka inimestele. Kui sellist ravimit kavatakse pikaajaliselt manustada inimestele, võib osutada vajalikuks pikaajaline uuring varaste kasvujalaliste muutuste koheseks avastamiseks.

e) Paljunemisvõimet ja arengut kahjustav toksiline toime

Naise või mehe organismi reproduktiivse funktsiooni võimalikku kahjustumist ning järglastel ilmnevat kahjulikku mõju uuritakse asjakohaste katsete abil.

Need katsed hõlmavad toime uuringuid seoses täiskasvanud meeste ja naiste reproduktiivse funktsiooniga ning toksiliste ja teratogeensete toimete uuringuid kõikides arengufaasides viljastumisest kuni suguküpsuseni, kaasa arvatud latentseid toimeid, kui uuritavat ravimit manustati naistele raseduse ajal.

Nende uuringute ärajätmine peab olema piisavalt põhjendatud.

Ravimi näidustustest olenevalt võivad ravimi manustamisel põhjendatud olla järglaste arengu jälgimisele suunatud lisauuringud.

Embrüo/loote mürgistuse uuringuid viiakse tavaliselt läbi kahe imetajaliigiga, millest üks ei tohiks olla pisinäriline. Perinataalseid ja sünnijärgseid uuringuid tehakse vähemalt ühe liigiga. Kui on teada, et ravimi ainevahetuskäik on teatavate liikide ja inimese puhul ühesugune, on soovitatav lisada kõnealused liigid. Samuti on soovitatav, et üks liik oleks sama mis kordusdoosi mürgisuse uuringutes.

Testide üksikasjade kavandamisel võetakse arvesse teaduse arengutaset taotluse esitamise ajal.

f) Lokaalne taluvus

Lokaalse taluvuse uuringute eesmärk on välja selgitada, kas kehapiirkonnad, mis võivad ravimiga kokku puutuda selle raviotstarbelisel kasutamisel, taluvad kõnealust ravimit (nii toime- kui ka abiaineid). Katsetamisstrateegiana kasutatakse menetlust, mis võimaldab eristada manustamise mehhaanilist toimet või puhtalt füüsikalise-keemilist toimet toksikoloogilisest või farmakodünaamilisest toimest.

Lokaalse taluvuse katseid tehakse preparaadiga, mis on parajasti väljaarendamisel inimtervishoiu kasutamiseks, kasutades kontrollgruppidel lahjendusvahendeid või abiaineid. Vajadusel kaasatakse katsetesse positiivsed kontroll-/etalonained.

Lokaalse taluvuse katsete planeerimisel (liigi valik, kestus, manustamissagedus ja -teed ning annused) lähtutakse uuritavast probleemist ja kavandatavatest kliinilistest manustamistingimustest. Vajaduse korral uuritakse kohalike kahjustuste pöördumist.

Loomkatsed võib asendada valideeritud *in vitro* katsetega, kui tulemused on ohutushindamise seisukohast võrreldava kvaliteedi ja informatiivsusega.

Välispidiselt kasutatavate kemikaalide puhul (nahale, rektaalselt või vaginaalselt) hinnatakse sensibiliseerivat toimet vähemalt ühes parajasti kättesaadavas katsesüsteemis (katsed merisigadega või kohalike lümfisõlmede proov).

5. MOODUL 5: KLIINILISTE UURINGUTE ANDMED

5.1. **Vorm ja esitus**

Mooduli 5 üldine plaan on järgmine:

- Kliiniliste uuringute andmete sisukord
- Kõigi kliiniliste uuringute loetelu tabeli kujul
- Kliinilised uuringud
 - *Biofarmaatsiaalased uuringud*
 - Biosaadavuse uuringud
 - Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringud
 - *In vitro* ja *in vivo* katsete vastavuse uuringud
 - Andmed bioloogilis-analüütiliste ja analüütiliste meetodite kohta

- *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetilised uuringud*
 - Vereplasma proteiinide sidumise võime uuringud
 - Maksa metabolismi ja vastasmõjude uuringud
 - Uuringud muudel inimpäritoluga bioloogilistel materjalidel
- *Farmakokineetilised uuringud inimesel*
 - Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud tervetel isikutel
 - Farmakokineetilised ja algtaluvuse uuringud haigetel
 - Farmakokineetiliste püsigeurite uuringud
 - Juhuslike farmakokineetiliste tegurite uuringud
 - Elanikkonna farmakokineetilised uuringud
- *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*
 - Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud tervetel isikutel
 - Farmakodünaamilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised uuringud haigetel
- *Efektiivsuse ja ohutuse uuringud*
 - Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed
 - Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed
 - Rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsi aruanded, kaasa arvatud mis tahes formaalsed kaasnevad analüüsid, meta-analüüsid ja eri teadusharude analüüsid
 - Muude uuringute andmed
- *Turustamisjärgsete kogemuste aruanded*
- Viited kirjandusele

5.2. Sisu: põhiprintsiibid ja -nõuded

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele elementidele.

- a) Artikli 8 lõike 3 punkti i ja artikli 10 lõike 1 kohaselt esitatud kliiniliste andmete alusel peab olema võimalik esitada piisavalt põhjendatud ja teaduslikult usaldusväärne arvamus selle kohta, kas ravim vastab müügiloa andmise kriteeriumidele. Seega on oluline, et edastatakse kõik kliiniliste uuringute soodsad ja ebasoodsad tulemused.
- b) Kliinilistele uuringutele peavad alati eelnema asjakohased farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid, mis on tehtud loomadega vastavalt käesoleva lisa 4. osa nõuetele. Uurija peab tutvuma farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste uuringute põhjal tehtud järeldustega, mistõttu peab taotleja esitama talle vähemalt uurija brošüüri, mis sisaldab enne kliiniliste uuringute algust teada olnud asjakohast teavet, sh keemia-, farmaatsia- ja bioloogiaalaseid andmeid, toksikoloogilisi, farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi andmeid loomadel tehtud uuringutest ning varasemate uuringute tulemusi, samuti kavandatud katsetuste olemust, ulatust ja kestust piisavalt põhjendavaid andmeid; nõudmise korral esitatakse täielikud farmakoloogilised ja toksikoloogilised aruanded. Inim- või loomse päritoluga materjalide puhul rakendatakse kõiki olemasolevaid vahendeid nakkusetekitajate leviku välistamiseks enne uuringu alustamist.

- c) Müügiloa omanikud peavad korraldama põhilise kliinilise dokumentatsiooni (kaasa arvatud haiguslood, kuid välja arvatud isikute tervisekaardid) säilitamise andmete valdajate poolt:

- vähemalt 15 aastat pärast katsete lõpetamist või poolelijätmist,
- või vähemalt kaks aastat pärast viimase müügiloa andmist Euroopa Ühenduses ja kui Euroopa Ühenduses pole lõpetamisel või pooleli olevaid taotlusi,
- või vähemalt kaks aastat pärast uuritud toote kliinilise arendamise ametlikku katkestamist.

Patsientide tervisekaarte säilitatakse kehtivate õigusaktidega või haigla, asutuse või erapraksise eeskirjadega lubatud maksimumaja jooksul.

Dokumente võib siiski alles hoida ka kauem, kui seda nõutakse õigusaktides või uuringu tellijaga sõlmitud lepingus. Uuringu tellija ülesanne on teavitada haiglat, asutust või erapraksist siis, kui dokumente enam ei vajata.

Uuringu tellija või muu andmevaldaja säilitab kogu uuringuga seotud dokumentatsiooni nii kaua, kuni preparaadi luba kehtib. Selline dokumentatsioon hõlmab: uuringuplaani, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, uuringu tegemise ja juhtimise tingimusi ning üksikasju uuritava preparaadi ja kasutatud võrdlusravimi ja/või platseebo kohta; standardset töökorda; kõiki uuringuplaani ja menetlusi käsitlevaid kirjalikke arvamusi; uurija brošüüri; kõikide uuringus osalejate uuringulugusid; lõpparuannet; kontrollitõendit või -tõendeid, kui see/need on olemas. Uuringu tellija või järgmine omanik säilitab lõpparuannet viis aastat pärast seda, kui ravimi luba on kaotanud kehtivuse.

Lisaks Euroopa Ühenduses tehtud katsetustele korraldab müügiloa omanik dokumentatsiooni arhiveerimise vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ sätetele ja üksikasjalikele rakendussuunistele.

Kõik andmete omanikuõiguse üleminekud dokumenteeritakse.

Asjakohaste asutuste taotluse korral tehakse kõik andmed ja dokumendid kättesaadavaks.

- d) Kõikide kliiniliste uuringute andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et oleks võimalik teha objektiivne otsus:

- uuringuplaan, mis sisaldab uuringu põhjendust, eesmärke, statistilist kava ja metodoloogiat, ning uuringu tegemise ja juhtimise tingimused ja uuritavat ravimit käsitlevad üksikasjad,
- kontrollitõend(id), kui see need on olemas,
- uurija(te) nimekiri, kuhu on märgitud uurija nimi, aadress, ametikoht, kvalifikatsioon, teadustöö alased ülesanded, uuringu tegemise koht ja teave iga patsiendi kohta eraldi, k.a kõikide uuringus osalejate uuringulood,
- lõpparuanne, millele on alla kirjutanud uurija ja millele mitmes keskuses tehtud uuringute puhul on alla kirjutanud kõik uurijad või koordineeriv (juhtiv-) uurija.

- e) Eespool nimetatud kliiniliste uuringute üksikasjad esitatakse pädevatele asutustele. Taotleja võib kokkuleppel pädevate asutustega jätta osa kõnealusest teabest esitamata. Nõudmise korral esitatakse viivitamata täielik dokumentatsioon.

