

32003L0063

L 159/46

SLUŽBENI LIST EUROPSKE UNIJE

27.6.2003.

DIREKTIVA KOMISIJE 2003/63/EZ**od 25. lipnja 2003.****o izmjeni Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu****(Tekst značajan za EGP)**

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

uzimajući u obzir Direktivu Europskog parlamenta i Vijeća 2001/83/EZ od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu ⁽¹⁾, kako je zadnje izmijenjena Direktivom 2002/98/EZ ⁽²⁾, a posebno njezin članak 120.,

budući da:

- (1) Svaki lijek za humanu primjenu koji se stavlja na tržište Europske zajednice mora imati odobrenje za stavljanje u promet koje izdaje nadležno tijelo. S ciljem dobivanja odobrenja za stavljanje u promet potrebno je predati zahtjev koji sadrži pojedinosti i dokumente koji se odnose na rezultate ispitivanja i pokusa provedenih na tom lijeku.
- (2) Potrebno je prilagoditi detaljne znanstvene i tehničke zahtjeve Priloga I. Direktivi 2001/83/EZ kako bi se u obzir uzeo znanstveni i tehnički napredak i posebno niz novih zahtjeva koji proizlaze iz novijeg zakonodavstva. Izgled i sadržaj zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet treba unaprijediti kako bi se olakšala ocjena i kvalitetnija uporaba određenih dijelova dokumentacije koji su zajednički za nekoliko lijekova.
- (3) U okviru Međunarodne konferencije o usklađivanju (ICH) 2000. godine dogovoreno uvođenje usklađenog oblika i terminologije zajedničkog tehničkog dokumenta putem kojeg bi bilo moguće ostvariti homogenu strukturu i izgled zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu. Stoga bi trebalo uvesti standardizirane zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, kako bi se zajednički tehnički dokument mogao neposredno primjenjivati.

- (4) Standardizirani zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet (usklađeni oblik) trebali bi biti primjenjivi na bilo koju vrstu lijeka za humanu primjenu, bez obzira na postupak izdavanja odobrenja za stavljanje u promet. Neki lijekovi imaju, pak, tako posebna obilježja da ne mogu biti ispunjeni svi zahtjevi. Kako bi se riješile ovakve posebne situacije, treba pojednostaviti izgled zahtjeva.

- (5) Sigurnost bioloških lijekova oslanja se na strogu provjeru njihovih polaznih materijala. Uvjete za prikladnost ljudskih darovatelja i provjeru darovanog materijala polaznih materijala za lijekove iz krvne plazme utvrđena je u Direktivi 2002/98/EZ o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ. Izmjenjuje se članak 109. Direktive 2001/83/EZ. Lijekovi iz krvne plazme sami po sebi su biološki lijekovi, čija se proizvodnja temelji na pažljivom postupanju s ljudskom plazmom kao polaznim materijalom. Kako bi se uzela u obzir činjenica da se ista plazma u većini slučajeva koristi kao materijal za nekoliko lijekova i, zbog toga, da znatan dio dokumentacije potrebne za odobravanje stavljanja u promet može biti zajednički velikom broju drugih dokumentacija za sasvim drukčije lijekove iz krvne plazme, prikladno je uspostaviti novi sustav s ciljem pojednostavljenja postupaka za odobrenje i onih za značajne izmjene lijekova iz krvne plazme za humanu primjenu.

Radi toga trebalo bi uvesti koncept glavne dokumentacije o plazmi (PMF), posebno kako bi se omogućilo umrežavanje nacionalnih stručnih znanja, te jedinstvena procjena koju bi koordinirala EMEA. PMF treba predstavljati samostalni dokument, odvojen od dokumentacije potrebne za odobravanje stavljanja u promet putem kojeg se može uskladiti provjera odgovarajućih informacija o polaznom materijalu korištenom za proizvodnju lijekova iz krvne plazme. Sustav PMF-a trebao bi se sastojati od dvostupanjskog ocjenjivanja: prvo, ocjenjivanje PMF-a koje bi se provelo na razini Zajednice, čiji rezultat, tj. potvrdu o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za svaki PMF, mora uzeti u obzir svako nacionalno nadležno tijelo, čime se sprečava svaka naknadno ponovno ocjenjivanje; drugo, ocjenjivanje gotovog lijeka iz krvne plazme koji sadrži izmijenjeni dio PMF-a (dva ključna dijela sadržaja, porijeklo plazme i kakvoća-sigurnost plazme).

⁽¹⁾ SL L 311, 28.11.2001., str. 67.

⁽²⁾ SL L 33, 8.2.2003., str. 30.

Ovo bi trebala ostati zadaća nadležnog tijela koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet lijeka iz krvne plazme.

- (6) U slučaju cjepiva za humanu primjenu, isti antigen može biti zajednički za nekoliko lijekova (cjepiva) i svaka promjena tog antigena, *ipso facto*, može stoga utjecati na nekoliko cjepiva odobrenih kroz različite postupke. Kako bi se pojednostavili postojeći postupci ocjene takvih cjepiva, kako oni za izdavanje prvog odobrenja za stavljanje u promet i za njegove naknadne izmjene zbog izmjena u procesu proizvodnje i provjere pojedinih antigena u kombiniranim cjepivima, trebalo bi uvesti novi sustav temeljen na konceptu glavne dokumentacije o antigenu cjepiva (VAMF). Takav VAMF omogućuje umrežavanje nacionalnih stručnih znanja, i jedinstvenu procjenu dotičnog antigena u cjepivu, koju bi koordinirala EMEA. VAMF treba predstavljati samostalni dokument, odvojen od dokumentacije za odobrenje za stavljanje u promet, i davati sve odgovarajuće informacije o biološkoj i kemijskoj prirodi jednog specifičnog antigena, koji čini jednu od djelatnih tvari jedne ili nekoliko kombiniranih cjepiva.

- (7) Sustav VAMF-a bi se trebao sastojati od dvostupanjskog ocjenjivanja: prvo, ocjenjivanja VAMF-a koje bi se provela na razini Zajednice, čiji rezultat, tj. potvrdu o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za svaki PMF, mora uzeti u obzir svako nacionalno nadležno tijelo, čime se sprečava svaka naknadno ponovno ocjenjivanje; drugo, ocjenjivanje gotovog lijeka (kombiniranog cjepiva) koji sadrži izmijenjeni antigen zadaća je nadležnog tijela koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet kombiniranog cjepiva.

- (8) Biljni se lijekovi znatno razlikuju od konvencionalnih lijekova u mjeri u kojoj su oni u svojoj biti vezani uz posebne biljne tvari i biljne pripravke. Stoga je prikladno utvrditi posebne zahtjeve za takve lijekove s obzirom na standardizirane zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

- (9) Liječenje različitih stečenih i naslijeđenih patoloških poremećaja kod ljudi zahtijeva nove konceptijske pristupe temeljene na razvoju biotehnoških metoda. Ovo potonje uključuje uporabu lijekova za naprednu terapiju, temeljenih na procesima usmjerenima na različite biomolekule proizvedene prijenosom gena (lijekovi za gensku terapiju) i manipulirane ili obrađene stanice (lijekovi za staničnu terapiju) kao i djelatne tvari.

- (10) Sve dok one ostvaruju svoje glavno metaboličko, fiziološko i imunološko djelovanje u obnavljanju, ispravljanju ili mijenjanju fizioloških funkcija ljudi, ovi novi složeni lijekovi za terapiju predstavljaju novu kategoriju bioloških lijekova u smislu članaka 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ. Opća načela već primjenjiva na ove lijekove treba pobliže znanstveno i tehnički odrediti te utvrditi posebne zahtjeve s obzirom na standardizirane zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

- (11) Direktivu 2001/83/EZ treba na odgovarajući način izmijeniti.

- (12) Mjere predviđene ovom Direktivom u skladu s mišljenjem Stalnog odbora za lijekove za humanu primjenu,

DONIJELA JE OVU DIREKTIVU:

Članak 1.

Direktiva 2001/83/EZ mijenja se kako slijedi:

- (a) u drugom stavku članka 22. riječi „Dio 4. (G)” zamjenjuju se sljedećima:

„Dio II., točka 6.”;

- (b) Prilog I. zamjenjuje se tekстом u Prilogu ovoj Direktivi.

Članak 2.

Države članice donose zakone i druge propise potrebne za usklađivanje s ovom Direktivom najkasnije do 31. listopada 2003. One o tome odmah obavješćuju Komisiju.

Kada države članice donose ove mjere, one prilikom njihove službene objave sadržavaju uputu na ovu Direktivu ili se uz njih navodi takva uputa. Načine tog upućivanja određuju države članice.

Ova Direktiva primjenjuje se od 1. srpnja 2003.

Članak 3.

Ova Direktiva stupa na snagu trećeg dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Članak 4.

Ova Direktiva upućena je državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 25. lipnja 2003.

Za Komisiju
Erkki LIIKANEN
Član Komisije

PRILOG

Prilog I. Direktivi 2001/83/EZ zamjenjuje se sljedećim tekstom:

„PRILOG I.

ANALITIČKI, FARMAKOTOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LIJEKOVA

SADRŽAJ

Uvod i opća načela	14
Dio I. Zahtjevi za standardnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet	15
1. Modul 1: Administrativni podaci	15
1.1. Sadržaj	15
1.2. Obrazac prijave	15
1.3. Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku	16
1.3.1. Sažetak opisa svojstava lijeka	16
1.3.2. Označivanje i uputa o lijeku	16
1.3.3. Nacrti (mock-up) i uzorci	16
1.3.4. Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama	16
1.4. Podaci o stručnjacima	16
1.5. Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva	17
1.6. Procjena rizika za okoliš	17
2. Modul 2: sažeci	17
2.1. Sveukupni sadržaj	18
2.2. Uvod	18
2.3. Izvješće stručnjaka o kakvoći	18
2.4. Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji	18
2.5. Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji	18
2.6. Neklinički sažetak	19
2.7. Klinički sažetak	19
3. Modul 3: Kemijski, farmaceutski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže kemijske i/ili biološke djelatne tvari	19
3.1. Oblik i prikaz	19
3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi	22
3.2.1. Djelatna/e tvar(i)	23

3.2.1.1.	Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama	23
3.2.1.2.	Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari	24
3.2.1.3.	Karakterizacija djelatne(-ih) tvari	25
3.2.1.4.	Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari	25
3.2.1.5.	Poredbeni standard i poredbene tvari	25
3.2.1.6.	Primarno pakovanje djelatne tvari	25
3.2.1.7.	Stabilnost djelatne(-ih) tvari	25
3.2.2.	Gotovi lijek	25
3.2.2.1.	Opis i sastav gotovog lijeka	25
3.2.2.2.	Farmaceutski razvoj	26
3.2.2.3.	Postupak proizvodnje gotovog lijeka	27
3.2.2.4.	Provjera pomoćnih tvari	28
3.2.2.5.	Provjera kakvoće gotovog lijeka	28
3.2.2.6.	Poredbeni standardi ili tvari	29
3.2.2.7.	Pakovanje gotovog lijeka	29
3.2.2.8.	Stabilnost gotovog lijeka	29
4.	Modul 4.: Izvješća o nekliničkim ispitivanjima	29
4.1.	Oblik i prikaz	29
4.2.	Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi	30
4.2.1.	Farmakologija	31
4.2.2.	Farmakokinetika	31
4.2.3.	Toksikologija	32
5.	Modul 5.: Izvješća o kliničkim ispitivanjima	33
5.1.	Oblik i prikaz	33
5.2.	Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi	34
5.2.1.	Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima	36
5.2.2.	Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu	37
5.2.3.	Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima	37
5.2.4.	Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima	37
5.2.5.	Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti	38
5.2.5.1.	Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju	38
5.2.5.2.	Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima	38
5.2.6.	Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet	38
5.2.7.	Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima	38

Dio II.	Posebni zahtjevi i dokumentacija za davanje odobrenja	39
1.	Provjerena medicinska uporaba	39
2.	Istovrsni lijekovi	40
3.	Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama	40
4.	Sličan biološki lijek	40
5.	Lijekovi s novom kombinacijom djelatnih tvari	41
6.	Dokumentacija za davanje odobrenja u iznimnim okolnostima	41
7.	Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja	41
Dio III.	Posebne grupe lijekova	42
1.	Biološki lijekovi	42
1.1.	Lijekovi iz krvne plazme	42
1.2.	Cjepiva	44
2.	Radiofarmaceutici i prekursori	45
2.1.	Radiofarmaceutici	45
2.2.	Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja	46
3.	Homeopatski lijekovi	47
4.	Biljni lijekovi	48
5.	Lijekovi za liječenje teških i rijetkih bolesti („orphan” lijekovi)	49
Dio IV.	Lijekovi za naprednu terapiju	50
1.	Lijekovi za gensku terapiju (ljudski i ksenogenični)	50
1.1.	Raznolikost lijekova za gensku terapiju	50
1.2.	Posebni uvjeti koji se odnose na Modul 3	51
2.	Lijekovi za terapiju somatskim stanicama (ljudski i ksenogenični)	52
3.	Posebni uvjeti za lijekove za gensku terapiju i terapiju somatskim stanicama (ljudskim i ksenogeničnim) koji se odnose na module 4 i 5	54
3.1.	Modul 4.	54
3.2.	Modul 5.	54
3.2.1.	Ispitivanja ljudske farmakologije i djelotvornosti	55
3.2.2.	Sigurnost primjene	55
4.	Posebno izvješće o ksenotransplantacijskim lijekovima	56

