

32003L0063

L 159/46

EUROPOS SĄJUNGOS OFICIALUSIS LEIDINYS

2003 6 27

KOMISIJOS DIREKTYVA 2003/63/EB**2003 m. birželio 25 d.****iš dalies keičianti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus****(tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

atsižvelgdama į Europos bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdama į 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus ⁽¹⁾, su paskutiniais pakeitimais, padarytais Direktyva 2002/98/EB ⁽²⁾, ypač į jos 120 straipsnį,

kadangi:

- (1) Kiekvienam žmonėms skirtam vaistui, pateikiamam į Europos bendrijos rinką, turi būti išduodamas kompetentingos institucijos leidimas juo prekiauti. Norint gauti leidimą prekiauti atitinkamu vaistu, reikia pateikti prašymą, sudarytą iš smulkios ataskaitos ir kitų dokumentų, susijusių su to vaisto tyrimų ir bandymų rezultatais.
- (2) Išsamūs moksliniai ir techniniai reikalavimai, išvardyti Direktyvos 2001/83/EB I priede, turi būti suderinti su technikos pažanga, ypač su dabartinių įstatymų nustatytais naujais reikalavimais. Prašymo leidimui prekiauti dokumentų pateikimas ir jų turinys turi būti patobulinti, kad būtų galima jį greičiau įvertinti ir paspartinti tam tikrų dokumentų, bendrų kai kuriems vaistams, taikymą.
- (3) Tarptautinėje derinimo konferencijoje buvo pasiekta susitarimo: 2000 m. parengti suderinto formato ir vartojamų sąvokų bendrąjį techninį dokumentą, kuris leistų suvienodinti prašymo leidimui prekiauti žmonėms skirtais vaistais dokumentų sutvarkymą ir pateikimą. Todėl turi būti pateikti prašymo leidimui prekiauti dokumentams skirti reikalavimai, kad būtų galima nedelsiant įdiegti bendrąjį techninį dokumentą.

- (4) Suvienodinti prašymo leidimui prekiauti dokumentų reikalavimai (suderinta forma) turėtų būti tinkami taikyti bet kuriai žmonėms skirtų vaistų rūšiai, neatsižvelgiant į pačią leidimo prekiauti išdavimo procedūrą. Deja, kai kurių vaistų ypatybės yra ypač specifinės, todėl visų keliamų reikalavimų įvykdyti neįmanoma. Atsižvelgiant į šias ypatingas aplinkybes, gali būti pateikiami supaprastinti prašymo leidimui prekiauti dokumentai.

- (5) Biologinių vaistų saugumas priklauso nuo griežtos į juos įeinančių pradinių vaistinių medžiagų kontrolės. Reikalavimai dėl žmonių donorų tinkamumo ir dėl vaistus sudarančių pradinių vaistinių medžiagų, gautų iš donorų ir skirtų iš plazmos išskirtiems vaistams, tikrinimo nustatyti Direktyvoje 2002/98/EB, kurioje numatyti kokybės ir saugumo standartai paimant, tiriant, apdorojant, laikant ir platinant žmonių kraują ir kraujo komponentus, ir kuri iš dalies keičia Direktyvą 2001/83/EB. Direktyvos 2001/83/EB 109 straipsnis yra iš dalies pakeistas. Iš plazmos išskirti vaistai patys yra biologiniai vaistai, kurie gaminami kruopščiai apdorojant žmogaus plazmą, kaip pradinę vaistinę medžiagą. Turint omenyje, kad ta pati plazmos medžiaga daugeliu atvejų naudojama keliolikai vaistų ir todėl didelė dalis prašymo leidimui prekiauti dokumentų gali būti bendri daugeliui kitų dokumentų, skirtų visiškai skirtingiems iš plazmos išskirtiems vaistams, reikėtų sukurti naują sistemą, supaprastinančią tiek iš plazmos išskirtų vaistų patvirtinimo, tiek vėlesnių su jais susijusių pakeitimų procedūras. Jų pabaigoje turi būti įdiegta pagrindinio plazmos sąrašo (PPS) koncepcija, ypač svarbu, kad būtų galima remtis valstybių ekspertize ir koordinavimu per Europos vaistų vertinimo agentūrą (EVVA) atskirais tinkamumo įvertinimais. PPS turėtų būti atskiras dokumentas, neįeinantis į prašymo leidimui prekiauti dokumentus ir leidžiantis derinti informaciją apie atitinkamas pradines vaistines medžiagas, skirtas iš plazmos išskirtų vaistų gamybai. PPS sistema turėtų sudaryti dviejų pakopų įvertinimas: pirma, įvertinimas, atliekamas Bendrijos mastu, t. y. kiekvieno PPS atveju kompetentingos valstybių institucijos turi patikrinti, ar sertifikatas atitinka Bendrijos įstatymus, kad vėliau nereikėtų vėl pakartotinai vertinti; antra, iš plazmos išskirtų gatavų vaistų, esančių nežymiai pakeistame PPS (dvi pagrindinės sudedamosios dalys, plazmos kilmė ir