Uurija esitab katsematerjale käsitlevates järeldustes arvamuse tavapäraustes tingimustes kasutatava preparaadi ohutuse kohta, selle taluvuse ja efektiivsuse kohta ning kogu kasuliku teabe, mis on seotud näidustuste ja vastunäidustuste, doseerimise ja ravi keskmise kestusega, samuti kõik ravi jooksul võetavad eriettevaatusabinõud ja üledoosi kliinilised sümptomid. Mitmes keskuses tehtud uuringu tulemuste kohta koostatud aruandes esitab juhtivuurija oma järeldustes arvamuse uuritava ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta kõikide keskuste nimel.

- f) Kõikide uuringute kohta koostatakse kliiniliste vaatluste kokkuvõte, kuhu märgitakse:
- 1) osa lenud patsientide arv ja sugu;
 - 2) uuringu ja võrdlustestidega seotud patsiendirühmade valik ja vanuseline jagunemine;
 - 3) uuringutelt enne lõppu kõrvaldatud patsientide arv ja kõrvaldamise põhjused;
 - 4) kui kontrolluuringud viidi läbi eespool nimetatud tingimustel, siis kas kontrollrühm:
 - ei saanud ravi,
 - sai platseebot,
 - sai muud teadaoleva toimega ravimit,
 - sai mingit muud ravi kui medikamentoosne ravi;
 - 5) vaatlemisel täheldatud ebasoovitavate kõrvaltoimete sagedus;
 - 6) üksikasjad enamohustatud patsientide kohta, nt vanurite, laste ja rasedate kohta ning naiste kohta menstruatsiooni ajal, samuti patsientide kohta, kelle füsioloogiline või patoloogiline seisund nõuab eritählepanu;
 - 7) efektiivsuse parameetrid või hindamiskriteeriumid ja sellistele parameetritele vastavad tulemused;
 - 8) tulemuste statistiline analüüs, kui seda nõuavad uuringukavad ja asjaomased muutujad.
- g) Peale selle esitab uurija alati oma tähelepanekud järgmiste asjaolude kohta:
- 1) kõik märgid, mis viitavad ravimiga harjumisele, ravimsõltuvusele või raskusele patsiente ravimist võõrutada;
 - 2) tähelepanekud samal ajal manustatavate ravimite koosmõju kohta;
 - 3) teatavate patsientide uuringust väljaarvamise kriteeriumid;
 - 4) kõik uuringu jooksul või sellele järgneval perioodil asetleidnud surmajuhtumid.
- h) Uusi ravimikombinatsioone käsitlevad andmed peavad olema identsed uute ravimite kohta nõutud andmetega ja need peavad tõendama kombinatsiooni ohutust ja tõhusust.
- i) Andmete täielikku või osalist esitamata jätmist tuleb põhjendada. Kui uuringu käigus ilmnevad ootamatud tulemused, tuleb läbi viia täiendavad prekliinilised toksikoloogilised ja farmakoloogilised katsed, mille tulemusi on vaja analüüsida.
- j) Kui ravim on ette nähtud pikaajaliseks manustamiseks, esitatakse kõik korduvale manustamisele järgnevad farmakoloogilise toime muutused ja pikaajalise raviskeemi kindlaksmääramist mõjutavad andmed.

5.2.1. Biofarmaatsiaalaste uuringute andmed

Esitatakse biosaadavuse, võrdleva biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringute, *in vitro* ja *in vivo* katsete võrreldavuse uuringute andmed ning bioloogilis-analüütilised ja analüütilised meetodid.

Lisaks sellele hinnatakse biosaadavust sel juhul, kui see on vajalik artikli 10 lõike 1 punktis a nimetatud ravimite bioekvivalentsuse näitamiseks.

5.2.2. *Inimese bioloogilisel materjalil teostatud farmakokineetiliste uuringute andmed*

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *bioloogiline materjal* tähistab mis tahes valke, rakke, kudesid ja sarnaseid inimpäritoluga materjale, mida kasutatakse raviaine omaduste hindamiseks *in vitro* või *ex vivo*.

Seepärast esitatakse vereplasma valkude sidumise võime, maksa metabolismi ja toimeainete vastasmõjude uuringute andmed ning muude uuringute andmed, kus kasutatakse inimese bioloogilisi materjale.

5.2.3. *Farmakokineetilised uuringud inimesel*

a) Kirjeldatakse järgmisi farmakokineetilisi omadusi:

- imendumine (kiirus ja ulatus),
- jaotumine,
- ainevahetus,
- eritumine.

Kirjeldatakse olulisi kliinilisi omadusi, k.a kineetiliste andmete mõju eelkõige enamohustatud patsientide doseeringu määramisele, ning inimese ja prekliinilistes uuringutes kasutatud loomaliikide vahelisi erinevusi.

Lisaks standardsetele mitmeproovilistele farmakokineetilistele uuringutele võivad küsimusi püsi- ja juhutegurite osast doosi ja farmakokineetilise reaktsiooni vahekorra kohta selgitada kliiniliste uuringute ajal tehtavad elanikkonna pistelised farmakokineetilised uuringud. Esitatakse farmakokineetiliste ja algtaoluvuse uuringute andmed tervetel ja haigetel, püsi- ja juhutegurite mõju hindamise uuringute andmed ja elanikkonna farmakokineetiliste uuringute andmed.

b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakokineetilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.4. *Farmakodünaamilised uuringud inimesel*

a) Näidatakse tõhususe seost farmakodünaamilise toimega, esitades järgmised üksikasjad:

- doosi ja vastusreaktsiooni seos ning selle kestus,
- doosi põhjendus ja manustamistingimused,
- võimaluse korral toime selgitus.

Kirjeldatakse farmakodünaamilist toimet, mis ei ole seotud efektiivsusega.

Inimestel demonstreeritud farmakodünaamilisest toimest ei piisa selleks, et teha otsuseid konkreetse võimaliku ravitoime kohta.

- b) Kui ravim on tavaliselt ette nähtud manustamiseks koos teiste ravimitega, esitatakse andmed samaaegse manustamise katsete kohta, mis on läbi viidud selleks, et tuua esile farmakoloogilise toime võimalikku muutust.

Uuritakse farmakodünaamilisi vastasmõjusid toimeaine ja teiste ravimite või ainete vahel.

5.2.5. Efektiivsuse ja ohutuse uuringud

5.2.5.1. Väidetavatele näidustustele vastavate kontrollitud kliiniliste uuringute andmed

Tavaliselt tehakse kliinilisi katseid nn kontrollitud kliiniliste katsetena, võimaluse korral juhuslikul valimil ning vajadusel võrdluses platseeboga ja võrdluses tõestatud raviomadustega üldkasutatava ravimiga; kõiki teistsuguseid uuringukavasid on vaja põhjendada. Kontrollrühma ravi on iga kord erinev ja see sõltub eetilistest kaalutlustest ja ravimi terapeutilisest spektrist; seetõttu võib olla mõnel juhul asjakohasem võrrelda uue ravimi efektiivsust platseebo toime asemel pigem tõestatud raviväärtusega ravimi toimega.

- (1) Võimaluse korral ja eelkõige nende uuringute puhul, kus ei ole võimalik objektiivselt mõõta preparaadi toimet, võetakse meetmeid erapoolikuse vältimiseks, rakendades sh juhu- ja pimemeetodeid.
- (2) Uuringukava peab sisaldama põhjalikku kirjeldust rakendatavate statistiliste meetodite, patsientide arvu ja nende kaasamise põhjuste kohta (sh uuringu statistilise väärtuse arvutusi), kasutatavat tähtsusastet ning statistilise arvestusüksuse kirjeldust. Erapoolikuse vältimiseks võetavad meetmed, eelkõige juhumeetodid, dokumenteeritakse. Suure hulga isikute kaasamine uuringusse ei asenda täielikult nõuetekohast kontrolluuringut.

Andmed ohutuse kohta vaadatakse läbi komisjoni avaldatud juhiste kohaselt, pöörates erilist tähelepanu doosi muutusest tingitud nähtudele või vajadusele kaasneva ravi järgi, tõsistele soovimatutele kõrvalnähtudele, ravi katkestamisest tingitud nähtudele ja surmajuhtumitele. Kõik enamohustatud patsiendid või grupid tehakse kindlaks ja pööratakse erilist tähelepanu võimalikele ohustatud patsientidele, keda võib olla vähe, näiteks lastele, rasedatele, nõrgestatud organismiga vanuritele, väljendunud ainevahetus- või eritushäiretega inimestele jne. kirjeldatakse ravimi võimalike kasutusviisidega kaasneva ohutushindamise vajalikkust.

5.2.5.2. Kontrollimata kliiniliste uuringute andmed, rohkem kui ühe uuringu andmete analüüsid ja muude kliiniliste uuringute andmed

Nimetatud andmed esitatakse.

5.2.6. Turustamisjärgsete kogemuste aruanded

Kui ravimile on teistes riikides juba luba antud, esitatakse teave asjaomase ravimiga ja samasugust toimeainet või samasuguseid toimeaineid sisaldavate ravimitega seotud soovimatute kõrvaltoimete kohta, võimaluse korral seostatuna seal manustatud kogustega.

5.2.7. Haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad

Kui haiguslugude andmed ja üksikpatsientide nimekirjad on esitatud kooskõlas ameti avaldatud asjakohaste juhistega, siis järjestatakse nad vastavalt kliiniliste uuringute ülevaadetele ja tähistatuna vastavalt neile uuringutele.