Uvod i opća načela

- (1) Podaci i dokumenti koji prate zahtjev za davanje odobrenja u skladu s člancima 8. i 10., stavkom 1. prilažu se u skladu sa zahtjevima propisanim ovim Prilogom i smjernicama koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 2 B, Obavijest podnositeljima zahtjeva, Lijekovi za humanu primjenu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Zajednički tehnički dokument (ZTD).
- (2) Pojediniosti i dokumenti prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska zajednica; Modul 2 sadrži sažetak o kakvoći, neklinički i klinički sažetak, Modul 3 sadrži kemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži neklinička izvješća, dok Modul 5 sadrži klinička izvješća. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH ⁽¹⁾ regije (Europska zajednica, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula prilaže se strogo sukladno s formatom, sadržajem i sustavom brožčanog označavanja potanko opisanom u svesku 2 B gore spomenute obavijesti podnositeljima zahtjeva.
- (3) Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za davanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom ili skraćenom postupku. Također je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove kemijske tvari (NCE), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, cjepiva, biljne lijekove itd.
- (4) Prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja, podnositelji su također dužni voditi računa o znanstvenim smjernicama koje se odnose na kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost lijekova namijenjenih za humanu primjenu koje je usvojilo Povjerenstvo za izvorne lijekove (CPMP) i objavila Europska agencija za procjenu lijekova (EMA) i druge smjernice Zajednice koje se odnose na lijekove a objavila ih je Komisija u različitim svescima Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.
- (5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kakvoću (kemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.
- (6) Postupak proizvodnje mora biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 91/356/EEZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu primjenu ⁽²⁾ i načelima i smjernicama o DPP-u, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 4.
- (7) Dokumentacija mora sadržavati sve podatke bitne za ocjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljne ili nepovoljne za taj lijek. Osobito, potrebno je navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmako-toksikološkom ili kliničkom ispitivanju ili pokusu koji se odnosi na lijek i/ili završenim pokusima koji se odnose na terapijske indikacije koje nisu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.
- (8) Svi klinički pokusi, koji se provode unutar Europske zajednice, moraju biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za humanu primjenu ⁽³⁾. Vodeći računa o tome tijekom ocjene dokumentacije, klinički pokusi provedeni izvan Europske zajednice, a koji se odnose na lijekove namijenjene uporabi u Europskoj zajednici, moraju se dizajnirati, provoditi i uključiti u izvješća u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse, temeljeno na načelima jednakima odredbama Direktive 2001/20/EZ. Potrebno ih je provoditi u skladu s etičkim načelima koja su sadržana, primjerice, u Helsinškoj deklaraciji.

⁽¹⁾ Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.

⁽²⁾ SL L 193, 17. srpnja 1991., str. 30.

⁽³⁾ SL L 121, 1.5.2001., str. 34.

- (9) Nekliničke (farmako-toksikološke) studije trebaju se provoditi u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Vijeća 87/18/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i ocjene njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari ⁽¹⁾ i 88/320/EEZ o pregledu i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) ⁽²⁾.
- (10) Države članice također su dužne osigurati da se svi pokusi na životinjama provode u skladu s Direktivom Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja za pokuse i druge znanstvene svrhe.
- (11) S ciljem praćenja ocjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nisu sadržane u izvornom zahtjevu za davanje odobrenja i sve informacije o farmakovigilanciji dostavljaju se nadležnom tijelu. Po izdavanju odobrenja za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu s propisanim uvjetima Uredbe Komisije (EZ) br. 1084/2003 ⁽³⁾ i (EZ) br. 1085/2003 ⁽⁴⁾ ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i uvjetima iz sveska 9 izdanja Komisije *Pravila za lijekove u Europskoj zajednici*.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

- Dio I. opisuje format zahtjeva za davanje odobrenja, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje, uputu o lijeku i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).
- Dio II. sadrži ograničenja kod 'Posebnih zahtjeva za davanje odobrenja', tj. u slučaju dobro poznate medicinske uporabe, istovrsnih lijekova, novih kombinacija poznatih tvari, sličnih bioloških lijekova, iznimnih okolnosti i mješovitim zahtjevima (djelomično bibliografska, a djelomično vlastita ispitivanja).
- Dio III. bavi se 'Posebnim uvjetima zahtjeva za davanje odobrenja' za biološke lijekove (Glavna dokumentacija o plazmi; Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.
- Dio IV. obrađuje 'Lijekove za naprednu terapiju' i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sustav ljudskih autolognih ili alogernih stanica, ili ksenogenični sustav) i lijekove za staničnu terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I.

ZAHTJEVI ZA STANDARDNU DOKUMENTACIJU ZA DAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1. MODUL 1.: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. Sadržaj

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja Modula 1 do 5 dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

1.2. Obrazac prijave

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje odobrenja te naziv(i) djelatne/ih tvari, zajedno s farmaceutskim oblikom, opisom puta primjene, dozom i konačnom vrstom i veličinom pakiranja.

⁽¹⁾ SL L 15, 17. 1 1987., str. 29.

⁽²⁾ SL L 145, 11.6.1988., str. 35.

⁽³⁾ SL L 159, 27.6.2003., str. 1.

⁽⁴⁾ SL L 159, 27.6.2003., str. 24.

Navodi se naziv i adresa podnositelja zahtjeva zajedno s nazivom i adresom proizvođača i lokacija uključenih u različite dijelove proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e djelatne/ih tvari) te, gdje je primjenjivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva određuje vrstu zahtjeva i navodi uzorke, ako su oni priloženi.

U Prilogu administrativnih podataka dodaju se preslike proizvodne dozvole prema članku 40., zajedno s popisom zemalja u kojima je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, preslikama svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 11. koje su odobrile države članice te popis zemalja u kojima je podnjet zahtjev.

Prema obrascu prijave, podnositelji su dužni navesti, među ostalim, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonsku osnovu zahtjeva, predloženog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođača/e, podatke o statusu lijeka za rijetke i teške bolesti, stručni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku uporabu.

1.3. **Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku**

1.3.1. *Sažetak opisa svojstava lijeka*

Podnositelj zahtjeva predlaže sažetak opisa svojstava lijeka, u skladu s člankom 11.

1.3.2. *Označivanje i uputa o lijeku*

Navode se prijedlozi tekstova za unutarnje i vanjsko pakiranje kao i za uputu o lijeku. Oni moraju biti u skladu sa svim obvezatnim dijelovima navedenima u V. poglavlju o označivanju lijekova za humanu primjenu (članak 63.) i o uputi o lijeku (članak 59.).

1.3.3. *Nacrti (mock-up) i uzorci*

Podnositelj zahtjeva dužan je priložiti uzorak i/ili nacrt unutarnjeg i vanjskog pakiranja, označivanje i upute o lijeku za predmetni lijek.

1.3.4. *Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama*

Kao prilog administrativnim podacima obrasca zahtjeva prilažu se preslike svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člancima 11. i 21. koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenjivo, te popis zemalja u kojima je zahtjev podnjet.

1.4. **Podaci o stručnjacima**

U skladu s člankom 12. stavkom 2., stručnjaci moraju dati iscrpna izvješća o svojim zapažanjima u vezi s dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju za davanje odobrenja, a temeljeno na Modulima 3, 4 i 5 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, neklinička odnosno klinička dokumentacija). Stručnjaci su dužni obraditi kritične točke koje se odnose na kakvoću lijeka i istraživanja provedena na životinjama i ljudima te iznijeti sve podatke bitne za ocjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvješća stručnjaka o kakvoći, nekliničkog izvješća (podataka iz ispitivanja provedenih na životinjama) i kliničkog izvješća koji će biti dio Modula 2. dokumentacije za davanje odobrenja. Modul 1. uključuje izjavu potpisanu od strane stručnjaka, zajedno s kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom iskustvu. Stručnjaci moraju posjedovati odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između stručnjaka i podnositelja zahtjeva.

1.5. Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva

Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva obrađeni su u dijelu II. ovog Priloga.

1.6. Procjena rizika za okoliš

Gdje je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za davanje odobrenja uključuje procjenu rizika za okoliš koja sadrži pregled mogućih opasnosti koje bi korištenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za okoliš te prijedloge za odgovarajući način označivanja. Potrebno je voditi računa o opasnostima za okoliš vezanima uz otpuštanje određenih lijekova koji sadrže ili se sastoji od GMO-a (genetski modificiranih organizama) uzimajući u obzir članak 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ ⁽¹⁾.

Podaci koje se odnose na opasnost za okoliš navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Komisija vezano uz primjenu spomenute Direktive.

Podaci se sastoje od:

- uvoda,
- preslike pisane ili pisanih suglasnosti za namjerno otpuštanjem GMO-a u okoliš u istraživačke i razvojne svrhe u skladu s dijelom B Direktive 2001/18/EZ,
- podataka koje propisuju prilozii II. do IV. Direktivi 2001/18/EZ, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO-a, te sve dodatne podatke o predmetnom GMO-u ili proizvodu bitnom za ocjenu opasnosti za okoliš,
- izvješća o procjeni rizika za okoliš (ERA) pripremljenoga na temelju podataka navedenih u prilogima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ i u skladu s Prilogom II. Direktivi 2001/18/EZ,
- vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA-i, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identificiranje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku,
- odgovarajuće mjere informiranja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora s datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnositelja zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadrži sažetke kemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, nekliničkih podataka i kliničkih podataka prikazanih u modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za davanje odobrenja, te izvješća/preglede opisane u članku 12. ove Direktive.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične točke. Navode se činjenični sažeci uključujući tablične prikaze. Ta izvješća sadrže poveznice s tabličnim prikazima ili s podacima sadržanima u glavnoj dokumentaciji Modula 3 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4. (neklinička dokumentacija) i Modula 5. (klinička dokumentacija).

⁽¹⁾ SL L 106, 17.4.2001., str. 1.

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu s oblikom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja opisanima u svesku 2 obavijesti podnositeljima zahtjeva. Pregledi i sažeci moraju biti u skladu s ovdje utvrđenim temeljnim načelima i uvjetima:

2.1. **Sveukupni sadržaj**

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja znanstvene dokumentacije priložene u modulima 2 do 5.

2.2. **Uvod**

Navode se podaci o farmakološkoj skupini, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet.

2.3. **Izvješće stručnjaka o kakvoći**

Izvješće stručnjaka o kakvoći sadrži pregled podataka vezanih uz kemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja vezana uz kakvoću, te dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. **Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji**

Nužno je priložiti cjelovitu i kritičku ocjenu nekliničkog vrednovanja lijeka na životinjama/in vitro. To uključuje raspravu i obrazloženje strategije korištene pri ispitivanju i nepridržavanje odgovarajućih smjernica.

Osim u slučaju bioloških lijekova uključuje se ocjena onečišćenja i razgradnih produkata, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim učincima. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu onečišćenja između tvari korištene u nekliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

Za biološke lijekove, ocjenjuje se usporedivost materijala korištenih u nekliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne tvari podliježu posebnoj procjeni sigurnosti primjene.

Treba odrediti obilježja lijeka prema rezultatima nekliničkih ispitivanja, te razmotriti moguće posljedice nađenog na sigurnost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj uporabi kod ljudi.

2.5. **Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji**

Svrha kliničkog izvješća jest kritička analiza kliničkih podataka iz kliničkog sažetka i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, provedbu ispitivanja i odluke vezane uz ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i ocjenu koristi i rizika temeljenih na zaključcima kliničkih ispitivanja. Također treba protumačiti način na koji nalazi o djelotvornosti i sigurnosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak opisa svojstava lijeka i drugi pristupi optimirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti probleme koji se mogu pojaviti kao i sva neriješena pitanja u vezi djelotvornosti ili sigurnosti primjene.