⁽¹⁾ OL L 311, 2001 11 28, p. 67.⁽²⁾ OL L 33, 2003 2 8, p. 30.

plazmos kokybė bei saugumas), įvertinimą turėtų atlikti kompetentinga institucija, išduodantis leidimą prekiauti iš plazmos išskirtu vaistu.

- (6) Kalbant apie žmonėms gaminamas vakcinas, keliolika vaistų (vakcinų) gali turėti tą patį antigeną, ir bet koks konkretaus antigeno pakitimas *ipso facto* gali turėti įtakos keliolikai vakcinų, patvirtintų skirtingomis procedūromis. Norint supaprastinti esamas tokių vakcinų įvertinimo procedūras, skirtas tiek pirmojo leidimo prekiauti išdavimui, tiek vėlesniems pakeitimams, susijusiems su gamybos proceso modifikacija ir atskirų antigenų tyrimais, padaryti, turi būti įdiegtas pagrindinis vakcinų antigenų sąrašas (PVAS). PVAS suteiks galimybę remtis valstybių ekspertize ir koordinavimu per EVVA konkrečios vakcinos antigeno atskirais tinkamumo įvertinimais. PVAS turėtų būti atskiras dokumentas, neįeinantis į prašymo leidimui prekiauti dokumentus ir leidžiantis derinti biologinę ir cheminę informaciją apie tam tikrą antigeną, esantį viena iš veikliųjų vienos arba kelių kombinuotų vakcinų medžiagų.

- (7) PVAS sistemą turėtų sudaryti dviejų pakopų įvertinimas: pirma, įvertinimas, atliekamas Bendrijos mastu, t. y. kiekvieno PVAS atveju kompetentingos valstybių institucijos turi patikrinti, ar sertifikatas atitinka Bendrijos įstatymus, kad vėliau nereikėtų vėl pakartotinai vertinti; antra, įvertinimas pagamintų vaistų (kombinuota vakcina), turinčių modifikuotą antigeną, kurį turėtų atlikti kompetentingos institucijos, išdavusios leidimą prekiauti.

- (8) Vaistinių žolių vaistai iš esmės skiriasi nuo įprastinių vaistų tuo, kad yra labai susiję su ypač specifinėmis vaistinių žolių medžiagomis ir vaistinių žolių paruošimo būdais. Todėl, atsižvelgiant į standartinius leidimo prekiauti reikalavimus, šiems vaistams reikia nustatyti specialius reikalavimus.

- (9) Įvairių įgytų ir paveldėtų patologinių žmonių negalių gydymas remiasi nauju požiūriu, paremtu idėjomis, susijusiomis su biotechnologinių metodų vystymusi. Jis siejamas su pažangia terapija vaistais, kurių veikimas remiasi procesais, susijusiais su įvairiomis genų inžinerijos metodais pagamintomis biomolekulėmis (genų terapijos vaistai) ir manipuluotomis arba sukurtomis ląstelėmis (ląstelių terapijos vaistai), kurios naudojamos kaip veikliosios medžiagos.