II OSA

MÜÜGILOA TAOTLUSE ERITOIMIKUD JA NÕUDED

Mõned ravimid on eriomadustega, mis tingivad kõigi käesoleva lisa I osas müügi loa taotluse toimikule esitatud nõuete kohandamist. Et arvesse võtta neid eriolukordi, peavad taotlejad järgima toimiku asjakohast ja kohandatud esitust.

1. VÄLJAKUJUNENUD MEDITSIIINILINE KASUTUS

Ravimite suhtes, mille toimeaine kasutamine on üldlevinud, nagu osutatud artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktis ii, efektiivsus tunnustatud ja ohutuse tase vastuvõetav, kohaldatakse erieeskirju.

Taotleja esitab moodulid 1, 2 ja 3 nagu kirjeldatud käesoleva lisa I osas.

Moodulitele 4 ja 5 lisatakse üksikasjalik teaduslik bibliograafia kliiniliste ja mittekliiniliste omaduste kohta.

Et tõestada väljakujunenud meditsiinilist kasutamist, kohaldatakse järgnevat erieeskirju.

- a) Tegurid, millega tuleb arvestada ravimi koostisosade väljakujunenud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

- aeg, mille jooksul aine on kasutusel olnud,
- aine kasutamise kvantitatiivsed aspektid,
- millisel tasemel pakub aine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused) ja
- teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

Seetõttu võib "hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul mitmesugune. Kuid mingil juhul ei või ravimi koostisosa "hästi väljakujunenud meditsiinilise kasutuse" kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui ravimi esimesest süstemaatilise ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

- b) Taotleja esitatud dokumentatsioon peaks hõlmama kõiki efektiivsushinnangu aspekte ning sisaldama ülevaadet asjakohasest kirjandusest või viitama sellisele kirjandusülevaatele, võttes arvesse müügi loale eelnevaid ja järgnevat uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetav kui ka mittetoetav dokumentatsioon. Eriti on "väljakujunenud meditsiinilise kasutusega" seoses vaja selgitada, et kontrollimiste ja uuringute kõrval võib bibliograafiline viitamine teistele tõendusallikatele ning mitte katsete ja analüüsidesaadud andmetele (müügi järgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses rahuldavalt selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste infoallikate kasutamist.
- c) Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada;
- d) Kliinilistest ja mittekliinilistest ülevaadetest peab selguma, miks müügiks mõeldud preparaadist erineva preparaadi kohta esitatud andmeid võib asjakohasest pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud preparaati võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks preparaadiga, millele on antud müügiluba.
- e) Eriti tähtis on teiste samasuguseid koostisosi sisaldavate preparaatidega seotud müügi järgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

2. OLEMUSELT SARNASED RAVIMID

- a) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil i (olemuselt sarnased ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid, tingimusel, et algse müüdiõla omanik on taotlejale andnud nõusoleku teha ristviiteid tema taotluse moodulite 4 ja 5 sisule.
- b) Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunktil iii (olemuselt sarnased geneerilised ravimid) põhinevad taotlused peavad sisaldama käesoleva lisa I osa moodulites 1, 2 ja 3 kirjeldatud andmeid koos biosaadavust ja originaalravimiga bioekvivalentsust näitavate andmetega, kui viimane ei ole biopreparaat (vt II osa, 4, sarnased biopreparaadid).

Nende toodete puhul keskenduvad mittekliinilised/kliinilised ülevaated/kokkuvõtted eriti järgmistele üksikasjadele:

- väidetava sarnase olemuse põhjendused,
- ülevaade toimeainepartiides ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajadusel säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatav toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,
- bioekvivalentsuse uuringute ülevaade või põhjendus, miks neid uuringuid pole tehtud, kooskõlas juhendiga "Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimine",
- ajakohastatud andmed avaldatud kirjanduse kohta seoses asjaomase toote ja kõnealuse taotlusega. Sel eesmärgil võib viidata ekspertajakirjades avaldatud artiklitele,
- iga ülevaates sisalduvat väidet toote omaduste kohta, mis pole teada tuntud ravimi ja/või vastava ravimigrupi omaduste puhul või kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele,
- kui taotleja väidab olemuse sarnasust, peaks ta lubatud toimeaine eri soolade, estride ja muude derivaatide ohutuse ja efektiivsuse tõendusmaterjalina vajadusel esitama täiendavaid andmeid.

3. ERIOLUKORDADE PUHUL NÕUTAV LISATEAVE

Kui olemuselt sarnase ravimi toimeaine molekul sisaldab sama terapeutilise toimega osa kui algselt lubatud ravimi toimeaine, kuid see on ühendatud teistsuguse soola/estri, kompleksi/derivaadiga, esitatakse tõestusmaterjal selle kohta, et terapeutilise osa farmakokineetikas, farmakodünaamikas ja toksilisuses pole muutusi, mis võiksid mõjutada ohutuse/efektiivsuse näitajaid. Kui see pole nii, vaadeldakse seda ühendit kui uut toimeainet.

Kui ravimit kavatakse kasutada teistsugusel raviohustarbel või teistsuguse ravimvormina või manustada teist teed pidi, teistsugustes doosides või teistsuguse skeemi järgi, tuleb esitada asjakohaste toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste testide ja/või kliiniliste uuringute tulemused.

4. SARNASED BIOPREPARAADID

Artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti iii sätteid ei pruugi olla piisavad biopreparaatide puhul. Kui olemuselt sarnaste (geneeriliste) ravimite puhul nõutav teave ei võimalda tõestada kahe biopreparaadi sarnast olemust, esitatakse lisaandmeid eriti toksikoloogiliste ja kliiniliste näitajate kohta.

Kui käesoleva lisa I osa lõike 3 lõigus 2 määratletud biopreparaadi, mis on sarnane mõne varasema ühenduse müügiõla saanud biopreparaadiga, esitab müügiõla taotlemiseks sõltumatu taotleja pärast andmekaitseperioodi lõppemist, rakendatakse järgmist lähenemisviisi.

- Esitatav teave ei piirdu biosaadavuse ja bioekvivalentsuse andmetega täiendatud moodulitega 1, 2 ja 3 (farmaatsia-, keemia- ja bioloogialased andmed). Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud mittekliinilised ning asjakohased kliinilised andmed) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.
- Biopreparaatide mitmekesisusest tulenevalt nõuab pädev asutus moodulites 4 ja 5 ettenähtud kindlateemalisi uuringuid, võttes arvesse iga üksiku ravimi erilist iseloomu.

Kohaldatavaid üldpõhimõtteid käsitletakse ameti avaldatud juhendis, mis arvestab asjaomase biopreparaadi omadusi. Juhul kui algselt lubatud ravimil on mitmeid näidustusi, tuleb põhjendada väidetavalt sarnase ravimi tõhusust ja ohutust, või vajadusel tõendada seda eraldi seoses iga näidustusega.

5. KINDLATES KOMBINATSIOONIDES KASUTATAVAD RAVIMID

Artikli 10 lõike 1 punktil b põhinevad taotlused seostatakse vähemalt kaht toimeainet sisaldavate uute ravimitega, mis pole varem lubatud kui kindlakskujunenud kombinatsioonides kasutatavad ravimid.

Nende taotluste puhul esitatakse kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi kohta täielik toimik (moodulid 1–5). Vajadusel esitatakse teave tootmiskohtade ja juhuslike lisandite kohta ning ohutushinnang.

6. ERANDLIKEL ASJAOLUDEL ESITATUD TAOTLUSTE DOKUMENTATSIOON

Kui taotleja suudab teatavate näidustuste puhul tõendada, nagu ette nähtud artiklis 22, et tal ei ole võimalik esitada põhjalikke andmeid tõhususe ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes, sest:

- näidustused, mille jaoks kõnealune preparaat on ette nähtud, esinevad niivõrd harva, et taotlejal ei ole tegelikult võimalik esitada täielikku tõendusmaterjali,
 - teaduse hetketase ei võimalda esitada täielikku teavet, või
 - sellise teabe kogumine on vastuolus meditsiinieetika üldtunnustatud põhimõtetega,
- võidakse anda müügiluba teatavate erikohustuste täitmise tingimusega.

Kohustuste hulka võivad kuuluda järgmised:

- taotleja viib pädeva asutuse kehtestatud aja jooksul läbi kindaksmääratud uuringuprogrammi, mille tulemuste alusel hinnatakse uuesti kasulikkust/ohutust,
- ravimit võib väljastada ainult arstiresepti alusel ja teatavatel juhtudel võib seda manustada ainult range meditsiinilise järelevalve all, võimaluse korral haiglas, ning radiofarmatseutiliste preparaatide puhul ainult selleks volitatud isiku järelevalve all,
- infolehe ja muu meditsiinilise teabe abil juhitakse arstipraktisega tegeleva isiku tähelepanu asjaolule, et kõnealuse ravimi kohta ei ole veel igakülgeid piisavaid andmeid.

7. SEGATÜÜPI MÜÜGILOATAOTLUSED

Segatüüpi müügiiloataotlused on taotlused, mille toimikutes moodulid 4 ja/või 5 koosnevad taotleja poolt läbiviidud piiratud ulatusega mittekliiniliste ja/või kliiniliste uuringute andmetest, mis on kombineeritud bibliograafiliste viidetega. Kõigi teiste moodulite ülesehitus vastab käesoleva lisa I osas toodud kirjeldusele. Pädevad asutused otsustavad nende individuaalsete esitusviiside tunnustamise üksikjuhtumite kaupa.

III OSA

ERILAADSED RAVIMID

Käesolevas osas sätestatakse erinõuded seoses teatavate kindlaksmääratud ravimitega.