2.6. Neklinički sažetak

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja provedenih na životinjama/in vitro navode se kao činjenični pisani i tablični sažeci, sljedećim redom:

- Uvod
- Sažetak farmakoloških podataka
- Tablični prikaz sažetka farmakoloških podataka
- Sažetak farmakokinetičkih podataka
- Tablični prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka
- Sažetak toksikoloških podataka
- Tablični prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. Klinički sažetak

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvaća rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

- Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize
- Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije
- Sažetak o kliničkoj djelotvornosti
- Sažetak o kliničkoj sigurnosti
- Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI PODACI O LIJEKOVIMA KOJI SADRŽE KEMIJSKE I/ILI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI**3.1. Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 3 obuhvaća sljedeće dijelove:

- Sadržaj
- Podaci o lijeku
 - *Djelatna tvar*
O p ć i p o d a c i
 - Nomenklatura
 - Struktura
 - Osnovna svojstva
 - P r o i z v o d n j a**
 - Proizvođač(i)
 - Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole
 - Provjera kakvoće sirovina

- Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda
- Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka
- Razvoj proizvodnog postupka

Karakterizacija

- Potvrda strukture i druge osobine
- Onečišćenja

Provjera kakvoće djelatne tvari

- Zahtjev kakvoće
- Analitički postupci
- Validacija analitičkih postupaka
- Rezultati analize serija
- Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

- Sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti
- Protokol i planirana ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
- Rezultati ispitivanja stabilnosti

— Gotovi lijek

Opis i sastav lijeka

Farmaceutski razvoj

- Sastavnice lijeka
 - Djelatna tvar
 - Pomoćne tvari
- Lijek
 - Razvoj formulacije
 - Predoziranje
 - Fizikalno-kemijska i biološka svojstva
- Razvoj proizvodnog postupka
- Unutarnje pakovanje
- Mikrobiološka svojstva
- Podaci o kompatibilnosti

Proizvodnja

- Proizvođač(i)
- Proizvodna receptura
- Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole
- Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda
- Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

Provjera kakvoće pomoćnih tvari

- Zahtjevi kakvoće
- Analitički postupci
- Validacija analitičkih postupaka
- Obrazloženje zahtjeva kakvoće
- Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla
- Nove pomoćne tvari

Provjera kakvoće gotovog lijeka

- Zahtjev(i) kakvoće
- Analitički postupci
- Validacija analitičkih postupaka
- Rezultati analize serija
- Karakterizacija onečišćenja
- Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

- Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti
- Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja
- Rezultati ispitivanja stabilnosti

— Dodaci

- Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)
- Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima
- Pomoćne tvari

— Dodatne informacije Europske zajednice

- Shema validacije proizvodnog postupka lijeka
- Medicinski proizvod
- Ovjernica/e o prikladnosti Europske farmakopeje

— Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE postupak)

— Literaturni podaci

3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

- (1) Kemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za djelatne tvari i za gotovi lijek sve bitne podatke o: razvoju, proizvodnom postupku, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za provjeru kakvoće, stabilnost kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.
- (2) Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na djelatnu/e tvari odnosno one koje se odnose na gotov lijek.
- (3) Ovaj Modul, uz to, navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korištenima tijekom proizvodnje djelatne/ih tvari i o pomoćnim tvarima koje su u sastavu gotovog lijeka.
- (4) Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i provjeri kakvoće djelatne tvari i gotovog lijeka opisuju se s dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovnu provedbu istih postupaka, koji se provode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima i trebaju biti validirani. Navode se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajuće detaljnim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.
- (5) Monografije Europske farmakopeje primjenjive su na sve tvari, pripravke i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih tvari, svaka država članica može zahtijevati pridržavanje vlastite nacionalne farmakopeje.

Ipak, ako se radi o tvari iz Europske farmakopeje ili iz farmakopeje neke države članice proizvedenoj postupkom prema kojem zaostaju onečišćenja koja se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti ta onečišćenja i njihove najviše dopuštene granice te opisati prikladni postupak ispitivanja. U slučajevima kada bi zahtjev kakvoće propisan monografijom Europske farmakopeje ili nacionalnom farmakopejom neke države članice mogao biti nedostatan za provjeru kakvoće tvari, nadležna tijela mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati prikladnije zahtjeve kakvoće. Nadležna tijela obavješćuju o tome tijela nadležna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za dotičnu farmakopeju dostaviti pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem odjeljku prikladno uputiti na monografiju/e i opće/a poglavlje/a.

- (6) Ako polazni materijali sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost s monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva prilaže presliku monografije zajedno s podacima o validaciji analitičkih postupaka sadržanih u monografiji te prijevodom, gdje je to prikladno.
- (7) Ako je djelatna tvar i/ili sirovina odnosno polazni materijal ili pomoćna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu Europske farmakopeje o prikladnosti koja se, ako je izdana od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova, prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da ovjernice o prikladnosti monografije Europske farmakopeje zamjenjuju odgovarajuće podatke iz odgovarajućih dijelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnositelju zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja ovjernice o prikladnosti od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova.

- (8) U slučaju potpuno definirane djelatne tvari, proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva mogu organizirati da

- i. detaljan opis proizvodnog postupka;
- ii. provjeru kakvoće tijekom proizvodnje; i
- iii. validaciju proizvodnog postupka

proizvođač djelatne tvari dostavi u zasebnom dokumentu izravno nadležnim tijelima, kao Glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari.

U ovom slučaju proizvođač je, pak, dužan podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke, koji ovom potonjem mogu biti nužni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnositelju zahtjeva da će osigurati ujednačenu kakvoću svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti zahtjeve kakvoće bez prethodne obavijesti podnositelju zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se nadležnim tijelima; isti dokumenti i podaci također se dostavljaju podnositelju zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari.

- (9) Posebne mjere vezane uz sprečavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije (tvari porijeklom od preživača): u svakoj fazi proizvodnog postupka, podnositelj zahtjeva mora dokazati usklađenost korištenih materijala s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u *Službenom listu Europske unije*.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o usklađenosti s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje koju je izdalo Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji služe kao dokaz te usklađenosti.

- (10) Za strane tvari koje uobičajeno nisu prisutne u lijeku, navode se podaci o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju stranim tvarima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama kao i odgovarajućom općom monografijom i općim poglavljem Europske farmakopeje.
- (11) Ako se u nekoj fazi proizvodnog postupka i provjere kakvoće lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.
- (12) Gdje je to primjenjivo i potrebno, prilaže se CE oznaka koju za medicinske proizvode propisuje zakonodavstvo Zajednice.

Posebnu pozornost treba obratiti na sljedeće odabrane dijelove.

3.2.1. Djelatna/e tvar(i)

3.2.1.1. Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama

- (a) Navode se podaci o nazivlju djelatne tvari, uključujući preporučeni međunarodni nezaštićeni naziv (INN), naziv iz Europske farmakopeje ako postoji, kemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulska formula, i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoloških lijekova, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Treba uključiti i popis fizikalno-kemijskih i drugih bitnih svojstava djelatne tvari, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

- (b) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve tvari iz kojih se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve tvari biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, stanice ili tekućine (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnološke stanične tvorevine (stanični supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući matične stanice).

Biološki lijek jest lijek čija je djelatna tvar biološkog porijekla.

Tvar biološkog porijekla jest tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i provjeru kakvoće zahtijeva kombinaciju fizikalno-kemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s proizvodnim postupkom i njegovom provjerom. Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i ljudske plazme, prema definicijama iz stavaka 4., odnosno 10. članka 1.; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Uredbi (EEZ) br. 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju prema definiciji iz dijela IV. ovog Priloga.

Sve druge tvari koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji djelatne(-ih) tvari ali iz koje se djelatna tvar ne dobiva izravno, poput reagensa, hranjivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za kromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari

- (a) Opis postupka proizvodnje djelatne tvari obvezuje podnositelja zahtjeva na proizvodnju djelatne tvari. Da bi se na prikladan način opisao proizvodni postupak i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila Agencija.
- (b) Treba dostaviti popis svih tvari potrebnih za proizvodnju djelatne tvari, navodeći gdje se u postupku koristi koja tvar. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih materijala. Također se navode podaci o prikladnosti tvari za njihovu predviđenu uporabu.

Navodi se popis sirovina uključujući podatke o njihovoj kakvoći i provjeri kakvoće.

Treba navesti naziv, adresu i odgovornosti svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, kao i svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili pogon uključen u proizvodnju i provjeru kakvoće.

- (c) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni podaci.

Treba opisati i dostaviti porijeklo polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je djelatna tvar u skladu s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Pri korištenju banaka stanica, valja dokazati da se karakteristike stanica koje se koriste u proizvodnji i nakon nje nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke stanica, pulovi seruma ili plazme i druge tvari biološkog porijekla te, kada god je moguće, tvari iz kojih su ove dobivene, ispituju se na prisutnost stranih tvari.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristiti samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba potvrditi validacijom.

Kada god je moguće, proizvodnja cjepiva treba se temeljiti na sustavu sjemenskih sojeva i na provjerenim staničnim bankama. Kod bakterijskih i virusnih cjepiva karakteristike zaraznih tvari treba dokazati na sjemenskim sojevima. Uz to, za živa cjepiva atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dostatan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove koji se dobivaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima prikupljanja, prijevozu i skladištenju ishodnih tvari u skladu s odredbama Dijela III. ovog Priloga.

Treba opisati proizvodne pogone i opremu.

- (d) Treba navesti ispitivanja i kriterije prihvatanja koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, podatke o kakvoći i provjeri intermedijera te validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, kako je to prikladno.
- (e) Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali koristi se samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivacija, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o ocjeni sigurnosti od kontaminacije virusima.
- (f) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tijekom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje djelatne tvari.

3.2.1.3. Karakterizacija djelatne(-ih) tvari

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima djelatne/ih tvari.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture djelatne/ih tvari pomoću fizikalno-kemijskih i/ili imunokemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o onečišćenjima.

3.2.1.4. Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari

Treba navesti detaljne podatke o zahtjevu kakvoće koji se koristi u rutinskoj provjeri djelatne/ih tvari, obrazložiti odabir zahtjeva kakvoće i opis metoda ispitivanja te podatke o validaciji metoda.

Treba priložiti rezultate analize pojedinih serija proizvedenih tijekom razvoja.

3.2.1.5. Poredbeni standard i poredbene tvari

Poredbeni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je primjenjivo, treba koristiti kemijske i biološke referentne standarde iz Europske farmakopeje.

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari

Treba priložiti opis primarnog spremnika te njihove zahtjeve kakvoće.

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

- (a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih ispitivanja, korištenih protokola, i rezultate ispitivanja.
- (b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku
- (c) Treba priložiti protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja

3.2.2. Gotovi lijek

3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka

Treba priložiti opis gotovog lijeka i njegovog sastav. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u jediničnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

— djelatne/ih tvari,

— sastojke pomoćne tvari, kakva god bila njihova priroda ili korištena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvante, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske tvari itd.,

- vanjske sastojke lijeka koje pacijenti gutaju ili uzimaju na kakav drugi način (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, filmom obložene tablete itd.),
- ovi podaci trebaju biti dopunjeni svim relevantnim podacima vezanima uz vrstu spremnika i, gdje je to prikladno, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim proizvodima pomoću kojih će se lijek koristiti ili davati i koji će se isporučivati s lijekom.

„Uobičajena terminologija”, koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova, znači sljedeće, bez obzira na primjenu drugih odredbi članka 8. stavka 3. točke (c):

- za tvari koje su obuhvaćene Europskom farmakopejom ili, ako ne tamo, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se glavni naslov tvari iz zaglavlja dotične monografije, i citira odgovarajuća farmakopeja,
- za druge tvari, navodi se međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, točan znanstveni naziv; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točan znanstveni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobivanja, dopunjeno, gdje je to prikladno, drugim relevantnim podacima,
- za boje, navodi se oznaka „E” koju im je dodijelila Direktiva Vijeća 78/25/EEZ od 12. prosinca 1977. o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na bojila koja se mogu dodavati lijekovima ⁽¹⁾ i/ili Direktive Europskog parlamenta i Vijeća 94/36/EZ od 30. lipnja 1994. o bojilima koja se koriste u hrani ⁽²⁾.

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava djelatne(-ih) tvari u gotovom lijeku, nužno je navesti, ovisno o farmaceutskom obliku, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku djelatnu tvar.

Za djelatne tvari prisutne u obliku spoja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekule.

Za lijekove s novom djelatnom tvari, kvantitativni sastav djelatne tvari koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sustavno izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom djelatnom tvari, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način.

Za tvari koje se ne mogu molekulski definirati, treba koristiti jedinice biološke aktivnosti, koje trebaju biti međunarodne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu tvar nisu definirane međunarodne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz upotrebu jedinica Europske farmakopeje gdje je to moguće.

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

Ovo poglavlje treba biti posvećeno podacima o ispitivanjima tijekom razvoja provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, primarno pakovanje, mikrobiološka svojstva i upute za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za davanje odobrenja.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih provjera kakvoće prema propisanom zahtjevu kakvoće. Trebaju se identificirati i opisati kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu utjecati na reproducibilnost proizvedenih serija lijeka, djelotvornost lijeka i njegovu kakvoću. Dodatni potporni podaci, prema potrebi, trebaju se vezati na odgovarajuće dijelove Modula 4 (izvješća nekliničkih ispitivanja) i Modula 5 (izvješća kliničkih ispitivanja) dokumentacije za davanje odobrenja.