- (10) Pagal Direktyvos 2001/83/EB 1 ir 2 straipsnius šie nauji sudėtiniai terapiniai vaistai sudaro naują biologinių vaistų kategoriją, kurių esminis veikimas yra susijęs su žmonių fiziologinių funkcijų atkūrimu, pataisymu arba pakeitimu, remiantis jų poveikiu žmogaus metabolinėms, fiziologinėms ir imunologinėms reakcijoms. Todėl, atsižvelgiant į standartinius leidimo prekiauti reikalavimus, pagrindinėms jau turimoms šių vaistų savybėms reikia nustatyti specialius moksliai ir techniškai pagrįstus reikalavimus.

- (11) Direktyva 2001/83/EB turi būti atitinkamai iš dalies pakeista.

- (12) Šioje direktyvoje numatytos priemonės atitinka Žmonėms skirtų vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

1 straipsnis

Direktyva 2001/83/EB iš dalies keičiama taip:

- a) 22 straipsnio antroje pastraipoje žodžiai „4 dalies G skirsnyje“ pakeičiami taip:

„II dalies 6 punkte“;

- b) I priedas pakeičiamas šios direktyvos priedo tekstu.

2 straipsnis

Valstybės narės priima įstatymus ir kitus teisės aktus, kurie, įsigalioję iki 2003 m. spalio 31 d., įgyvendina šią direktyvą. Jos apie tai nedelsdamos praneša Komisijai.

Valstybės narės, tvirtindamos šias priemones, daro nuorodą į šią direktyvą arba tokia nuoroda daroma jas oficialiai skelbiant. Nuorodos darymo tvarką nustato valstybės narės.

Ši direktyva taikoma nuo 2003 m. liepos 1 d.

3 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja trečią dieną po jos paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Priimta Briuselyje, 2003 m. birželio 25 d.

4 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Komisijos vardu

Erkki LIIKANEN

Komisijos narys

PRIEDAS

Direktyvos 2001/83/EB I priedas pakeičiamas taip:

„I PRIEDAS

**ANALITINIAI, FARMAKOLOGINIAI IR KLINIKINIAI VAISTŲ BANDYMŲ STANDARTAI IR
PROTOKOLAI**

TURINYS

Išvadas ir bendrieji principai	259
I dalis: Standartiniai reikalavimai prašymo leidimui prekiauti dokumentams	260
1. 1 modulis. Administracinė informacija	260
1.1. Turinys	260
1.2. Paraiškos forma	260
1.3. Produkto charakteristikų suvestinė, ženklavimas ir informacinis lapelis	261
1.3.1. Produkto charakteristikų suvestinė	261
1.3.2. Produkto ženklavimas ir informacinis lapelis	261
1.3.3. Maketai ir pavyzdžiai	261
1.3.4. Valstybių narių jau patvirtintos vaisto charakteristikų suvestinės	261
1.4. Informacija apie ekspertus	261
1.5. Specialieji reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms	262
1.6. Rizikos aplinkai įvertinimas	262
2. 2 modulis. Suvestinės	262
2.1. Bendras turinys	263
2.2. Įžanga	263
2.3. Bendra kokybės suvestinė	263
2.4. Neklinikinė apžvalga	263
2.5. Klinikinė apžvalga	263
2.6. Neklinikinė suvestinė	264
2.7. Klinikinė suvestinė	264
3. 3 modulis. Cheminė, farmacinė ir biologinė informacija apie vaistą, kuriame yra cheminių ir (arba) biologinių veikliųjų medžiagų	264
3.1. Formatas ir pristatymas	264
3.2. Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai	267
3.2.1. Veiklioji medžiaga (-os)	268