1. BIOPREPARAADID

1.1. Vereplasmast saadud ravimid

Inimverest või -plasmast saadud toodete puhul ja erandina mooduli 3 sätetest võib "Teabes lähte- ja toormaterjalide kohta" nimetatud nõuded inimverest/-plasmast saadud lähtematerjalidele asendada käesoleva osa kohaselt sertifitseeritud plasma põhitoimikuga.

a) Põhimõtted

Käesolevas lisas kasutatakse mõisteid:

- *plasma põhitoimik* – omaette dokumentatsioon, mis on lahus müügiloa taotluse toimikust, ja kus esitatakse üksikasjalikult igasugune asjakohane teave kogu all-/vahesaaduste tootmiseks lähte-/toormaterjalina kasutatud inimplasma omaduste kohta, abiaine(te) ja toimeaine(te) koostisosade kohta, mis moodustavad osa Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. novembri 2000. aasta direktiivis 2000/70/EÜ (millega muudetakse nõukogu direktiivi 93/42/EÜ inimvere või inimplasma püsivaid derivaate sisaldavate meditsiiniseadmete kohta) ⁽¹⁾ osutatud ravimitest või meditsiiniseadmetest.
- Kõik inimplasma fraktsioneerimisega/töötlemisega tegelevad keskused või asutused koostavad ja ajakohastavad pidevalt plasma põhitoimikus osutatud asjakohast teavet.
- Plasma põhitoimiku esitab müügiloa taotleja või omanik ametile või pädevale asutusele. Kui isik, kelle valduses on plasma põhitoimik, pole müügiloa taotleja või omanik, tehakse plasma põhitoimik kättesaadavaks müügiloa taotlejale või omanikule, esitamiseks pädevale asutusele. Igal juhul vastutab ravimi eest müügiloa taotleja või omanik.
- Pädev asutus, kes müügiloa taotlust hindab, ootab enne otsuse tegemist, kuni amet annab välja sertifikaadi.
- Igas müügiloa taotluse toimikus, mis sisaldab teavet ravimite inimplasmast saadud koostisosade kohta, tuleb viidata lähte-/toormaterjalina kasutatud plasmale vastavale põhitoimikule.

b) Sisu

Vastavalt artikli 109 sätetele, muudetud direktiiviga 2002/98/EÜ, milles osutatakse doonoritele ja doonorvere kontrollile esitatavatele nõuetele, sisaldab plasma põhitoimik teavet lähte-/toormaterjalina kasutatud plasma kohta eriti järgmistes üksikasjades:

(1) Plasma päritolu

- i) Teave keskuste või asutuste kohta, kus plasmat kogutakse, kaasa arvatud nende inspekteerimine ja heakskiitmine, ning epidemioloogilised andmed verega edasikanduvate haiguste kohta;
- ii) teave keskuste või asutuste kohta, kus kontrollitakse doonorverd ja plasmasegusid, kaasa arvatud nende inspekteerimise ja heakskiitmisega seotud staatus;
- iii) vere-/plasmadoonorite valiku/tagasilükkamise kriteeriumid;
- iv) kehtiv süsteem, mis võimaldab jälgida iga üksiku vere- või plasmakoguse kulgemist vere-/plasmakogumisasutusest kuni valmistooteni ja vastupidi.

(2) Plasma kvaliteet ja ohutus

- i) Vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele;
- ii) vere-/plasmakoguste ja segude kontrollimine haigustekitajate suhtes, kaasa arvatud teave analüüsimeetodite kohta ja plasmasegude puhul ka kasutatavate analüüsise valideerimise andmed;
- iii) vere ja plasma kogumiskotikeste tehnilised omadused, kaasa arvatud teave kasutatud antikoagulantide kohta;
- iv) plasma ladustamise ja transportimise tingimused;
- v) menetluskord mis tahes hoiu- või karantiiniperioodi kehtestamiseks üksikutele plasmapartiidele;
- vi) plasmasegu iseloomustus.

(3) Plasmast saadud ravimite tootja ja/või plasma fraktsioneerimis-/töötlemisettevõtte ning teiselt poolt vere-/plasmakogumis- ja kontrollimisasutuse vaheliste koostöötingimuste ja kokkulepitud kohustuste kehtiv süsteem.

Lisaks esitatakse plasma põhitoimikus loetelu lubatud või müügiloo taotlemise järgus olevatest ravimitest, mille suhtes plasma põhitoimik kehtib, kaasa arvatud Euroopa Parlamendi ja nõukogu hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes käsitleva direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 2 osutatud ravimid.

c) Hindamine ja sertifitseerimine

- Ravimite puhul, mis pole veel lubatud, esitab müügiloo taotleja pädevale asutusele täieliku toimiku, millega on kaasas eraldi plasma põhitoimik, kui seda pole koostatud varem.
- Plasma põhitoimikut hindab amet tehnilisest ja teaduslikust aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse plasma põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.
- Plasma põhitoimikut ajakohastatakse ja sertifitseeritakse uuesti igal aastal.

- Plasma põhitoimiku sisus tehtud muudatused peavad vastama nõukogu 22. juuli 1993. aasta määruse (EMÜ) nr 2309/93 (milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet) ⁽¹²⁾ reguleerimisalasse jääva müügiloa tingimuste muudatuste läbivaatamist käsitleva komisjoni määrusega (EÜ) nr 542/95 ⁽¹³⁾ sätestatud hindamismenetlusele. Nende muudatuste hindamise tingimused on sätestatud määrusega (EÜ) nr 1085/2003.
- Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)e ravimi(te) plasma põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.
- Kui plasma põhitoimik on koostatud üksnes selliste verest/plasmast saadud ravimite kohta, mille müügiks on luba antud üheainsa liikmesriigi piires, hindab plasma põhitoimikut erandina käesoleva punkti teise taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) tehnilisest ja teaduslikust aspektist selle liikmesriigi pädev asutus.

1.2. Vaktsiinid

Inimtervishoius kasutatavate vaktsiinide puhul, mis põhinevad vaktsiiniantigeeni põhitoimikul, kohaldatakse erandina toimeaineid käsitleva mooduli 3 sätetest järgmisi nõudeid.

Muude vaktsiinide kui inimese gripivaktsiini müügiloa taotluse toimik peab iga vaktsiiniantigeeni kohta sisaldama asjaomase vaktsiini toimeaineks oleva vaktsiiniantigeeni põhitoimikut.

a) Põhimõtted

Käesolevas lisas kasutatakse järgmisi mõisteid:

- *Vaktsiiniantigeeni põhitoimik* – omaette, vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolev dokument, mis sisaldab kogu asjakohast bioloogia-, keemia- ja farmaatsiaalast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase ravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine mõne teise või mõnede teiste sama taotleja või looamaniku poolt esitatud monovalentse(te) ja/või kombineeritud vaktsiini(de) toimiku(te)ga.
- Vaktsiin võib sisaldada üht või mitut eri vaktsiiniantigeeni. Vaktsiinis on nii palju toimeaineid kui mitu vaktsiiniantigeeni selles leidub.
- *Kombineeritud vaktsiin* sisaldab vähemalt kaht eri vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa või mitme nakkushaiguse ärahoidmiseks.
- *Monovalentne vaktsiin* on vaktsiin, mis sisaldab üht vaktsiiniantigeeni, mis on mõeldud üheainsa nakkushaiguse ärahoidmiseks.

b) Sisu

Vaktsiiniantigeeni põhitoimik peab sisaldama järgmist, kvaliteediandmeid käsitleva mooduli 3 asjakohasest osast (Toimeaine) pärinevat käesoleva lisa I osas piiritletud teavet:

Toimeaine

1. Üldandmed, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa asjakohas(t)ele monograafia(te)le.
2. Teave toimeaine tootmise kohta: see pealkiri peab hõlmama tootmisprotsessi, teavet lähte- ja toormaterjalide kohta, erimeetmeid seoses transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiatega, juhuslike lisandite ohutuse hinnangut ning rajatise ja sisseseadet.

3. Toimeaine iseloomustus
4. Toimeaine kvaliteedi kontroll
5. Etalonid ja etalonmaterjalid
6. Toimeaine pakend ja sulgemissüsteem
7. Toimeaine püsivus

c) Hindamine ja sertifitseerimine

- Uut antigeeni sisaldavate uute vaktsiinide puhul esitab taotleja pädevale asutusele täieliku müügiloa taotluse toimiku, kaasa arvatud kõigile uue vaktsiini koostisse kuuluvate antigeenidele vastavad vaktsiinantigeeni põhitoimikud, kui konkreetse vaktsiinantigeeni kohta pole seda toimikut juba koostatud. Iga vaktsiinantigeeni põhitoimikut hindab amet teaduslikust ja tehnilisest aspektist. Positiivse hindamistulemuse korral antakse iga vaktsiinantigeeni põhitoimiku jaoks välja Euroopa Ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat, millega on kaasas hindamisaruanne. Sertifikaat kehtib kogu ühenduses.
- Esimese taande sätteid kohaldatakse ka iga sellise vaktsiini suhtes, mis sisaldab vaktsiinantigeeni uut kombinatsiooni, olenemata sellest, kas üks või mitu neist antigeenidest kuulub ühenduses juba lubatud vaktsiinide koostisse.
- Muudatusi ühenduses lubatud vaktsiinile vastava vaktsiinantigeeni põhitoimikus hindab amet teaduslikust ja tehnilisest seisukohast komisjoni määruses (EÜ) nr 1085/2003 sätestatud korra kohaselt. Positiivse hindamistulemuse korral annab amet vaktsiinantigeeni põhitoimiku jaoks välja ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaadi. See sertifikaat kehtib kogu ühenduses.
- Kui vaktsiinantigeeni põhitoimik on koostatud üksnes selliste vaktsiinide kohta, mille müügiks pole luba antud või ei anta tulevikus luba ühenduse korra kohaselt ja kui lubatud vaktsiin sisaldab vaktsiinantigeene, mida pole hinnatud ühenduse korra kohaselt, hindab vaktsiinantigeeni põhitoimikut ja selle hilisemaid muudatusi tehnilisest ja teaduslikust aspektist erandina käesoleva punkti esimese, teise ja kolmanda taande sätetest (hindamine ja sertifitseerimine) müügiloa andnud pädev asutus.
- Esimese, teise, kolmanda ja neljanda taande sätete kohaldamise teises järgus võtab müügiluba andev või selle andnud pädev asutus arvesse asjaomas(t)ele ravimi(te)le vastava vaktsiinantigeeni põhitoimiku esmast või korduvat sertifitseerimist või muutmist.