⁽¹⁾ SL L 11, 14.1.1978., str. 18.

⁽²⁾ SL L 237, 10.9.1994., str. 13.

- (a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari te ključne fizičko-kemijske karakteristike djelatne tvari koje mogu utjecati na djelotvornost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih djelatnih tvari u slučaju lijekova s kombinacijom djelatnih tvari.
- (b) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih tvari, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka.
- (c) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka.
- (d) Svako predoziranje u sastavu lijeka treba biti opravdano.
- (e) Treba obratiti pozornost i dokumentirati sve fizičko-kemijske i biološke parametre bitne za djelotvornost gotovog lijeka.
- (f) Potrebno je priložiti podatke o odabiru i poboljšanjima proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korištenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korištenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.
- (g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutarnjeg pakovanja za čuvanje, isporuku i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutarnjeg pakovanja.
- (h) Mikrobiološka svojstva lijeka s obzirom na sterilne i nesterilne pripravke trebaju biti u skladu s propisanim u Europskoj farmakopeji.
- (i) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podataka na označivanju lijeka, potrebno je potvrditi kompatibilnosti gotovog lijeka s otapalom(-ima) ili dozirnim priborom.

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

- (a) Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka za davanje odobrenja prema članku 8. stavku 3. točki (d) na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korištenih postupka.

U tu svrhu, opis obuhvaća najmanje sljedeće:

- navod o svim djelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kakvoće, tako da se može procijeniti da li bi korišteni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,
- u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguravanje homogenosti gotovog lijeka,
- rezultate provedenih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod,
- za sterilne lijekove, podatke o korištenim postupcima sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku,
- detaljnu proizvodnu recepturu.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

- (b) Potrebno je uključiti podatke o ispitivanjima koja se provode u međufazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotovi lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih tvari koje imaju iste zahtjeve kao djelatne tvari).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kakvoća gotovog lijeka ovisi o ispitivanjima koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definiran njegovim postupkom proizvodnje.

- (c) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične dijelove proizvodnje ili kritična ispitivanja sadržaja korištena u proizvodnom postupku.

3.2.2.4. Provjera pomoćnih tvari

- (a) Potrebno je navesti sve tvari koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih tvari, uz navod gdje se koja tvar koristi u postupku proizvodnje. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, udovoljavati propisanim uvjetima Direktive 78/25/EEZ i/ili 94/36/EZ. Uz to, boje moraju udovoljavati kriterijima čistoće utvrđenima u Direktivi 95/45/EZ s izmjenama.

- (b) Za sve pomoćne tvari potrebno je priložiti zahtjeve kakvoće i obrazloženja. Treba opisati i na odgovarajući način validirati metode analize.
- (c) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla.

Što se tiče posebnih mjera sprječavanja prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora i za pomoćne tvari dokazati da je lijek proizvedenu skladu s Uputama o smanjivanju opasnosti prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o sukladnosti s odgovarajućom monografijom o prijenosu spongiformne encefalopatije Europske farmakopeje, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji podupiru tu usklađenost.

- (d) Nove pomoćne tvari:

Za pomoćne tvari koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kakvoće, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene kako nekliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za djelatnu tvar.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju s detaljnim kemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na djelatnu(-e) tvar(i) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim tvarima mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom obliku opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnositelj zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne tvari, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnositelju zahtjeva kako bi ga on mogao predati nadležnom tijelu.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih tvari treba priložiti u Modulu 4 dokumentacije.

Klinička ispitivanja trebaju biti dio Modula 5.

3.2.2.5. Provjera kakvoće gotovog lijeka

U svrhu provjere kakvoće gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u gotovom lijeku smije biti $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kakvoće (za puštanje u promet i u roku valjanosti), obrazloženje izbora zahtjeva kakvoće, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.2.6. Poredbeni standardi ili tvari

Potrebno je identificirati i detaljno opisati poredbene pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o djelatnoj tvari.

3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutarnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući popis svih materijala koji dolaze u doticaj s lijekom te njihove zahtjeve kakvoće. Zahtjevi kakvoće moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (s validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale vanjskog pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

- (a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;
- (b) Detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o analitičkim postupcima korištenim za dobivanje rezultata, te podatke o validaciji tih postupaka treba priložiti u odgovarajućem obliku; za cjepiva treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenjivo;
- (c) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja.

4. MODUL 4.: IZVJEŠĆA O NEKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. Oblik i prikaz

Opći sadržaj Modula 4. obuhvaća sljedeće dijelove:

- Sadržaj
- Izvješća o ispitivanjima
 - *Farmakologija*
 - Farmakodinamika, primarna
 - Farmakodinamika, sekundarna
 - Farmakologija sigurnosti primjene
 - Farmakodinamičke interakcije
 - *Farmakokinetika*
 - Analitičke metode i izvješća o validaciji
 - Apsorpcija
 - Raspodjela
 - Metabolizam
 - Izlučivanje
 - Farmakokinetičke interakcije (nekliničke)
 - Ostala farmakokinetička ispitivanja

- Toksikologija
 - Toksičnost pojedinačne doze
 - Toksičnost ponovljenih doza
 - Genotoksičnost
 - In vitro
 - In vivo (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije)
 - Kancerogenost
 - Dugotrajna ispitivanja
 - Kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja
 - Ostala ispitivanja
 - Ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj
 - Plodnost i rani embrionalni razvoj
 - embrio-fetalni razvoj
 - prenatalni i postnatalni razvoj
 - ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati
 - Lokalna podnošljivost
- Ostala ispitivanja toksičnosti
 - Antigenost
 - Imunotoksičnost
 - Mehanistička ispitivanja
 - Ovisnost
 - Metaboliti
 - Onečišćenja
 - Ostalo
- Literaturni podaci

4.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

1. Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:
 - (a) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima primjene u ljudi; navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;
 - (b) farmakološka svojstva lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene u ljudi. Svi rezultati ispitivanja moraju biti vjerodostojni i primjenjivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u vrednovanju rezultata.

Dodatno, kliničaru je potrebno dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu biti prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja mora obrazložiti podnositelj.

Pri uspostavi programa ispitivanja valja uzeti u obzir sljedeće:

sva ispitivanja koja zahtijevaju opetovanu primjenu lijeka budu tako provedena, da se vodi računa o mogućoj indukciji i interferenciji antitijela;

treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embrio-fetalne i perinatalne toksičnosti, te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale tvari koje nisu djelatne tvari razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

3. Toksikologija i farmakokinetika pomoćne tvari koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici mora biti ispitana.
4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tijekom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1. Farmakologija

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa.

- Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku uporabu treba primjereno istražiti i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike moraju biti opisane do takvih pojedinosti koje omogućuju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr., krivulja doza-činak, krivulja vrijeme-činak itd. Dobivene rezultate, kada je moguće, potrebno je usporediti s podacima koji se odnose na tvar ili tvari sa sličnim terapijskom djelovanjem.
- Drugo, treba ispitati moguće neželjene farmakodinamičke učinke tvari na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene tvari treba istražiti.

Za farmakodinamičku interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija djelatnih tvari mogu biti potaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog učinka. U prvom slučaju farmakodinamička ispitivanja trebaju pokazati interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je znanstveno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentiranje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani učinci kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih učinaka potrebno je istražiti.

4.2.2. Farmakokinetika

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put djelatne tvari i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja apsorpcije, raspodjele, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene tvari.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu biti provedena fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama, kao i promatranjem stvarne farmakodinamičke aktivnosti same tvari.

Podaci o raspodjeli i izlučivanju neophodni su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko potrebni za utvrđivanje doze za ljude, te za kemoterapijske tvari (antibiotike itd.) i tvari čija uporaba ovisi o njihovim nefarmakodinamičkim učincima (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu se provoditi s prednošću uporabe humanog materijala u usporedbi s materijalom životinjskog podrijetla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Nužna su farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki djelatnih tvari. U slučaju novih kombinacija poznatih tvari, koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, farmakokinetička ispitivanja možda nisu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih učinaka opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program mora biti izrađen na način koji će omogućiti usporedbu i ekstrapolaciju podataka dobivenih ispitivanjima životinja i ljudi.

4.2.3. Toksikologija

(a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze djelatne tvari ili više tvari koje se nalaze u lijeku, u omjerima i fizičko-kemijskom stanju u kojima su nazočni u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti mora se provesti u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

(b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomsko-patološke promjene izazvane opetovanom primjenom ispitivane djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari te odrediti povezanost promjena s doziranjem.

Općenito je potrebno obaviti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dva do četiri tjedna, i drugo dugotrajano ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja ovisit će o uvjetima kliničke primjene. Njegova svrha je opisati moguće nuspojave na koje treba obratiti pozornost u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

(c) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala jest otkrivanje promjena koje neka tvar može prouzročiti u genetskom materijalu pojedinaca ili stanica. Mutagene tvari mogu predstavljati opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, s mogućnošću nasljednih poremećaja, i s rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja obvezatna su za svaku novu tvar.

(d) Karcinogenost

Ispitivanja za otkrivanje karcinogenih učinaka obično su obvezatna:

1. Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska uporaba očekivano traje kroz dulje razdoblje pacijentova života, bilo neprekidno, ili s povremenim prekidima.
2. Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi njihove moguće karcinogenosti, npr. zbog proizvoda iz iste kategorije ili slične strukture, ili na temelju dokaza iz istraživanja toksičnosti ponovljenih doza.
3. Ispitivanja spojeva kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna, jer postojeća karcinogenost za više vrsta sugerira opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugoročno primjenjivati u ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog tumorskog učinka.

(e) Reproductivna i razvojna toksičnost

Istraživanje mogućeg narušavanja muških i ženskih reproduktivnih funkcija kao i štetnih učinaka na potomstvo provodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvaćaju ispitivanje učinaka na mušku ili žensku reproduktivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih učinaka u svim stadijima razvoja, od začeća do spolne zrelosti kao i prikrivene učinke, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tijekom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Ovisno o indikaciji lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tijekom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se provode na dvije vrste sisavaca, od kojih jedna ne može biti iz roda glodavaca. Perinatalna i postnatalna ispitivanja provode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom u ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Također je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.

Prilikom određivanja plana ispitivanja valja uzeti u obzir razinu znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

(f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i djelatna tvar i pomoćne tvari) podnošljivi na dijelovima tijela, koji mogu doći u kontakt s lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj uporabi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koji mehanički učinak primjene ili samo fizičko-kemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi s lijekom koji je namijenjen za ljudsku uporabu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne tvari u kontrolnoj/kontrolnim skupini/skupinama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne skupine s pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrsta, trajanje, učestalost i način primjene, doze) ovisit će o predmetu istraživanja i predloženim uvjetima primjene u kliničkoj uporabi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba provesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u in vitro uvjetima čiji su rezultati usporedive kvalitete i primjenjivosti u svrhu procjene sigurnosti.

Za kemijske tvari koje se primjenjuju na kožu (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), treba se procijeniti senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (određivanje na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. MODUL 5.: IZVJEŠĆA O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. Oblik i prikaz

Opći sadržaj Modula 5. obuhvaća sljedeće dijelove:

- Sadržaj izvješća o kliničkim ispitivanjima
- Tablični popis svih kliničkih studija
- Izvješća o kliničkim ispitivanjima
 - *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*
 - Izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti
 - Izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije
 - Izvješće o ispitivanju in vitro – in vivo korelacije
 - Izvješća o bioanalitičkim i analitičkim metodama

- *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*
 - Izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme
 - Izvješća o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija
 - Izvješća o ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali
- *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*
 - Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima
 - Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na bolesnicima
 - Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog čimbenika
 - Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog čimbenika
 - Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju populacije
- *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*
 - Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima
 - Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na bolesnicima
- *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti primjene*
 - Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju
 - Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima
 - Izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrirane analize, meta-analize i vezane analize
 - Ostala izvješća o ispitivanjima
- *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*
- Literaturni podaci

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

- (a) Klinički podaci koji se navode prema članku 8. stavku 3. točki i. i članku 10. stavku 1. moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i znanstveno valjanog mišljenja o tome udovoljava li lijek kriterije za davanje odobrenja za stavljanje u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne.
- (b) Kliničkim ispitivanjima uvijek moraju prethoditi odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se provode na životinjama u skladu s uvjetima Modula 4 ovog Priloga. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te mu stoga podnositelj zahtjeva mora osigurati barem upute za ispitivača koje sadrže sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkih pokusa uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetičke i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, s dostatnim podacima kojima se može opravdati priroda, opseg i duljina trajanja predloženog ispitivanja; cjelokupna farmakološka i toksikološka izvješća dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prijenos infektivnih agensa.