3.2.1.1.	Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas	268
3.2.1.2.	Veikliosios medžiagos (-ų) gamybos procesas	269
3.2.1.3.	Veikliosios medžiagos apibūdinimas	270
3.2.1.4.	Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė	270
3.2.1.5.	Naudojami standartai arba medžiagos	270
3.2.1.6.	Veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistema	270
3.2.1.7.	Veikliosios medžiagos (-ų) stabilumas	270
3.2.2.	Gatavas vaistas	270
3.2.2.1.	Gatavo vaisto aprašymas ir sudėtis	270
3.2.2.2.	Farmaciniai darbai	271
3.2.2.3.	Gatavo vaisto gamybos procesas	272
3.2.2.4.	Pagalbinių vaistų sudarančių dalių kontrolė	273
3.2.2.5.	Gatavo vaisto kontrolė	273
3.2.2.6.	Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos	274
3.2.2.7.	Gatavo vaisto talpyklų uždarymo sistema	274
3.2.2.8.	Gatavo vaisto stabilumas	274
4.	4 modulis. Neklinikinės ataskaitos	274
4.1.	Forma ir pateikimas	274
4.2.	Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai	275
4.2.1.	Farmakologija	276
4.2.2.	Farmakologinė kinetika	276
4.2.3.	Toksikologija	277
5.	5 modulis. Klinikinių tyrimų ataskaitos	278
5.1.	Forma ir pateikimas	278
5.2.	Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai	279
5.2.1.	Biofarmacinių tyrimų ataskaitos	281
5.2.2.	Tyrimų, susijusių su žmogiškos kilmės biomedžiagų naudojimu farmakokinetikoje, ataskaitos ...	282
5.2.3.	Žmonių farmakokinetikos tyrimų ataskaitos	282
5.2.4.	Žmonių farmakodinaminių tyrimų ataskaitos	282
5.2.5.	Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos	283
5.2.5.1.	Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, susijusių su paskelbtomis indikacijomis, ataskaitos	283
5.2.5.2.	Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos	283
5.2.6.	Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos	283
5.2.7.	Susirgimų ataskaitų formos ir atskirų pacientų sąrašai	283

II dalis: Konkretūs leidimo prekiauti dokumentai ir reikalavimai	284
1. Pripažintas medicininis veikimas	284
2. Iš esmės panašūs vaistai	285
3. Papildomi duomenys, būtini ypatingomis sąlygomis	285
4. Panašūs biologiniai vaistai	285
5. Pastovių derinių vaistai	286
6. Dokumentacija paraiškoms išimtinėmis aplinkybėmis	286
7. Įvairiarūšės paraiškos leidimui prekiauti.....	286
III dalis: Konkretūs vaistai	287
1. Biologiniai vaistai	287
1.1. Išskirti iš plazmos vaistai	287
1.2. Vakcinos	289
2. Radioaktyvūs preparatai ir prekursoriai	290
2.1. Radioaktyvūs preparatai	290
2.2. Radioaktyvių preparatų prekursoriai, skirti žymėjimui radioizotopais	291
3. Homeopatiniai vaistai	292
4. Vaistinių žolių vaistai	293
5. Reti vaistai	294
IV dalis: Nauji terapiniai vaistai	295
1. Genų terapijos vaistai (žmogaus ir ksenogeniniai).....	295
1.1. Genų terapijos vaistų įvairovė.....	295
1.2. Specialieji 3 dalies reikalavimai	296
2. Somatinių ląstelių terapijos vaistai (žmonių ir ksenogeniniai)	297
3. 4 ir 5 dalių specialieji reikalavimai genų terapijos ir somatinių ląstelių terapijos (žmonių ir ksenogeninių) vaistams.....	299
3.1. 4 dalis	299
3.2. 5 dalis	299
3.2.1. Farmakologiniai ir veiksmingumo tyrimai su žmonėmis	300
3.2.2. Saugumas	300
4. Specialiosios nuostatos dėl ksenotransplantacinių vaistų	301