2. RADIOFARMATSEUTIKUMID JA PREKURSORID

2.1. **Radiofarmatseutikumid**

Käesoleva peatüki kohaldamiseks esitatakse artikli 6 lõike 2 ja artikli 9 kohaste taotluste korral täielik toimik, mis sisaldab järgmisi üksikasju:

Modul 3

- a) Radiofarmatseutiliste preparaatide komplekti puhul, mis radiomärgistatakse pärast tootja poolt tarnimist, käsitatakse toimeainena seda koostisosa, mille ülesanne on radionukliidi kanda või siduda. Radiofarmatseutiliste komplekside puhul sisaldab tootmismeetodi kirjeldus ka üksikasju komplekti valmistamise ja radioaktiivse ravimi saamiseks soovitud lõpptöötlemise kohta. Radionukliidide iseärasusi kirjeldatakse vajadusel kooskõlas Euroopa farmakopöa üldmonograafiaga või erimonograafiatega. Lisaks sellele kirjeldatakse kõiki radiomärgistuse jaoks olulisi ühendeid. Kirjeldatakse ka radiomärgistatava koostisosa struktuuri.

Radionukliidide puhul käsitletakse valmistamisega seotud tuumareaktsioone.

Generaatori puhul käsitatakse toimeainena nii ema- kui ka tütarradionukliidi.

- b) Esitatakse radionukliidi olemuse üksikasjad, isotoobi tunnus, võimalikud lisandid, kandja, kasutus ja eriaktiivsus.
- c) Lähteainete hulka kuuluvad kiirituse sihtmaterjalid.
- d) Esitatakse kaalutlused keemilise/radiokeemilise puhtuse kohta ja selle seose kohta biojaotumisega.
- e) Kirjeldatakse radionukliidset ja radiokeemilist puhtust ning eriaktiivsust.
- f) Generaatorite puhul on vaja märkida ema- ja tütarradionukliidide määramise analüüsise üksikasjad. Generaatorieluaadi kohta esitatakse emaradionukliide ja generaatorisüsteemi muid komponente käsitlevate katsete tulemused.
- g) Nõuet väljendada toimeainete sisaldust aktiivosade massina kohaldatakse üksnes radiofarmatseutiliste komplekside suhtes. Radionukliidide radioaktiivsust väljendatakse bekrellides teataval kuupäeval ja vajaduse korral teataval kellaajal, viidates ajavööndile. On vaja märkida kiirguse liik.
- h) Komplektide puhul peavad lõpptoote spetsifikaadid sisaldama analüüse, millega uuritakse preparaate toimet pärast radiomärgistamist. Lisatakse radiomärgistatud ühendite radiokeemilise ja radionukliidse puhtuse asjakohase kontrolli andmed. On vaja nimetada kõik radiomärgistuseks olulised ained ja neid analüüsida.
- i) Radionukliidide generaatorite, radiofarmatseutiliste komplekside ja radiomärgistatud toodete puhul esitatakse teave püsivuse kohta. Dokumenteeritakse mitmedoosilistes pudelites olevate radiofarmatseutiliste preparaatide püsivus kasutuse ajal.

Moodul 4

On soovitatav esitada mürgisus koos kiirgusdoosiga. Diagnostikas on see radiofarmatseutiliste preparaatide kasutamise tulemus; teraapias on see soovitatav omadus. Seetõttu osutatakse radiofarmatseutiliste preparaatide ohutuse ja tõhususe hinnangus ravimitele esitatavatele nõuetele ja kiirguse dosimeetriaga seotud asjaoludele. Elundi/koe kokkupuuteaeg kiirgusega dokumenteeritakse. Prognoositav kiirguse neeldumisdoos teatava manustamisviisi puhul arvutatakse konkreetse rahvusvaheliselt tunnustatud süsteemi alusel.

Moodul 5

Vajaduse korral esitatakse nende kliiniliste katsete tulemused, mis on põhjendatud kliinilistes kokkuvõtetes.

2.2. **Radiofarmatseutikumide prekursorid radioloogiliseks märgistamiseks**

Üksnes radiomärgistamiseks mõeldud radiofarmatseutilised prekursorid moodustavad erijuhtumi, mille korral peab esmaseks eesmärgiks olema radiomärgistamise väikese tõhususe või radiomärgistatud ühendi organismis lagunemise võimalikke tagajärgi iseloomustava teabe esitamine, s.o küsimused, mis on seotud vaba radionukliidi mõjuga patsiendile. Ühtlasi on vaja esitada tööohutusega, s.o haiglapersonali ja keskkonna kiirituse võimalustega seonduv asjakohane teave.

Eelkõige esitatakse vajadusel järgmine teave:

Moodul 3

Mooduli 3 sätteid kohaldatakse eespool (taanetes a–i) määratletud radiofarmatseutiliste prekursorite registreerimise suhtes.

Moodul 4

Esitatakse nõukogu direktiivides 87/18/EMÜ ja 88/320/EMÜ sätestatud häid laboritavasid käsitlevate sätete kohaselt tehtud ühekordse ja korduvdoosi toksilisuse uuringute tulemused, kui nende esitamatajätmine pole põhjendatud.

Radionukliidi mutageensuse uuringuid ei peeta kõnealusel juhul oluliseks.

Esitatakse asjaomase "külma" nukliidi keemilise toksilisusega ja jaotumisega seotud teave.

Moodul 5

Kliinilistest uuringutest saadud kliinilist laadi teavet prekursori iseärasuste kohta ei peeta üksnes radiomärgistamiseks mõeldud prekursorite korral asjakohaseks.

Esitatakse siiski asjaomase kandjaga liidetud radiofarmatseutilise prekursori kliinilist kasulikkust näitav teave.

3. HOMÖOPAATILISED RAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätteid moodulite 3 ja 4 kohaldamiseks artikli 1 lõikes 5 määratletud homöopaatiliste ravimite suhtes.

Moodul 3

Homöopaatiliste ravimite artikli 14 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse mooduli 3 sätteid artikli 15 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 16 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele ravimitele, järgmiste muudatustega:

a) Terminid

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatiliste ainete ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele, või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajadusel esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

b) Lähteainete kontrollimine

Lähteaineid (s.o kõiki valmisravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, kaasa arvatud toormaterjalid ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise materjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toormaterjalide suhtes ning tootmisprotsessi vahesaaduste suhtes kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui ravim sisaldab toksilisi koostisaineid ja kui kvaliteeti ei saa väikese kontsentratsiooni tõttu kontrollida valmisravimi koostisse kuuluvas lõpplahjenduses, on võimaluse korral vaja teha proov. Täielikult kirjeldatakse iga tootmisprotsessi järku alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuuluva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetaapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) Valmisravimi kontrollkatsed

Homöopaatiliste valmisravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid ja taotleja peab nõuetekohaselt põhjendama kõiki erandeid.

Tehakse toksikoloogilisest aspektist ohtlike koostisosade kvalitatiivse ja kvantitatiivse määramise katsed. Kui tuuakse põhjendus, et toksikoloogiliselt asjakohaste koostisosade määramise katseid pole võimalik teha suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, võib kvaliteeti tõendada tootmis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) Püsivuskatsed

Tuleb tõendada valmisravimi püsivust. Homöopaatiliste materjalide püsivust käsitlevaid andmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/trituratsioonidele. Kui mingit toimeaine kindlakstegemist ja kvantitatiivset määramist ei saa lahjendusastme tõttu teha, võib arvesse võtta ravimvormi püsivuse andmeid.

Moodul 4

Mooduli 4 sätteid kohaldatakse artikli 14 lõikes 1 osutatud homöopaatiliste ravimite lihtsustatud korras registreerimise suhtes järgmiste täpsustustega.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, s.o selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.

4. TAIMSED RAVIMID

Taimsete ravimite jaoks esitatud taotluste korral esitatakse täielik toimik, millesse lisatakse järgmised erilaadsed üksikasjad.

Moodul 3

Taimsete ravimite müügiloa suhtes kohaldatakse mooduli 3 sätteid, kaasa arvatud vastavus Euroopa farmakopöa monograafiatele. Võetakse arvesse teaduse taset taotluse esitamise ajal.

Peetakse silmas järgmisi üksnes taimsetele ravimitele omaseid asjaolusid.

(1) Taimsed ained ja taimsed preparaadid

Käesolevas lisas kasutatud mõistete *taimset ained ja preparaadid* tähendus on samaväärne Euroopa farmakopöas määratletud mõistete *taimset ravimid ja taimset ravipreparaadid* tähendusega.

Taimse aine nimetuste osas esitatakse kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse aine määratlus, muud nimetused (farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse preparaadi nimetustest esitatakse taime kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, teisend/sort ja autor) ning (vajadusel) kemotüüp, taime osad, taimse preparaadi määratlus, taimse aine sisalduse määr taimses preparaadis, muud nimetused (muudes farmakopöades mainitud sünonüümid) ja laboratoorne kood.