- (c) Nositelji odobrenja moraju se pobrinuti da vlasnici podataka iz ključnih dokumenata o kliničkim pokusima (uključujući test liste), osim medicinskih dosjea ispitanika, iste čuvaju:

- najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,
- ili najmanje dvije godine nakon davanja posljednjeg odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Europskoj zajednici i kada u Europskoj zajednici više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za davanje takvog odobrenja,
- ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinsku dokumentaciju ispitanika čuva se u skladu s važećim propisima i najduljim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna praksa.

Dokumenti se mogu čuvati i dulje, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa naručiteljem kliničkog ispitivanja. Naručitelj kliničkog ispitivanja obavješćuje bolnicu, ustanovu odnosno privatnu praksu o tome da dokumente više nije potrebno čuvati.

Naručitelj kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko lijek ima odobrenje za stavljanje u promet. Ova dokumentacija uključuje: plan kliničkog ispitivanja s razlozima, ciljeve, statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je provedeno i upravljano, te pojedinosti o ispitivanom lijeku, korištenom referentnom lijeku i/ili placebo; standardne operativne postupke; sva pisana mišljenja o planu i procedurama; uputu za ispitivača; test liste za svakog sudionika ispitivanja; završno izvješće; potvrde o nadzoru, ako postoji. Završno izvješće zadržava naručitelj kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka valjanosti odobrenja za promet predmetnog lijeka.

Uz to, za ispitivanja koja se provode unutar Europske zajednice, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan se pobrinuti za arhiviranje dokumentacije u skladu s odredbama Direktive 2001/20/EZ i primjenu detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima bilježi se.

Pristup nadležnih tijela svim podacima i dokumentima moguć je na zahtjev.

- (d) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju moraju biti dovoljno iscrpni da bi se na temelju njih moglo objektivno prosuditi o:

- planu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je isto provedeno i vođeno, pojedinosti o primijenjenom ispitivanom lijeku,
- potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje,
- popisu ispitivača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto provođenja ispitivanja te informacije o svakom pojedinačnom bolesniku, uključujući test liste za svakog sudionika ispitivanja,
- završno izvješće s potpisom ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

- (e) Gore navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se nadležnim tijelima. Ipak, u dogovoru s nadležnim tijelima, podnositelj zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. Cjelovita se dokumentacija u tom slučaju dostavlja na zahtjev.

Ispitivač u svojim zaključcima na temelju eksperimentalnih dokaza iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene lijeka u uobičajenim uvjetima korištenja, njegovu podnošljivosti, djelotvornost i sve korisne informacije vezane uz indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tijekom liječenja te klinički simptomi predoziranja. Kod izvješćivanja o rezultatima multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene i djelotvornosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

- (f) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja trebaju biti sažeta tako da ukazuju na:
1. broj i spol liječenih ispitanika;
 2. odabir i dobnu raspodjelu po skupinama bolesnika koji su ispitivani te usporednim test skupinama;
 3. broj bolesnika preuranjeno isključenih iz ispitivanja te razlozi za takvo isključenje;
 4. ako su provedena kontrolirana ispitivanja pod gore navedenim uvjetima, je li kontrolna skupina:
 - nije primala terapiju,
 - primala placebo,
 - primala drugi lijek poznatog učinka,
 - primala drugu terapiju;
 5. učestalost uočenih nuspojava;
 6. detalje koji se odnose na bolesnike koji mogu imati povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, trudnice ili žene s menstruacijom, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebno postupanje;
 7. parametre ili kriterije ocjene djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;
 8. statističku ocjenu rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih čimbenika.
- (g) Uz to, ispitivač uvijek navodi svoja opažanja o:
1. bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod bolesnika;
 2. bilo kojoj interakciji koja je bila opažena s drugim lijekom istodobno primijenjenim;
 3. kriterijima koji određuju isključivanje određenih bolesnika iz ispitivanja;
 4. bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tijekom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.
- (h) Podaci koji se odnose na novu kombinaciju djelatnih tvari moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o sigurnosti primjene i djelotvornosti kombinacije.
- (i) Potpuno ili djelomično izostavljanje podataka mora biti obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tijekom provođenja ispitivanja, moraju se započeti neklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.
- (j) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, trebaju biti priloženi detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima

Treba priložiti izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti, izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvješća o in vitro i in vivo korelacijskom ispitivanju te bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, ocjenu bioraspoloživosti treba provesti kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka prema članku 10. stavku 1. točki (a).

5.2.2. *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal jesu proteini, stanice, tkiva i pripadajući materijali dobiveni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju in vitro ili ex vivo za ocjenu farmakokinetičkih značajki djelatne tvari.

U tom smislu, prilažu se izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija djelatne tvari te ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

(a) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

- apsorpcija (brzina i opseg),
- raspodjela,
- metabolizam,
- izlučivanje.

Opisuju se klinički bitne značajke, uključujući utjecaj kinetičkih podataka na režim doziranja posebno kod bolesnika koji imaju povećani rizik, te razlike između ljudi i životinjskih vrsta korištenih u nekliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize temeljene na rijetkim uzorcima tijekom kliničkog ispitivanja mogu također upućivati na pitanja o doprinosima unutarnjih i vanjskih čimbenika na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Izvješća o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i bolesnicima, izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se ocjenjuje učinak intrinzičkih i ekstrinzičkih čimbenika te izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji trebaju biti dani.

(b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.4. *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

(a) Treba biti prikazan farmakodinamički učinak u korelaciji s djelotvornošću uključujući:

- odnos doze i odgovora i njegov vremenski tijek,
- opravdanost doziranja i uvjete primjene,
- mehanizam učinka, ako je moguće.

Treba opisati i farmakodinamički učinak koji nije povezan s djelotvornošću.

Opis farmakodinamičkih učinaka kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koji posebni potencijalni terapijski učinak.

- (b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakodinamičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.5. *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti*

5.2.5.1. *Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju*

Općenito, klinička ispitivanja treba provesti kao 'kontrolirana klinička ispitivanja' ako je moguće, randomizirana i ako je prikladno, u usporedbi s placebom i u usporedbi s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba biti opravdan. Tretiranje kontrolnih skupina će se razlikovati od slučaja do slučaja i, također, će ovisiti o etičkim okolnostima i terapijskom području; prema tome, u nekim slučajevima, može biti primjereno usporediti djelotvornost novog lijeka s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego s učinkom placeba.

1. Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se učinak lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba poduzeti korake kako bi se izbjegla pristranost, uključujući metode slučajnog odabira i maskiranja.
2. Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje bolesnika (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stupanj važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere poduzete kako bi se izbjegla pristranost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentirane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolirano ispitivanje.

Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni vodeći računa o smjernicama Komisije, s osobitim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim štetnim događajima, događajima koji rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodima. Svaki bolesnik ili skupina bolesnika s povećanim rizikom trebaju biti identificirani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim bolesnicima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacija s poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka treba biti opisana.

5.2.5.2. *Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima*

Treba priložiti ova izvješća.

5.2.6. *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

Ako lijek već ima odobrenje za stavljanje u promet u trećim zemljama, trebaju biti priloženi podaci vezani za nuspojave predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar(i), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.2.7. *Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima*

Pri podnošenju zahtjeva u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija, test liste i pojedinačni popisi podataka o bolesnicima slažu se prema istom redoslijedu kao i izvješća iz kliničkih ispitivanja te se označuju prema ispitivanju.

DIO II.

POSEBNI ZAHTJEVI I DOKUMENTACIJA ZADAVANJE ODOBRENJA

Neki lijekovi pokazuju posebna svojstva koja zahtijevaju prilagodbu svih uvjeta iz zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet navedenih u dijelu I. ovog Priloga. Kako bi se uzelo u obzir ove posebne situacije, podnositelji zahtjeva trebaju slijediti odgovarajući i prilagođeni oblik dokumentacije za davanje odobrenja.

1. PROVJERENA MEDICINSKA UPORABA

Na lijekove čija(-e) djelatna(-e) tvar(i) ima(ju) ‚provjerenu medicinsku uporabu‘ prema članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki ii., poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnositelj zahtjeva prilaže module 1, 2 i 3 kako opisuje dio I. ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 iscrpni znanstveni literaturni podaci obuhvaćaju nekliničke i kliničke značajke.

Za dokazivanje provjerene medicinske uporabe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

(a) Čimbenici koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila provjerena medicinska uporaba sastojaka lijeka su:

- trajanje razdoblja u kojem se tvar već koristi,
- količina tvari koja se koristi,
- stupanj znanstvenog zanimanja za primjenu tvari (koji se odražava u objavljenim znanstvenim radovima), i
- usklađenost znanstvenih ocjena.

Stoga za uspostavu provjerene medicinske uporabe za različite tvari mogu biti potrebna različita vremenska razdoblja. U svakom slučaju, pak, razdoblje potrebno za uspostavu provjerene medicinske uporabe sastojaka lijeka ne smije biti kraće od jednog desetljeća od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao lijeka u Zajednici.

- (b) Dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva treba obuhvaćati sve aspekte ocjene sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti, te referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene znanstvene radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek, mora biti priložena. U smislu odredbi o ‚provjerenoj medicinskoj uporabi‘ posebno je nužno razjasniti da i ‚literaturne reference‘ na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani uz ispitivanja i pokuse, mogu poslužiti kao valjani dokaz sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korištenje tih izvora informacija.
- (c) Osobitu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima te priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljiva razina sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti iako neka ispitivanja nedostaju.
- (d) Izvješća stručnjaka o nekliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji moraju objasniti važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži odobrenje. Mora se prosuditi može li se ispitivani lijek smatrati sličnim lijeku za koji je dano odobrenje za stavljanje u promet usprkos razlikama koje postoje.
- (e) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnositelj zahtjeva treba staviti poseban naglasak na ove izvore.

2. ISTOVRSNSI LIJEKOVI

- (a) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki i. (istovrsni lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga, pod uvjetom da je podnositelj zahtjeva dobio suglasnost nositelja izvornog odobrenja za stavljanje u promet, za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.
- (b) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki iii. (istovrsni, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspoloživost i bioekvivalenciju s izvornim lijekom, pod uvjetom da ovaj potonji nije biološki lijek (vidjeti dio II., 4. Slični biološki lijekovi).

Neklinička/klinička izvješća/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

- utemeljenost tvrdnje o istovrsnosti,
- sažetak o onečišćenjima u serijama djelatne(-ih) tvari, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je prikladno i razgradni produkti koji nastaju tijekom skladištenja) predloženih za uporabu u lijeku koji bi se stavljaao u promet, zajedno s ocjenom tih onečišćenja,
- ocjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o 'ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije',
- najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za dotičnu tvar i za predmetni zahtjev. Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,
- svaku tvrdnju u sažetku opisa svojstava lijeka koja nije poznata ili izvedena iz svojstava lijeka i/ili njegove terapijske skupine treba razmotriti u nekliničkim/kliničkim izvješćima/sažecima i potkrijepiti objavljenim radovima i/ili dodatnim ispitivanjima,
- kada je primjenjivo, podnositelj zahtjeva treba dostaviti dodatne podatke koji dokazuju jednakovrijednost svojstava sigurnosti primjene i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari uz tvrdnje o istovrsnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako djelatna tvar istovrsnog lijeka sadrži isti djelatni dio molekule kao i izvorni odobreni lijek u obliku druge soli/estera kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekule koje bi mogle izmijeniti profil sigurnosti/djelotvornosti. Ako to nije slučaj, ovaj spoj smatra se novom djelatnom tvari.

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drukčije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. SLIČAN BIOLOŠKI LIJEK

Odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke iii. ne moraju biti dostatne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju istovrsnih (generičkih) lijekova nisu dostatni za dokazivanje sličnosti dvaju bioloških lijekova, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet biološkog lijeka definiranog u dijelu I. stavku 3.2. ovog Priloga, koji se referira na izvorni lijek kojem je dano odobrenje za stavljanje u promet u Zajednici, neovisni podnositelj podnese nakon isteka razdoblja zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup.

- Podaci koje se dostavljaju nisu ograničeni na module 1, 2 i 3 (farmaceutski, kemijski i biološki podaci), nadopunjeni podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih nekliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim znanstvenim smjernicama.
- Zbog različitosti bioloških lijekova, nadležna tijela određuju potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o posebnim značajkama svakog pojedinog lijeka.

Opća načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje Agencija, vodeći računa o značajkama predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da izvorno odobreni lijek ima više od jedne indikacije, djelotvornost i sigurnost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LIJEKOVI S NOVOM KOMBINACIJOM DJELATNIH TVARI

Zahtjevi na temelju članka 10. stavka 1. točke (b) odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije djelatne tvari koje prethodno nisu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za novu kombinaciju djelatnih tvari podnosi se cjelokupna dokumentacija (moduli 1 do 5). Kada je primjenjivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i ocjeni sigurnosti kontaminacije slučajnim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Ako, prema članku 22., podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti dostaviti opsežne podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene u uobičajenim uvjetima uporabe, jer:

- indikacije kojima je namijenjen predmetni lijek su tako rijetke da se od podnositelja ne može razumno očekivati prikupljanje opsežnih dokaza, ili
- uz sadašnju razinu znanstvene spoznaje, nije moguće osigurati opsežne podatke, ili
- prikupljanje takvih podataka bilo bi suprotno općenito prihvaćenim načelima medicinske etike,

odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati, uz određivanje nekih posebnih obveza.

Te obveze mogu obuhvaćati sljedeće:

- podnositelj zahtjeva dužan je dovršiti ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su temelj za ponovnu procjenu omjera koristi/rizika,
- predmetni lijek izdaje se samo na liječnički recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi liječnički nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlaštena osoba,
- uputa o lijeku i sve medicinske informacije upućuju liječnika na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedostatni.

7. MJEŠOVITI ZAHTEVI ZA DAVANJE ODOBRENJA

Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet su oni zahtjevi gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvješća ograničenih nekliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je proveo podnositelj zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u dijelu I. ovog Priloga. Nadležno tijelo odlučuje o prihvaćanju predloženog oblika zahtjeva od slučaja do slučaja.

DIO III.

POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

Ovaj Dio navodi posebne uvjete vezane uz svojstva određenih lijekova.

1. BIOLOŠKI LIJEKOVI

1.1. Lijekovi iz krvne plazme

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i iznimno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim uz polazne materijale i sirovine” za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se nadomjestiti Glavnom dokumentacijom o plazmi ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

(a) Na čela

Za potrebe ovog Priloga:

- Glavna dokumentacija o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za davanje odobrenja, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korištene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih dijelova pomoćnih tvari i djelatne/ih tvari, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Direktivi 2000/70/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. studenoga 2000. o izmjeni Direktive Vijeća 93/42/EZ u pogledu medicinskih proizvoda koji sadrže postojeće derivate ljudske krvi ili ljudske plazme ⁽¹⁾.
- Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Glavne dokumentacije o plazmi
- Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nositelj odobrenja predaje Glavnu dokumentaciju o plazmi Agenciji ili nadležnom tijelu. Ako podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja nije i vlasnik Glavne dokumentacije o plazmi, Glavna dokumentacija o plazmi treba biti dostupna podnositelju zahtjeva odnosno nositelju odobrenja, kako bi ju predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnositelj zahtjeva odnosno nositelj odobrenja preuzima odgovornost za lijek.
- Nadležno tijelo koje ocjenjuje dokumentaciju za davanje odobrenja ne odlučuje o zahtjevu prije nego Agencija izda ovjericu.
- Dokumentacija za davanje odobrenja, koja sadrži derivate dobivene iz krvne plazme mora se referirati na Glavnu dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

(b) Sadržaj

U skladu s odredbama članka 109., izmijenjenima Direktivom 2002/98/EZ, koja se odnosi na zahtjeve za darovatelje i ispitivanje darovanog materijala, Glavna dokumentacija o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

⁽¹⁾ SL L 313, 13.12.2000., str. 22.

1. Porijeklo plazme

- i. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući provjeru i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;
- ii. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje darovane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući provjeru i odobravanje;
- iii. kriterije odabira/isključenja darovatelja krvi/plazme;
- iv. postojanje sustava koji omogućuje sljedljivost svakog darovanog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

2. Kakvoća i sigurnost plazme

- i. usklađenost s monografijama Europske farmakopeje;
- ii. ispitivanje darovane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korištenih metoda;
- iii. tehničke karakteristike vrećica za krv i plazmu, uključujući podatke o korištenim otopinama antikoagulanasa;
- iv. uvjeti skladištenja i transporta plazme;
- v. postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karanteni;
- vi. karakterizacija pool-ova plazme.

3. Postojanje sustava između proizvođača lijekova dobivenih iz plazme i/ili ustanova za frakcioniranje/obradu plazme s jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme s druge strane koji određuje uvjete njihove suradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Osim toga, Glavna dokumentacija o plazmi sadrži popis lijekova za koje vrijedi taj dokument, bilo da su lijekovi dobili odobrenja za stavljanje u promet ili su u postupku dobivanja takvog odobrenja, uključujući lijekove koji se spominju u članku 2. Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi primjene dobre kliničke prakse u izvođenju kliničkih pokusa na lijekovima namijenjenim ljudskoj uporabi.

(c) Ocjena i ovjeravanje

- Što se tiče lijekova koji još nisu odobreni, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže Glavnu dokumentaciju o plazmi ako ista još ne postoji.
- Glavna dokumentacija o plazmi podliježe znanstvenoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja Agencija. Pozitivna ocjena rezultirat će potvrdom o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o plazmi, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Izdana potvrda vrijedi na čitavom području Zajednice.
- Glavna dokumentacija o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.

- Naknadno uvedene promjene Glavne dokumentacije o plazmi moraju slijediti postupak ocjene propisan Uredbom Komisije (EZ) br. 542/95 ⁽¹⁾ o ispitivanju izmjena uvjeta za davanje odobrenja koje je predmet Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2309/93 od 22. srpnja 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu i o osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova ⁽²⁾. Uvjeti za ocjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom (EZ) br. 1085/2003.
- Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo odobrenje za stavljanje u promet uzima u obzir ovjernicu, obnovljenu ovjernicu ili izmjene Glavne dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).
- Iznimno od odredbi druge alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čije je odobrenje za stavljanje u promet ograničeno na pojedine države članice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. Cjepiva

Kada se cjepiva koja se primjenjuju kod ljudi, i iznimno od odredbi Modula 3 o djelatnim tvarima, temelje na sustavu Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva, primjenjuju se sljedeći uvjeti.

Dokumentacija za davanje odobrenja za sva cjepiva osim onog protiv ljudske gripe obvezno uključuje Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva za svako antigensko cjepivo koje je djelatna tvar toga cjepiva.

(a) Načela

U smislu ovog priloga:

- Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva označava zasebni dio dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i kemijske prirode za svaku djelatnu tvar koja je dio ovog lijeka. Ovaj zasebni dio može biti zajednički jednom ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje prilaže isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.
- Cjepivo može sadržavati jedan ili više antigena. U cjepivu ima jednak broj djelatnih tvari i antigena.
- Kombinirano cjepivo sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.
- Monovalentno cjepivo je cjepivo koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

(b) Sadržaj

Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Djelatna tvar) Modula 3 o podacima o kakvoći, kao što je navedeno u dijelu I. ovog Priloga:

Djelatna tvar

1. Opći podaci, uključujući usklađenost s odgovarajućim monografijama Europske farmakopeje.
2. Podaci o proizvodnji djelatne tvari: ovaj naslov mora obuhvaćati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, te ocjenu sigurnosti kontaminacije stranim tvarima, prostore i opremu.

⁽¹⁾ SL L 55, 11.3.1995., str. 15.

⁽²⁾ SL L 214, 24.8.1993., str. 1.

3. Karakterizacija djelatne tvari.
4. Provjera kakvoće djelatne tvari.
5. Poredbeni standardi i tvari.
6. Primarno pakovanje djelatne tvari.
7. Stabilnoat djelatne tvari.

(c) Procjena i ovjeravanje

- Za nova cjepiva, koja sadrže novo antigensko cjepivo, podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje u promet uključujući sve Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva koje odgovaraju svakom pojedinom antigenskom cjepivu koje je dio novog cjepiva, gdje već ne postoji glavna dokumentacija za pojedino antigensko cjepivo. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svake Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti s europskim zakonodavstvom za svaku Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.
- Odredbe prve alineje primjenjuju se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigenskih cjepiva, bez obzira na to je li jedno ili više ovih antigenskih cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Zajednici ili ne.
- Izmjene sadržaja Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva za cjepivo odobreno u Zajednici podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija u skladu s postupkom koji utvrđuje Uredba Komisije (EZ) br. 1085/2003. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.
- Iznimno od odredbi prve, druge i treće alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva odgovara samo cjepivu koje je predmet davanja odobrenja za stavljanje u promet koje nije/neće biti izdano u skladu s postupkom Zajednice i pod uvjetom da odobreno cjepivo uključuje antigenska cjepiva koja nisu bila ocijenjena prema postupku Zajednice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet.
- Kao drugi korak u odnosu na odredbe prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje daje ili je dalo odobrenje za stavljanje u promet, dužno je uzeti u obzir ovjernicu, ponovljenu ovjernicu ili izmjenu Glavne dokumentacije o antigenucjepiva za dotični lijek/lijeke.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceutici**

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za davanje odobrenja koji se temelje na članku 6. stavku 2. i članku 9. potrebno je prirediti cjelovitu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

- (a) U smislu radiofarmaceutskog kompleta, koji se radioobilježava nakon dostavljanja od proizvođača, djelatnom tvari se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog kompleta uključuje pojedinosti o proizvodnji kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s općom monografijom ili posebnim monografijama Europske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Također treba opisati i strukturu radioobilježene tvari.

Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije.

U generatoru se i „majka“ i „kći“ radionuklida smatraju djelatnim tvarima.

- (b) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, uporabi i specifičnoj aktivnosti.
- (c) Polazni materijali uključuju ciljne tvari za zračenje.
- (d) Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njezin odnos prema bio-distribuciji.
- (e) Treba opisati čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.
- (f) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku“ i „kći“ radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za „majku“ radionuklida i za druge dijelove sustava generatora.
- (g) Zahtjev da se sadržaj djelatne tvari izrazi kao masa svih djelatnih tvari može se primijeniti samo na radiofarmaceutске komplete. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.
- (h) Što se tiče kompleta, zahtjevi kakvoće gotovog lijeka uključuju ispitivanje svojstava lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake tvari za radioobilježavanje.
- (i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radioobilježene lijekove. Treba dokumentirati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korištenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i djelotvornosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentirati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena apsorbiranih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne učinkovitosti radioobilježavanja ili in vivo disocijacije radioobilježenog konjugata, tj. pitanja vezana uz djelovanje nastalo u pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, također je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okoliša zračenju.

Osobito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to izvedivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već spomenuto (alineje (a) do (i)), gdje je to izvedivo.

Modul 4

U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ, osim ako je obrazloženo drukčije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima.

Treba prikazati podatke koji se odnose na kemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg 'hladnog' nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Ovaj odjeljak utvrđuje posebne odredbe o primjeni modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu članka 1. stavka 5.

Modul 3

Odredbe Modula 3. odnose se na dokumente podnijete u skladu s člankom 15. za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., kao i na dokumente za davanje odobrenja za ostale homeopatske lijekove iz članka 16. stavka 1., sa sljedećim izmjenama.

(a) Nazivlje

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji uz zahtjev za davanje odobrenja mora biti usklađen s latinskim nazivom iz Europske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države članice. Gdje je to bitno, daju se tradicionalni nazivi koji se koriste u svakoj državi članici.

(b) Provjera polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, tj. o svim korištenim materijalima uključujući sirovine i poluproizvode sve do konačnog razrjeđenja, koji se ugrađuje u gotov lijek, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskom izvoru.

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake proizvodnog postupka sve do konačnog razrjeđenja, koje se ugrađuje u gotov lijek. Ako je moguće, potrebno je provesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kakvoća ne može provjeriti na konačnom razrjeđenju, zbog visokog stupnja razrjeđenja. Svaki korak proizvodnog postupka, od polaznih materijala sve do konačnog razrjeđivanja koje se ugrađuje u gotov lijek, mora biti iscrpno opisan.

U slučaju da se obavlja razrjeđivanje, ovi koraci trebaju se provoditi u skladu s metodama homeopatske proizvodnje, propisanim u odgovarajućoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako takva ne postoji, službenoj farmakopeji države članice.

(c) Provjera kakvoće na gotovom lijeku

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na homeopatski proizvod, dok svako izuzeće treba biti dobro opravdano od strane podnositelja.

Potrebno je provesti identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja. Ako se može opravdati da identifikacija i/ili određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja nije moguće provesti zbog njihovog razrjeđenja u gotovom lijeku, kakvoću treba potvrditi kroz cjelovitu validaciju postupaka proizvodnje i razrjeđivanja.

(d) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvora općenito se odnose i na njihova razrijeđenja/triturate. Ako zbog stupnja razrijeđenja nije moguće provesti identifikaciju i određivanje sadržaja djelatnih tvari, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka mora biti obrazloženo, tj. valja navesti obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljive razine sigurne primjene unatoč tome što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LIJEKOVI

Zahtjevi za davanje odobrenja za biljne lijekove trebaju sadržavati potpunu dokumentaciju s uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usklađenost s monografijom/monografijama Europske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Također se uzimaju u obzir najnovije znanstvene spoznaje važeće u vrijeme podnošenja zahtjeva.