Taimse aine ja vajadusel taimse preparaadi struktuuri käsitlevas dokumendis esitatakse füüsikaline vorm, tuntud terapeutilise toimega koostisosade kirjeldused või iseloomulikud omadused (molekulivalem, suhteline molekulmass, struktuurivalem, kaasa arvatud suhteline ja absoluutne stereokeemiline valem) ning teised koostisosad.

Taimse aine tootjat käsitlevas dokumendis märgitakse iga tarnija nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega/kogumisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse preparaadi tootjat käsitlevas dokumendis märgitakse iga tootja nimi, aadress, ja kohustused, kaasa arvatud lepingulised töövõtjad, ja vajadusel kõik taimse aine tootmisega ja kontrollimisega seotud kavandatavad tootmiskohad või rajatised.

Taimse aine tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimede tootmise ja kogumise kohta, kaasa arvatud ravimtaime geograafiline päritolu ning kasvatamise, koristamise ja ladustamise tingimused.

Taimse preparaadi tootmisprotsessi ja selle kontrollimise kirjelduses tuleb esitada piisavalt teavet taimse preparaadi tootmisprotsessi kohta, sealhulgas töötlemise kirjeldus, kasutatavad lahustid ja reaktiivid, puhastamisetapid ning standardimine.

Tootmisprotsessi arendusest esitatakse lühike ülevaade, mis kirjeldab vajadusel taimse(te) aine(te) või taimse(te) preparaate arendust, võttes arvesse kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse toetavates bibliograafilistes andmetes esitatud taimsete ainete ja taimsete preparaate fütokeemilise koostise võrdluse tulemusi taotluse objektiks olevas taimses ravimis toimeaine(te)na sisalduva(te) taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate koostisega.

Taimse aine struktuuri ja muude omaduste selgitamiseks esitatakse selle botaaniline, makroskoopiline, mikroskoopiline ja fütokeemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Taimse preparaadi struktuuri ja muude omaduste selgitamisel esitatakse selle fütokeemiline ja füüsikalise-keemiline iseloomustus ning vajadusel bioloogiline aktiivsus.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate spetsifikatsioonid.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate kontrollimiseks ettenähtud analüüsimenetlused.

Esitatakse teave analüüsimenetluste valideerimise kohta, sealhulgas vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate kontrollimiseks kasutatud analüüsides saadud tulemused.

Partiide kaupa analüüsimise puhul esitatakse partiide kirjeldused ja vajadusel taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate partiide kontrollimiseks kasutatud analüüsides saadud tulemused, sealhulgas ka farmakopöasse kuuluvate ainete osas saadud tulemused.

Vajadusel esitatakse taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate spetsifikatsioonide põhjendused.

Vajadusel esitatakse teave taimse(te) aine(te) ja taimse(te) preparaate kontrollimisel kasutatud etalonide ja etalonainete kohta.

Kui taimset ainet või taimset preparaati on käsitletud mõnes monograafias, võib taotleja Euroopa Ravimikvaliteedi direktoraadilt taotleda vastavussertifikaadi väljaandmist.

(2) Taimsed ravimid

Preparaadi arenduse kohta esitatakse lühike kokkuvõte, mis peaks kirjeldama taimse ravimi arendust, arvestades kavandatavat manustamisteed ja kasutusviisi. Vajadusel käsitletakse bibliograafiliste andmete toetamiseks kasutatud toodete ja taotluse objektiks oleva ravimi fütokeemiliste koostiste võrdlustulemusi.

5. HARVA KASUTATAVAD RAVIMID

— Harva kasutatavate ravimite puhul määruse (EÜ) nr 141/2000 tähenduses võib kohaldada II osa punkti 6 (erandlikud asjaolud) üldisi sätteid. Taotleja peab sel juhul mittekliinilises ja kliinilises ülevaates selgitama, miks pole võimalik esitada täielikku teavet ning põhjendada asjaomase ravimi kasulikkuse/ohutuse tasakaalu.

— Kui harvakasutatava ravimi müügiloo taotleja toetub artikli 10 lõike 1 punkti a alapunkti ii ja käesoleva lisa II osa 1. punkti (väljakujunenud meditsiiniline kasutamine) sätetele, võib asjaomase aine süstemaatiline ja dokumenteeritud kasutamine erandina viidata selle aine käesoleva direktiivi artikli 5 sätete kohasele kasutamisele.

IV OSA

KÕRGTEHNOLOOGILISED RAVIMID

Kõrgtehnoloogiliste ravimite tootmisprotsessid keskenduvad mitmesugustele geeniülekanete teel saadud biomolekulidele ja/või terapeutilistele biotehnoloogiate abil muundatud rakkudele, mis kujutavad endast toimeainet või toimeaine osa.

Nende ravimite puhul peab müügiloo taotluse toimik vastama käesoleva lisa I osas kirjeldatud vorminõuetele.

Rakendatakse mooduleid 1–5. Geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise korral pööratakse tähelepanu geneetiliselt muundatud organismide püsivusele retsiipiendi organismis ja nende paljunemise või edasise muundumise võimalusele pärast keskkonda viimist. Keskkonnaohtlikkust käsitlev teave tuleks esitada mooduli 1 lisas.

1. GEENITERAAPIA RAVIMID (INIMPÄRITOLUGA JA KSENOGEENSED)

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *geeniteraapia ravimid* tähistab profülaktilise, diagnostilise või terapeutilise geeni (s.o nukleiinhappe fragmendi) *in vivo* või *in vitro* inimese/loomade rakkudesse ülekandmisele ja selle hilisemale *in vivo* avaldumisele suunatud tootmisprotsesside abil saadud toodet. Geeniülekanne *vektori* nimetuse all tuntud ülekandesüsteem hõlmab ka avaldumissüsteemi, kusjuures vektor võib olla nii viirusliku kui mitteviirusliku päritoluga. Vektor võib paikneda ka inimese või looma rakus.

1.1. Mitmesugused geeniteraapia tooted

a) Allogeensetel või ksenogeensetel rakkudel põhinevad geeniteraapia ravimid

Vektor valmistatakse ette varem ja seda hoitakse kasutusvalmis kuni vastuvõtuorganismi rakkudesse viimiseni.

Rakud on kogutud varem ja neid võib töödelda piiratud eluaja jooksul (kogumispank või algrakkudest kasvatatud pank).

Vektori poolt geneetiliselt muundatud rakud kujutavad endast toimeainet.

Valmisravimi saamiseks võib olla vaja täiendavaid töötlemisetappe. Selline ravim on oma olemuse poolest ette nähtud manustamiseks teatavale hulgale patsientidele.

b) Autoloogsetel inimrakkudel põhinevad geeniteraapia ravimid

Toimeaineks on partii kasutamiskvaliteetset vektoreid, mida hoitakse kuni autoloogsetesse rakkudesse viimiseni.

Valmisravimi saamiseks võivad olla vajalikud täiendavad töötlustetapid.

Need ravimid valmistatakse rakkudest, mis on saadud ühelt konkreetselt patsiendilt. Seejärel muundatakse rakke geneetiliselt, kasutades asjakohast, varem ette valmistatud toimegeeni kandvat valmisvektorit. Saadud preparaat süstitakse samale patsiendile tagasi ja see on alati mõeldud ühele kindlale patsiendile. Kogu tootmisprotsessi patsiendi rakkude kogumisest kuni tagasisüstimiseni käsitletakse ühe menetlusena.

c) Lisatud (profülaktilise, diagnostilise või raviotstarbelise) geenimaterjaliga kasutamiskvaliteetset vektorite manustamine

Toimeaineks on kasutamiskvaliteetset vektorite partii.

Valmisravimi saamiseks võivad vajalikud olla täiendavad töötlustetapid. Seda tüüpi ravimid on ette nähtud mitmele patsiendile manustamiseks.

Geneetilise materjali ülekandmine võib toimuda valmisvektori otsese süstimise teel retsiipiendile.

1.2. Erinõuded seoses mooduliga 3

Geeniteraapia ravimite hulka kuuluvad:

- isoleeritud nukleiinhapped,
- nukleiinhapete või mitteviruslike vektorite kompleksid,
- viiruslikud vektorid,
- geneetiliselt muundatud rakud.

Nagu muudegi ravimite puhul, võib kindlaks teha kolm tootmisprotsessi elementi:

- lähteained: materjalid, millest toodetakse toimeainet, näiteks soovitatav geen, avaldumisplasmiidid, rakupangad ja viiruse või mittevirusliku vektori varud,
- toimeaine: rekombinantne vektor, viirus, isoleeritud või mitmekaupa eraldatud plasmiidid, viiruse tootmiseks vajalikud rakud, laboris geneetiliselt muundatud rakud,
- valmisravim: toimeaine, mis on suletud lõplikku kontaktpakendisse ettenähtud raviotstarbeliseks kasutamiseks. Sõltuvalt geeniteraapia ravimi tüübist võib mõne manustamis- ja kasutamiseviisi puhul olla vajalik patsiendi rakkude töötlemine *ex vivo* (vt 1.1.b).

Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele asjaoludele:

- a) Esitatud peab olema teave geeniteraapia ravimi asjakohaste omaduste kohta, kaasa arvatud avaldumiseviis rakkude sihtpopulatsioonil. Esitatakse teave kodeeriva geeni päritolu, omaduste ja ehituse kohta, selle nukleotiidjärjestuse kontrollimise kohta, kaasa arvatud terviklikkus ja püsivus. Lisaks terapeutilise toimega geenile esitatakse muude geenide nukleotiidjärjestus ja reguleerivad elemendid ning tugivektorid.
- b) Esitatakse teave geeni ülekandeks ja siirdamiseks kasutatava vektori omaduste kohta. Selle hulka kuuluvad füüsikalised-keemilised omadused ja/või bioloogiline/immunoloogiline iseloomustus.