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

1. Biljne tvari i biljni pripravci

U smislu ovog Priloga, pojmovi 'biljne tvari i pripravci' smatraju se istoznačnim izrazima kao i 'biljne droge ili pripravci biljnih droga', u skladu s definicijom Europske farmakopeje.

Što se tiče nazivlja biljne tvari, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljne tvari, ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Što se tiče nazivlja biljnog pripravka, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljnog pripravka, omjer biljne tvari i biljnog pripravka, ekstrakcijsko otapalo(-a), ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i pripravaka treba priložiti, gdje je primjenjivo fizički oblik, opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereokemiju), kao i druge sastavnice.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljne tvari treba priložiti, tamo gdje je prikladno, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, te svaku predloženu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju/prikupljanje i ispitivanje biljne tvari.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljnog pripravka, tamo gdje je prikladno, navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, te svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju i ispitivanje biljnog pripravka.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljnu tvar, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i skupljanja biljaka, uključujući zemljopisno porijeklo ljekovite biljke i uvjete uzgoja, žetve, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljni pripravak, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog pripravka, uključujući opis proizvodnog postupka, otapala i reagense, faze pročišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja proizvodnog postupka, tamo gdje je to prikladno, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradit će se rezultati koji uspoređuju fito-kemijski sadržaj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, gdje je to izvedivo, korišteni u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne tvari i biljni pripravci, gdje je to izvedivo, sadržani kao djelatna tvar/tvari u biljnim lijekovima za koje je podnijet zahtjev.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljne tvari, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitokemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog pripravka, treba priložiti podatke o fitokemijskoj i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenjivo, navode se zahtjevi kakvoće za biljnu tvar/tvari i biljni pripravak/pripravke.

Gdje je primjenjivo, navode se analitički postupci korišteni u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče validacije analitičkih postupaka, gdje je primjenjivo navode se podaci o validaciji analitičkih postupaka, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim postupcima korištenima pri ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenjivo navodi se opis serija i rezultati analize serija biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uključujući i za farmakopejske tvari.

Gdje je primjenjivo, navodi se obrazloženje zahtjeva kakvoće biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Gdje je primjenjivo, navode se podaci o poredbenim tvarima ili materijalima korištenima u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

U slučajevima gdje je biljna tvar ili biljni pripravak propisan monografijom, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu o prikladnosti koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova.

2. Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenjivo, obrađuju se rezultati usporedbe fitokemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

5. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE TEŠKIH I RIJETKIH BOLESTI („ORPHAN“ LIJEKOVI)

— U slučaju lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EZ) br. 141/2000, mogu se primijeniti opće odredbe dijela II-6 (iznimne okolnosti). Podnositelj zahtjeva dužan je tada u nekliničkim i kliničkim sažecima navesti razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke te dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za predmetne lijekove za liječenje teških i rijetkih bolesti.

— Ako se podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za liječenje teških i rijetkih bolesti poziva na odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke ii. i dijela II-1 ovog Priloga (provjerena medicinska uporaba), sustavna i dokumentirana uporaba predmetne tvari može se odnositi – iznimno – na uporabu te tvari u skladu s odredbama članka 5. ove Direktive.

DIO IV.

LIJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

Lijekovi za naprednu terapiju temelje se na proizvodnim postupcima usmjerenima na različite biomolekule dobivene transferom gena i/ili biološki unaprijeđene terapijske modificirane stanice kao djelatne tvari ili dio djelatnih tvari.

Za te lijekove, izgled dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba biti u skladu s propisanim, kao što je opisano u dijelu I. ovog Priloga.

Potrebno je dostaviti module 1 do 5. Kod namjernog otpuštanja genetski modificiranih organizama u okoliš, potrebno je obratiti pozornost na postojanost genetski modificiranih organizama kod primatelja i na moguću replikaciju i/ili promjenu genetski modificiranih organizama prilikom otpuštanja u okoliš. Podatke koji se tiču rizika za okoliš potrebno je priložiti u dodatku Modulu 1.

1. LIJEKOVI ZA GENSKU TERAPIJU (LJUDSKI I KSENOGENIČNI)

U smislu ovog Priloga, lijekovima za gensku terapiju smatraju se lijekovi dobiveni pomoću seta proizvodnih postupaka koji se temelje na in vivo ili ex vivo transferu profilaktičkih, dijagnostičkih ili terapijskih gena (tj. dijela nukleinske kiseline) ljudskim/životinjskim stanicama te na njihovoj naknadnoj genskoj ekspresiji in vivo. Mehanizam transfera gena uključuje ekspresijski sustav sadržan u sustavu poznatom kao vektor, koji može biti virusnog i nevirusnog porijekla. Vektor također može biti i dio ljudske ili životinjske stanice.

1.1. Raznolikost lijekova za gensku terapiju**(a) Lijekovi u genskoj terapiji temeljeni na alogenim ili ksenogeničnim stanicama**

Vektor je pripremljen i pohranjen prije njegovog prijenosa u stanice domaćina.

Stanice su prethodno dobivene i mogu se obraditi u obliku banke stanica (zbirke ili banke uspostavljene nabavom primarnih stanica) ograničene održivosti.

Stanice genetički modificirane vektorom predstavljaju djelatnu tvar.

Moguće je provesti dodatne korake kako bi se dobio gotov lijek. U suštini, takav lijek namijenjen je izvjesnom broju pacijenata.

(b) Lijekovi u genskoj terapiji koji koriste autologne ljudske stanice

Djelatna tvar je serija pripremljenog vektora, pohranjenog prije njegovog prijenosa u autologne stanice.

Moguće je provesti dodatne korake kako bi se dobio gotov lijek.

Ti lijekovi pripremljeni su iz stanica dobivenih od jednog pacijenta. Stanice se tada genetski modificiraju pomoću pripremljenog vektora koji sadrži unaprijed priređen odgovarajući gen koji predstavlja djelatnu tvar. Pripravak se ponovno ubrizgava u pacijenta i po definiciji namijenjen je samo jednom pacijentu. Čitav postupak proizvodnje iz zbirke stanica, od pacijenta sve do ponovnog ubrizgavanja u pacijenta, smatra se jednom intervencijom.

(c) Davanje pripremljenih vektora s umetnutim (profilaktičkim, dijagnostičkim ili terapijskim) genetskim materijalom

Djelatna tvar je serija pripremljenog vektora.

Moguće je provesti dodatne korake kako bi se dobio gotov lijek. Ova vrsta lijeka primjenjuje se na nekoliko pacijenata.

Prijenos genetskog materijala može se obaviti neposrednim ubrizgavanjem pripremljenog vektora u primatelje.

1.2. Posebni uvjeti koji se odnose na Modul 3

Lijekovi u genskoj terapiji uključuju:

- голу nukleinsku kiselinu,
- složenu nukleinsku kiselinu ili nevirusne vektore,
- virusne vektore,
- genetski modificirane stanice.

Što se tiče ostalih lijekova, razlikujemo tri glavna dijela proizvodnog postupka, a to su:

- polazni materijali: materijali iz kojih se proizvodi djelatna tvar, kao što je dotični gen, ekspresijski plazmidi, banke stanica i zalihe virusa ili nevirusni vektor,
- djelatna tvar: rekombinantni vektor, virus, goli ili složeni plazmidi, stanice koje proizvode viruse, in vitro genetski modificirane stanice,
- gotovi lijek: djelatna tvar oblikovana u svom konačnom unutarnjem pakiranju za namjeravanu medicinsku uporabu. Ovisno o vrsti lijeka za gensku terapiju, za način primjene i uvjete korištenja može biti nužna ex vivo obrada stanica pacijenta (vidjeti 1.1.b).

Posebno valja obratiti pozornost na sljedeće stavke:

- (a) Navode se podaci o bitnim značajkama lijekova u genskoj terapiji, uključujući njihovu ekspresiju u ciljanoj staničnoj populaciji. Navode se podaci koji se odnose na izvor, građu, karakterizaciju i potvrđivanje kodnog slijeda gena uključujući njegovu cjelovitost i stabilnost. Osim terapijskog gena, navodi se ukupni slijed ostalih gena, regulatorni elementi i okosnica vektora.
- (b) Navode se podaci o karakterizaciji vektora koji se koristi za prijenos i dostavljanje gena. To mora uključiti njegove fizikalno-kemijske i/ili biološke/imunološke značajke.

Za lijekove koji za ubrzavanje prijenosa gena koriste mikroorganizme poput bakterija ili virusa (biološki prijenos gena) navode se podaci o patogenezi roditeljskog podrijetla i o njegovom tropizmu za određena tkiva i vrste stanica, kao i ovisnost staničnog ciklusa o interakciji.

Za lijekove koji za ubrzavanje prijenosa gena koriste nebiološka sredstva navode se fizikalno-kemijska svojstva sastavnih dijelova, pojedinačno i u kombinaciji.

- (c) Načela banke stanica ili uspostava i karakterizacija sjemenskog lota primjenjuje se na lijekove za transfer gena, što je prikladno.
- (d) Potrebno je osigurati izvor stanica domaćina rekombinantnog vektora.

Treba dokumentirati karakteristike ljudskog izvora kao što su dob, spol, rezultati mikrobioloških i virusnih ispitivanja, kriterije za isključenje i zemlju porijekla.

Za stanice životinjskog porijekla navode se iscrpni podaci vezani uz sljedeće stavke:

- Porijeklo životinja
- Uzgoj i briga o životinjama
- Transgene životinje (metode stvaranja, karakterizacija transgenih stanica, narav umetnutog gena)
- Mjere sprečavanja i praćenja zaraza u izvornim/donorskim životinjama
- Ispitivanje zaraznih agensa
- Prostori
- Provjera polaznih materijala i sirovina

Potrebno je dokumentirati opis metodologije prikupljanja stanica, uključujući lokaciju, vrstu tkiva, operativni postupak, prijevoz, skladištenje i sljedljivost porijekla, kao i provjere provedene tijekom postupka prikupljanja.

- (e) Ocjena virusne sigurnosti kao i sljedljivost proizvoda od davatelja sve do gotovog lijeka, bitan su dio dokumentacije koja se prilaže. Npr., mora se isključiti prisustvo replicirajućeg virusa u zalihama nereplicirajućih virusnih vektora.

2. LIJEKOVI ZA TERAPIJU SOMATSKIM STANICAMA (LJUDSKI I KSENOGENIČNI)

U smislu ovog Priloga, lijekovi za terapiju somatskim stanicama znače primjenu na ljudima autolognih (koje potječu od samog bolesnika), alogenih (koje potječu od drugog čovjeka) ili ksenogeničnih (koji dolazi iz životinja) živih somatskih stanica, čije su biološke karakteristike značajno izmijenjene kao rezultat manipulacije njima s ciljem ostvarivanja terapijskih, dijagnostičkih ili preventivnih učinaka pomoću metaboličkih, farmakoloških i imunoloških postupaka. Ova manipulacija uključuje širenje ili aktiviranje autolognih staničnih populacija *ex vivo* (npr. adoptivna imunoterapija), uporabu alogenih i ksenogeničnih stanica vezanih uz medicinske proizvode koji se koriste *ex vivo* ili *in vivo* (npr. mikrokapsule, intrinzičke matriks strukture, biorazgradive ili ne).

Posebni uvjeti za lijekove za staničnu terapiju koji se odnose na Modul 3

Lijekovi za terapiju somatskim stanicama uključuju:

- Manipuliranje stanicama u svrhu kvalitativnog ili kvantitativnog mijenjanja njihovih imunoloških, metaboličkih ili ostalih funkcionalnih svojstava;
- Stanice razvrstane, odabrane i manipulirane, te naknadno podvrgnute postupku proizvodnje sa svrhom dobivanja gotovih lijekova;
- Stanice manipulirane i kombinirane s nestaničnim elementima (npr. biološke ili inertne strukture ili medicinski proizvodi), koje prvenstveno služe djelovanju u gotovom lijeku;
- Derivati autolognih stanica, izraženi *in vitro* u posebnim uvjetima uzgoja;
- Genetski modificirane ili drukčije manipulirane stanice kako bi izrazile prethodno neizražena homologna ili nehomologna funkcionalna svojstva.

Čitav proizvodni postupak, od prikupljanja stanica iz pacijenta (autologno stanje) pa sve do ponovnog ubrizgavanja u pacijenta smatra se jednom intervencijom.

Što se tiče drugih lijekova, razlikujemo tri dijela proizvodnog postupka:

- polazni materijali: materijali iz kojih se proizvodi djelatna tvar, tj. organi, tkiva, tjelesne tekućine ili stanice,
- djelatna tvar: manipulirane stanice, lizati stanica, proliferirajuće stanice i stanice korištene povezane s inertnim matriksima i medicinskim proizvodima,
- gotov lijek: djelatna tvar oblikovana u svom konačnom unutarnjem pakiranju za namjeravanu medicinsku uporabu.