Ravimite puhul, milles geeniülekanne soodustamiseks kasutatakse mikroorganisme (bioloogiline geeniülekanne), näiteks baktereid ja viirusi, esitatakse andmed vanemtüve patogeeniliste omaduste ja tropismi kohta konkreetsete kudede ja rakutüüpide suhtes ning rakutsükli sõltuvus välismõjudest.

Ravimite puhul, milles geeniülekanne soodustamiseks kasutatakse mittebioloogilisi vahendeid, esitatakse nii üksikute koostisosade kui ka nende kombinatsioonide füüsikalised-keemilised omadused.

- c) Vajadusel esitatakse geeniteraapia ravimite puhul rakupankade moodustamise ja kultuurides kasvatamise põhimõtted ja iseloomustus.
- d) Märgitakse rekombinantse vektori kandmiseks vajalike rakkude päritolu.

Inimpäritolu korral dokumenteeritakse vanus, sugu, mikrobioloogiliste ja viirusuuringute tulemused, tagasilükkamiskriteeriumid ja päritoluriik.

Loomsete rakkude korral esitatakse üksikasjalik teave järgmistele asjaoludele:

- Loomade päritolu
- Kasvutingimused ja hooldus
- Transgeensed loomad (saamise meetod, transgeensete rakkude iseloomustus, siirdatud geeni olemus)
- Nakkushaiguste ärahoidmise ja jälgimise meetmed lähte-/doonorloomadel
- Uuringud nakkusetekitajate suhtes
- Vahendid
- Lähte- ja toormaterjalide kontrollimine

Kirjeldatakse rakkude kogumise meetodit, kaasa arvatud lähtekoe paiknemine, selle liik, toimimisvõtted, transport, säilitamine ja jälgitavus ning kogumise käigus tehtud kontrollid.

- e) Esitatava dokumentatsiooni olulise osa moodustab viirusnakkuste ohu hindamine ning toote jälgitavus alates doonorloomast kuni valmisravimini. Näiteks peab olema välistatud paljunemisvõimeliste viiruste leidumine paljunemisvõimetute viiruslike vektorite varudes.

2. SOMAATILISE RAKUTERAAPIA RAVIMID (INIMPÄRITOLUGA JA KSENOGEENSED)

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *somaatilise rakuteraapia ravimid* tähistab autoloogsete (patsiendilt endalt pärinevate), allogeensete (teiselt inimisendilt pärinevate) või ksenogeensete (loomadelt pärinevate) somaatiliste elusrakkude kasutamist, mille bioloogilised omadused on terapeutilise, diagnostilise või profülaktilise toime saavutamiseks oluliselt muudetud ainevahetuslike, farmakoloogiliste või immunoloogiliste manipulatsioonide abil. Selline manipulatsioon hõlmab autoloogsete rakupopulatsioonide kasvatamist või aktiveerimist *ex vivo* (nt adoptiivne immunoteraapia), allogeensete ja ksenogeensete rakkude kasutamist koos meditsiiniseadmetega *ex vivo* või *in vivo* (nt mikrokapslid, implanteeritavad maatriksid, kas biolagunevad või mitte).

Erinõuded rakuteraapia ravimitele seoses mooduliga 3

Somaatilise rakuteraapia ravimite hulka kuuluvad:

- immunoloogiliste, ainevahetuslike või funktsionaalsete omaduste kvalitatiivseks või kvantitatiivseks muutmiseks manipuleeritud rakud;
- sorteeritud, valitud ja manipuleeritud rakud, mis seejärel läbivad valmisravimi saamiseks tootmisprotsessi;
- mitterakuliste komponentidega kombineeritud manipuleeritud rakud, (nt bioloogilised või inertsed maatriksid või meditsiiniseadmed), mis avaldavad põhilist valmistoote puhul soovivat toimet;
- autoloogsed rakuteisendid, mille omadused ilmnevad erilistes kasvutingimustes *in vitro*;
- geneetiliselt muundatud või muul viisil manipuleeritud rakud, millel ilmnevad seni avaldumata homologsed või mittehologsed funktsionaalsed omadused.

Kogu tootmisprotsessi alustades patsiendi rakkude kogumisest (autoloogsel juhul) kuni tagasisüstimiseni käsitatakse üheainsa menetlusena.

Nagu muudegi ravimite puhul, identifitseeritakse kolm tootmisprotsessi astet:

- lähtematerjalid: materjalid, millest toodetakse toimeainet, s.o organid, koed, kehavedelikud või rakud,
- toimeaine: manipuleeritud rakud, rakkude lüsaadid; paljunevad rakud ning koos inertsete maatriksitega ja meditsiiniseadmetega kasutatavad rakud,
- valmisravimid: toimeaine, mis on suletud kontaktpakendisse kavatsetavaks raviotstarbeliseks kasutuseks.

a) Üldine teave toimeaine(te) kohta

Rakuteraapia ravimite toimeained koosnevad rakkudest, mis *in vitro* töötamise tulemusel ilmutavad algmaterjali füsioloogilistest ja bioloogilistest omadustest erinevaid profülaktilisi, diagnostilisi või terapeutilisi omadusi.

Selles jaos kirjeldatakse asjaomast rakutüüpi ja kultuuri. Dokumenteeritakse koed, organid ja kehavedelikud, millest rakud on eraldatud, samuti autoloogsed, allogeensed või ksenogeensed doonorpartiid ja nende geograafiline päritolu. Üksikasjalikult käsitletakse rakkude kogumist, tootmiseelset proove ja säilitamist. Allogeensete rakkude puhul pööratakse erilist tähelepanu protsessi kõige esimesele etapile, mille käigus valitakse välja doonorid. Märgitakse tehtud manipulatsiooni tüüp ja toimeainena kasutatavate rakkude füsioloogiline funktsioon.

b) Toimeaine(te) lähtematerjalidega seotud teave

1. Inimese somaatilised rakud

Inimese somaatiliste rakuteraapia ravimid valmistatakse kindlast arvulisest kogusest (*pool*) eluvõimelistest rakkudest, mis on saadud inimorganismist eraldatud organitest ja kudedest või täpselt määratletud rakupangast lähtuva tootmisprotsessi tulemusel, kus viimasel juhul rakukogum pärineb pidevast järglusliinist. Käesolevas peatükis tähistab mõiste *toimeaine* inimrakukultuuri ja *valmistood* tähistab ettenähtud meditsiiniliseks kasutuseks formeeritud inimrakukultuuri.

Lähtematerjalid ja kõik tootmisprotsessi järgud dokumenteeritakse täielikult, sealhulgas ka viirusohutuse aspektist.

(1) Inimpäritoluga organid, koed, kehavedelikud ja rakud

Dokumenteeritakse allikorganismi andmed, nagu vanus, sugu, mikrobioloogiline staatus, tagasilükkamise kriteeriumid ja päritoluriik.

Dokumenteeritakse kogumise kirjeldus, sealhulgas koht, rakutüüp, toimingud, kogumite moodustamine, transportimine, säilitamine ja jälgitavus, ning kogutud materjali kontrollid.

(2) Rakupankade moodustamise süsteemid

Rakupankade moodustamise ettevalmistuse ja kvaliteedikontrolli suhtes kohaldatakse I osas kajastatud asjakohaseid nõudeid. Eriti puudutab see allogeensete ja ksenogeensete rakkude kasutamist.

(3) Lisamaterjalid või täiendavad meditsiiniseadmed

Esitatakse teave mis tahes toormaterjali kohta (nt tsütokiinid, kasvufaktorid, kasvukeskkond) või võimalike lisamaterjalide ja -seadmete kasutamise kohta (nt rakkude sorteerimise vahendid, bioloogiliselt sobivad polümeerid, maatriksid, kiud ja helmed bioloogilise sobivuse, funktsionaalsuse ja nakkusohu seisukohast).

2. Loomade somaatilised (ksenogeensed) rakud

Esitatakse üksikasjalik teave järgmiste asjaolude kohta:

- Loomade päritolu
- Kasvutingimused ja hooldus
- Geneetiliselt muundatud loomad (saamise meetodid, transgeensete rakkude iseloomustus, siiratud või eemaldatud (*knock out*-) geeni olemus.
- Nakkuste ärahoidmise ja jälgimise meetmed päritolu-/doonorloomadel
- Kontroll nakkusetekitajate suhtes, kaasa arvatud vertikaalselt edasikanduvad mikroorganismid (ka endogeensed retroviirused)
- Vahendid
- Rakupankade moodustamise süsteemid
- Lähte- ja toormaterjalide kontroll

a) Teave toimeaine(te) ja valmisravimi tootmisprotsessi kohta

Dokumenteeritakse tootmisprotsessi järgud, nagu organite/kudede eraldamine, soovitava rakupopulatsiooni väljalimine, rakkude kasvatamine *in vitro*, rakkude muundamine kas füüsikalise-keemiliste vahenditega või geeniülekanega.

b) Toimeaine(te) iseloomustus

Esitatakse kogu asjakohane teave soovitava rakupopulatsiooni täpseks identifitseerimiseks vajalike omaduste kohta (päritoluliik, tsütogeneetiline profiil, morfoloogiline analüüs), puhtuse (juhulikud mikrobioloogilised ja rakulised lisandid), toimetugevus (kindlakstehtud bioloogiline aktiivsus) ja sobivus kavatsetavaks meditsiiniliseks kasutamiseks (karüoloogilised ja kantserogeensuuringud).

c) Valmisravimi farmatseutiline arendus

Peale konkreetse kasutatava manustamismeetodi (veenisisene infusioon, süstimine haiguskoldesse, kirurgiline siirdamine) esitatakse teave ka võimalike meditsiiniliste lisaseadmete kohta (bioloogiliselt sobivad polümeerid, maatriksid, kiud, terad) koosobivuse ja vastupidavuse seisukohast.

d) Jälgitavus

Toodete jälgitavuse tagamiseks doonorist kuni valmisravimini esitatakse üksikasjalik kulgemisskeem.