- (a) Opći podaci o djelatnoj tvari/tvarima

Djelatne tvari u lijekovima za staničnu terapiju sastoje se od stanica koje kao posljedicu obrade *in vitro* pokazuju profilaktička, dijagnostička ili terapijska svojstva različita od njihovih izvornih fizioloških i bioloških svojstava.

Ovaj odjeljak opisuje vrstu stanica i pripadajuće kultiviranje. Dokumentiraju se tkiva, organi i biološke tekućine iz kojih se dobivaju stanice, kao i autologna, alogena, ili ksenogenična svojstva donacije i njegovo zemljopisno porijeklo. Iscrpo se obrađuje prikupljanje stanica, uzorkovanje i skladištenje prije daljnje obrade. Što se tiče alogenih stanica, posebna pažnja posvećuje se prvom koraku procesa, koji pokriva odabir davatelja. Navodi se vrsta manipulacije koja se provodi te fiziološka funkcija stanica koje se koriste kao djelatna tvar.

(b) Podaci vezani uz polazne materijale za djelatnu tvar(i)

1. Ljudske somatske stanice

Lijekovi za terapiju ljudskim somatskim stanicama izrađuju se od određenog broja živih stanica, dobivenih u proizvodnom postupku počevši na razini organa ili tkiva ponovno dobivenih iz čovjeka, ili na razini dobro definiranog sustava banke stanica gdje se zaliha stanica oslanja na neprekinute stanične nizove. U smislu ovog poglavlja, djelatna tvar znači sjemeni pool ljudskih stanica, dok gotov lijek znači izvornu zalihu ljudskih stanica oblikovanih za namijenjenu medicinsku uporabu.

Polazni materijali i svaki korak proizvodnog postupka u cijelosti se dokumentiraju, uključujući aspekte virusne sigurnosti.

1. Organi, tkiva, tjelesne tekućine i stanice ljudskog porijekla

Treba dokumentirati karakteristike ljudskog izvora kao što su dob, spol, rezultati mikrobioloških ispitivanja, kriteriji isključenja i zemlja porijekla.

Dokumentira se opis uzorkovanja, uključujući položaj, vrstu, radni postupak, pooliranje, prijevoz, skladištenje i sljedljivost, kao i obavljene provjere uzorkovanja.

2. Banke stanica

Odgovarajući uvjeti iz dijela 1. odnose se na pripremu i provjeru kakvoće banaka stanica. To je možda najvažnije za alogene i ksenogenične stanice.

3. Pomoćni tvari ili pomoćni medicinski proizvodi

Navode se podaci o korištenju svake sirovine (npr. citokini, faktori rasta, podloga za kulture) ili mogućih pomoćnih proizvoda i medicinskih proizvoda, npr. naprava za razvrstavanje stanica, biokompatibilnih polimera, matriksa, vlakana, zrnaca u smislu biokompatibilnosti, funkcionalnost, kao i opasnost od zaraznih agensa.

2. Životinjske somatske stanice (ksenogenične)

Navode se iscrpni podaci vezane uz sljedeće točke:

— Porijeklo životinja,

— Uzgoj i briga o životinjama,

— Genetski modificirane životinje (metode stvaranja, karakterizacija transgenih stanica, narav umetnutog ili izvađenog (onesposobljenog) gena,

— Mjere sprečavanja i praćenja zaraza u izvornim/donorskim životinjama,

— Ispitivanje zaraznih agensa uključujući vertikalno prenešene mikroorganizme (također endogene retro-viruse),

— Prostori,

— Banke stanica,

— Provjera polaznih materijala i sirovina.

(a) Podaci o postupku proizvodnje djelatne(-ih) tvari i gotovog proizvoda

Dokumentiraju se različiti koraci proizvodnog postupka, kao što su razdvajanje organa/tkiva, odabir ciljane stanične populacije, kultura stanica in vitro, stanična transformacija bilo pomoću fizikalno-kemij-skih agensa ili prijenosom gena.

(b) Karakterizacija djelatne/ih tvari

Navode se svi bitni podaci o karakterizaciji ciljane stanične populacije u smislu identiteta (izvorna vrsta, citogenetika, morfološka analiza), čistoće (strani mikrobnj agensi i kontaminatori stanice), snage (definirana biološka aktivnost), i prikladnosti (kariološka ispitivanja i ispitivanja mogućnosti izazivanja tumora) za namjeravanu medicinsku uporabu.

(c) Farmaceutski razvoj gotovog lijeka

Osim specifičnog korištenog puta primjene (intravenska infuzija, lokalna injekcija, transplantacijska operacija), navode se i podaci o korištenju mogućih pomoćnih medicinskih proizvoda (bio-kompatibilni polimeri, matriks, vlakna, zrnca) s obzirom na njihovu biokompatibilnost i trajnost.

(d) Sljedljivost

Prilaže se detaljni dijagram toka koji osigurava sljedljivost proizvoda od donora do gotovog lijeka.

3. POSEBNI UVJETI ZA LIJEKOVE ZA GENSKU TERAPIJU I TERAPIJU SOMATSKIM STANICAMA (LJUDSKIM I KSENOGENIČNIM) KOJI SE ODOSE NA MODULE 4 I 5

3.1. **Modul 4**

Što se tiče lijekova za gensku i terapiju somatskim stanicama, smatra se da konvencionalni uvjeti utvrđeni u Modulu 4 za nekliničko ispitivanje lijekova nisu uvijek prikladni zbog jedinstvenih i raznovrsnih strukturalnih i bioloških svojstava predmetnih proizvoda, uključujući visok stupanj posebnosti vrste, posebnost subjekta, imunoloških barijera i razlika u pleiotrofnim odgovorima.

Razloge osnovnog nekliničkog razvoja i kriterija korištenih za odabir odgovarajućih vrsta i modela treba prikladno obraditi u Modulu 2.

Može se pokazati potrebnim identificirati ili razviti nove životinjske modele koji bi pomogli pri izvođenju zaključaka o in vivo aktivnosti proizvoda na ljudima, na temelju funkcionalnih točaka i toksičnosti. Treba navesti znanstveno opravdanje za korištenje tih životinjskih modela bolesti s ciljem povećanja sigurnosti, kao i dokaz koncepta djelotvornosti.

3.2. **Modul 5**

Djelotvornost lijekova za naprednu terapiju prikazuje se na način opisan u Modulu 5. Za neke proizvode i neke terapijske indikacije međutim nemoguće je provesti konvencionalne kliničke pokuse. Moguće neprikladno postojanje postojećih smjernica obrazlaže se u Modulu 2.

Klinički razvoj lijekova za naprednu terapiju ima neke posebne značajke zbog složene i nepostojane prirode djelatnih tvari. Potrebna su dodatna razmatranja zbog pitanja vezanih uz održivost, proliferaciju, migraciju i promjenu stanica (terapija somatskim stanicama), zbog specijalnih kliničkih uvjeta u kojima se proizvodi koriste ili zbog posebnog načina djelovanja kroz ekspresiju gena (terapija somatskim genima).

U zahtjevu za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka za naprednu terapiju navode se i posebni rizici povezani s takvim proizvodima, koji nastaju mogućom kontaminacijom zaraznim agensima. Posebni naglasak stavlja se na rani stadij razvoja s jedne strane, uključujući izbor donora u slučaju lijekova za staničnu terapiju, i na terapijsku intervenciju kao cjelinu s druge strane, uključujući valjano rukovanje i primjenu proizvoda.

Nadalje, Modul 5 dokumentacije treba sadržavati, gdje je to bitno, podatke o mjerama provjere funkcija i razvoja živih stanica u primatelju, kako bi se spriječilo prijenos zaraznih agensa na primatelja, te se moguće opasnosti za zdravlje javnosti svele na najmanju mjeru.

3.2.1. Ispitivanja ljudske farmakologije i djelotvornosti

Ispitivanja ljudske farmakologije trebala bi osigurati podatke o očekivanom načinu djelovanja, očekivanoj djelotvornosti temeljenoj na obrazloženim ključnim točkama, biološkoj raspodjeli, odgovarajućoj dozi, rasporedu, te načinima i putevima primjene, koji pogoduju istraživanju djelotvornosti.

Uobičajena farmakokinetička ispitivanja ne moraju biti relevantna za neke proizvode napredne terapije. Ponekad ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima nisu izvediva i teško je kroz kliničke pokuse odrediti doziranje i kinetiku. Potrebno je međutim ispitati raspodjelu i ponašanje proizvoda *in vivo*, uključujući stanično razmnožavanje i dugoročnu funkciju, kao i doseg, raspodjelu genskog proizvoda i trajanje željene ekspresije gena. Treba koristiti te, ako je potrebno, razviti odgovarajuća ispitivanja u svrhu sljedljivosti staničnog proizvoda ili stanice koja izražava željeni gen u ljudskom tijelu, kao i u svrhu praćenja funkcije stanica koje su se davale ili transfektirale.

Ocjena djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka za naprednu terapiju mora obuhvaćati temeljit opis i ocjenu terapijskog postupka kao cjeline, uključujući posebne puteve primjene (kao što je transfekcija stanica *ex vivo*, manipulacija *in vitro*, ili korištenje intervencijskih metoda) te ispitivanje mogućih srodnih režima (uključujući imuno-supresivnu, antivirusnu, citotoksičnu obradu).

Cjelokupni postupak mora se ispitati u kliničkim pokusima, i opisati u podacima o lijeku.

3.2.2. Sigurnost primjene

Potrebno je uzeti u obzir pitanja sigurnosti primjene koja proizlaze iz odgovora imunološkog sustava na lijekove ili na ekspresijske proteine, imunološko odbacivanje, imuno-supresiju, te ispađe imuno-izolacijskih elemenata.

Određeni lijekovi za naprednu gensku terapiju i terapiju somatskim stanicama (npr. ksenogenična stanična terapija i određeni proizvodi dobiveni transferom gena) mogu sadržavati replikabilne čestice i/ili zarazne agense. Pacijenta možda treba promatrati zbog razvoja mogućih zaraza i/ili njihovih patoloških posljedica u fazama prije i/ili nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet; ovo nadgledanje treba proširiti na one koji su u bliskom doticaju s bolesnikom, uključujući zdravstvene djelatnike.

Rizik od zaraze potencijalno prenosivim agensima ne može se u potpunosti ukloniti tijekom primjene određenih lijekova za terapiju somatskim stanicama, i određenih lijekova dobivenih transferom gena. Rizik se međutim može svesti na najnižu razinu pomoću odgovarajućih mjera, kao što je opisano u Modulu 3.

Mjere uključene u proizvodni postupak moraju se nadopunjavati pratećim metodama ispitivanja, postupcima provjere kakvoće i odgovarajućim metodama nadgledanja, koje se opisuju u Modulu 5.

U određenim uvjetima potrebno je privremeno ili trajno ograničiti uporabu određenih lijekova za naprednu terapiju somatskim stanicama na ustanove s dokazanim stručnim timom te prostorom i opremom koji osiguravaju specifično praćenje sigurnosti bolesnika. Sličan pristup može se primijeniti na određene lijekove za gensku terapiju koji nose moguću opasnost od replikabilnih zaraznih agensa.

U zahtjevu za davanje odobrenja treba razmotriti i dugoročne aspekte praćenja razvoja zakašnjelih komplikacija, gdje je to bitno.

Prema potrebi podnositelj zahtjeva prilaže iscrpni plan upravljanja rizikom a koji obuhvaća kliničke i laboratorijske podatke bolesnika, nove epidemiološke podatke te, ako je to bitno, arhivske podatke uzoraka tkiva davatelja i primatelja. Takav sustav osigurava sljedljivost lijeka i brzu reakciju na sumnju na nuspojave.

4. POSEBNO IZVJEŠĆE O KSENOTRANSPLANTACIJSKIM LIJEKOVIMA

U svrhu ovog Priloga ksenotransplantacija znači bilo kakav postupak koji uključuje transplantaciju, implantaciju ili infuziju u ljudskog primatelja živih tkiva ili organa dobivenih iz životinja, ili, ljudskih tjelesnih tekućina, stanica, tkiva ili organa koji su bili podvrgnuti *ex vivo* doticaju sa živim nehumanim životinjskim stanicama, tkivima ili organima.

Posebni naglasak stavlja se na polazne materijale.

U tom smislu, navode se iscrpne informacije vezane uz sljedeće stavke, a u skladu s posebnim smjernicama:

- Porijeklo životinja,
 - Uzgoj i briga o životinjama,
 - Genetski modificirane životinje (metode stvaranja, karakterizacija transgenih stanica, svojstvo umetnutog ili izvađenog (onesposobljenog) gena),
 - Mjere sprečavanja i praćenja zaraza u izvornim životinjama/donorima,
 - Ispitivanje zaraznih agensa,
 - Prostor i oprema,
 - Provjera polaznih materijala i sirovina,
 - Sljedljivost.”
-