3. MOODULITEGA 4 JA 5 SEOTUD ERINÕUDED GEENITERAAPIA RAVIMITELE JA SOMAATILISE RAKUTERAAPIA RAVIMITELE (INIMPÄRITOLUGA JA KSENOGEENSETELE)

3.1. **Moodul 4**

Geeniteraapia ja somaatilise rakuteraapia ravimite puhul on teada, et moodulis 4 sätestatud tavapärased nõuded ravimite mittekliinilisele testimisele ei pruugi olla sobivad kõnealuste toodete ainulaadsete ja eripäraste struktuursete ja bioloogiliste omaduste tõttu, nagu kõrge liigispetsiifilisus, organismispetsiifilisus, immunoloogilised barjäärid ja erinevused pleiotroopsetes reaktsioonides.

Mittekliinilise arenduse loogiline skeem ja asjakohase liigi või mudeli valiku kriteeriumid peavad olema nõuetekohaselt kajastatud moodulis 2.

Funktsioonide ja toksilisuse kohta tehtud konkreetsete tähelepanekute ekstrapoleerimiseks inimorganismis *in vivo* avalduvale toimele võib olla vajalik kindlaks määrata või arendada uusi loomseid mudeleid. Ohutus- ja efektiivsushinnangute toetamiseks ja tõestamiseks esitatakse loomsete haigusmudelite kasutamise teaduslik põhjendus.

3.2. **Moodul 5**

Kõrgtehnoloogiliste ravimite efektiivsust tuleb tõendada nii, nagu kirjeldatud moodulis 5. Mõne toote ja mõne terapeutilise näidustuse korral võib tavapäraste kliiniliste katsetuste tegemine siiski olla võimatu. Iga kõrvalekallet olemasolevatest juhenditest põhjendatakse moodulis 2.

Kõrgtehnoloogiliste ravimite kliiniline arendus on mõneti eripärane toimeainete kompleksse ja labiilse laadi tõttu. See nõuab täiendavat uurimist seoses rakkude eluvõimelisuse, paljunemise, migratsiooni ja diferentseerumisega (somaatiline rakuteraapia) toodete kasutamise eriliste kliiniliste tingimuste tõttu või geenide avaldumisega seotud eripärase toime tõttu (somaatiline geeniteraapia).

Kõrgtehnoloogilise ravimi müügiloa taotluses tuleb osutada selliste toodetega kaasnevatele erilaadsetele ohtudele, mis tekivad saastumise korral nakkusetekitajatega. Erilist rõhku tuleks panna ühest küljest arenduse varastele järkudele, sealhulgas doonorite valikule rakuteraapia ravimite puhul ning teisest küljest ravimenetlusele tervikuna, sealhulgas ravimi nõuetekohasele käsitlemisele ja manustamisele.

Peale selle peaks taotluse moodul 6 sisaldama vajadusel andmeid elusrakkude retsipientorganismis funktsioneerimise ja arengu kontrolli- ja jälgimise meetmete kohta, et vältida haigustekitajate edasikandumist retsiptendile ja minimeerida mis tahes võimalikke ohtusid rahva tervisele.

3.2.1. Inimese farmakoloogia alased ja efektiivsusuuringud

Inimese farmakoloogia alased uuringud peaksid andma teavet soovitava toimelaadi kohta, põhjendatud kriteeriumide abil saadud hinnangulise efektiivsuse kohta, jaotumise kohta organismis, sobiva doosi, raviskeemi ja manustamismeetodite või efektiivsusuuringute jaoks soovitava kasutamiseviisi kohta.

Tavapärased farmakokineetilised uuringud ei pruugi mõnede kõrgtehnoloogiliste ravimite puhul olla asjakohased. Mõnikord ei ole uuringud tervetel vabatahtlikel teostatavad ning doosi ja farmakokineetikat on kliinilistes katsetustes raske kindlaks määrata. Siiski on vaja uurida ravimi jaotumist ning käitumist *in vivo*, kaasa arvatud rakkude paljunemine ja pikaajalised funktsioonid ning geenitoote puhul selle jaotumist, geeni avaldumise määra ja selle kestust. Kasutatakse asjakohaseid katseid, ja vajadusel töötatakse välja katsed rakutoote või soovitud geeni avaldumisraku jälgitavuseks inimkehas ning manustatud või transfekteeritud rakkude funktsiooni jälgimiseks.

Kõrgtehnoloogilise ravimi efektiivsuse ja ohutuse hindamine peab sisaldama kogu raviprotseduuri hoolikat kirjeldust ja hindamist, kaasa arvatud erilised manustamisteed nagu rakkude transfektsioon *ex vivo*, manipulatsioonid *in vitro*, või invasiivsete tehnikate kasutamine) ja võimalike kaasnevate raviliikide (kaasa arvatud immunosupressiivne, viirustevastane ja tsütotoksiline ravi) katsetamine.

Kogu menetlust katsetatakse kliiniliselt ja kirjeldatakse tooteinfos.

3.2.2. Ohutus

Käsitletakse ravimi või valkude manustamise immuunvastusest, immunoloogilisest äratõukereaktsioonist, immunosupressioonist või immunoisolatsiooni seadmete rikest tulenevaid ohutuse küsimusi.

Mõned kõrgtehnoloogilised või somaatilise rakuteraapia ravimid (nt ksenogeensed rakuteraapiaravimid ja teatavad geeniülekaneravimid) võivad sisaldada paljunemisvõimelisi osakesi ja/või nakkusetekitajaid. Patsienti võib olla vaja loa andmisele eelnevas ja järgnevas faasis jälgida võimalike nakkuste ja/või nende patoloogiliste tüsistuste arengu suhtes; seda järelevalvet võib olla vaja laiendada patsiendiga lähedalt kokku puutunud isikutele, kaasa arvatud tervishoiutöötajad.

Edasikanduvate haigusetekitajatega saastumise ohtu ei saa mõne somaatilise rakuteraapia ravimi ja teatavate geeniülekaneravimite kasutamisel täielikult välistada. Riski võib aga vähendada miinimumini moodulis 3 kirjeldatud asjakohaste meetmete abil.

Tootmisprotsessiga ühendatud meetmeid tuleb täiendada kaasnevate katsetustega, kvaliteedikontrolli menetlustega ja asjakohase järelevalvega, mida tuleb kirjeldada moodulis 5.

Teatavate kõrgtehnoloogiliste ravimite kasutamist võib olla tarvis ajutiselt või püsivalt piirata asutustega, kellel on olemas dokumenteeritud kogemused ja patsientide edaspidise ohutuse tagamiseks vajalikud vahendid. Samasugune lähenemine võib osutada asjakohaseks mõnede geeniteraapia ravimite puhul, millega kaasneb paljunemisvõimeliste nakkusetekitajate oht.

Vajadusel arvestatakse käsitletakse toimikus ka jälgimist hiliskomplikatsioonide suhtes.

Taotleja peab vajadusel esitama üksikasjaliku riskijuhtimise kava, mis sisaldab patsiendi kliinilisi ja laboratoorseid andmeid, olulisi epidemioloogilisi andmeid ja vajadusel doonori ja retsiptiendi koeproovide arhiivandmeid. Selline süsteem peab tagama ravimi kulu jälgitavuse ja ebasoovitavate sündmuste kahtluse korral kiire tegutsemise.

4. ERIÕIEND KSENOTRANSPANTATSIOONI RAVIMITE KOHTA

Käesolevas lisas kasutatud mõiste *ksenotransplantatsioon* tähistab mis tahes menetlust, mis sisaldab eluskudedele või loomadelt saadud organite või elusate loomsete mitteinimpäritoluga rakkude, kudede või organitega *ex vivo* kokku puutunud inimese kehavedelike, rakkude, kudede või organite siirdamist, implanteerimist või infusiooni inimorganismi.

Erilist rõhku pannakse lähtematerjalide iseloomustusele.

Nende kohta esitatakse vastavalt erijuhendile üksikasjalik teave järgmistes üksikasjades:

- Loomade päritolu
- Loomade kasvutingimused ja hooldus
- Geneetiliselt muundatud loomad (saamise meetod, transgeensete rakkude iseloomustus, siiratud või emaldatud (*knock-out*-) geeni olemus
- Meetmed nakkuste vältimiseks ja jälgimiseks päritolu-/doonorloomadel
- Uuringud nakkusetekitajate suhtes
- Vahendid
- Lähte- ja toormaterjalide kontroll
- Jälgitavus.

(¹) Inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvaheline konverents.

(²) EÜT L 193, 17.7.1991, lk 30.

(³) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

(⁴) EÜT L 15, 17.1.1987, lk 29.

(⁵) EÜT L 145, 11.6.1988, lk 35.

(⁶) EÜT L 159, 27.6.2003, lk 1.

(⁷) EÜT L 159, 27.6.2003, lk 24.

(⁸) EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

(⁹) EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.

(¹⁰) EÜT L 237, 10.9.1994, lk 13.

(¹¹) EÜT L 313, 13.12.2000, lk 22.

(¹²) EÜT L 55, 11.3.1995, lk 15.

(¹³) EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1."