Išvadas ir bendrieji principai

- 1) Aprašas ir dokumentai, pridedami prie prašymo leidimui prekiauti pagal 8 straipsnio ir 10 straipsnio 1 dalies reikalavimus, pateikiami atsižvelgiant į šiame priede nustatytus reikalavimus ir remiasi Komisijos rekomendacijomis dėl „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“, išspausdintomis 2 B tome (informacija pareiškėjams, žmonėms skirti vaistai, dokumentų pateikimas ir turinys, bendras techninis dokumentas (BTD)).
- 2) Aprašas ir dokumentai pateikiami penkiais moduliais: 1 modulyje pateikiama Europos bendrijai būdingi administraciniai duomenys; 2 modulyje pateikiamos kokybės, neklinikinės ir klinikinės suvestinės; 3 modulyje pateikiama cheminė, farmacinė ir biologinė informacija; 4 modulyje pateikiamos neklinikinės ataskaitos, o 5 modulyje pateikiamos klinikinių tyrimų ataskaitos. Šis pristatymas atitinka formą, bendrą visiems THK ⁽¹⁾ regionams (Europos bendrija, Jungtinėms Amerikos Valstijoms, Japonijai). Šios penkios dalys pateikiamos griežtai laikantis formos, turinio ir numeracijos sistemos, apibrėžtos 2 B tome informacijos pareiškėjams skyriuje, kuris buvo minėtas anksčiau.
- 3) Europos bendrijoje BTD reikia pateikti pateikiant prašymą bet kurio tipo leidimui prekiauti nepriklausomai nuo pateikimo procedūros (t. y. centralizuota, bendro pripažinimo, valstybinė), taip pat pateikiant visą arba sutrumpintą prašymą. Jis taip pat pateikiamas naujoms cheminėms medžiagoms sąrašė (NCMS), radioaktyviems preparatams, dariniams iš plazmos, vakcinoms, vaistinių žolių vaistams ir kt.
- 4) Pateikiant prašymo leidimui prekiauti dokumentus, pareiškėjas atsižvelgia į mokslines rekomendacijas žmonėms skirtų vaistų kokybei, saugumui ir veiksmingumui, apibrėžtas Patentuotų vaistų komiteto (PVK) ir paskelbtas Europos vaistų vertinimo agentūros (EVVA), ir kitas rekomendacijas, skirtas vaistų klausimams Bendrijoje ir Komisijos paskelbtas įvairiuose „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ tomuose.
- 5) Atsižvelgiant į dokumentų dalį, skirtą kokybei (cheminei, farmacinei ir biologinei), būtina pateikti visas monografijas, įskaitant bendras monografijas ir Europos farmakopėjos bendruosius skyrius.
- 6) Gamybos procesas atitinka Komisijos direktyvos 91/356/EEB reikalavimus, nustatančius principus ir rekomendacijas žmonių vartojamų vaistų tinkamai gamybai (GG) ⁽²⁾, be to, atitinka (GG) skirtus principus ir rekomendacijas, Komisijos paskelbtas „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 4 tome.
- 7) Visa vaistų įvertinimui svarbi informacija įtraukiama į prašymą, nesvarbu, ar ji palanki, ar nepalanki minėtam vaistui. Visų pirma turėtų būti pateikta visa informacija apie nebaigtus arba nepadarytus farmatoksikologinius ar klinikinius tyrimus arba bandymus, susijusius su vaistu ir (arba) užbaigtus tyrimus, kurie siejasi su terapinėmis indikacijomis, nepatenkančiomis į paraišką.
- 8) Visi Europos bendrijoje atliekami klinikiniai tyrimai turi atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB reikalavimus dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su žmonių vartojamų vaistų ir su tinkamų klinikinių tyrimų įdiegimu, derinimo ⁽³⁾. Vertinant paraišką turi būti atsižvelgta į klinikinius tyrimus, darytus ne Europos bendrijoje, susijusius su vaistais, kuriuos numatoma vartoti Europos bendrijoje, planuojant, įdiegiant ir paminint ataskaitose tinkamus klinikinius tyrimus ir etinius principus, atitinkančius Direktyvos 2001/20/EB nuostatas. Jie atliekami laikantis etinių principų, atspindinčių, pavyzdžiui, Helsinkio deklaraciją.

- 9) Neklinikiniai (farmatoksikologiniai) tyrimai atliekami laikantis nuostatų, atitinkančių Tarybos direktyvas: 87/18/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo ⁽⁴⁾ ir 88/320/EEB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) kontrolės ir įvertinimo ⁽⁵⁾.
- 10) Valstybės narės užtikrina, kad su gyvūnais atliekami bandymai atitinka 1986 m. lapkričio 24 d. Tarybos direktyvos 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su bandymams ir mokslo reikalams naudojamų gyvūnų apsauga, reikalavimus.
- 11) Norint kontroliuoti naudos ir rizikos įvertinimą, bet kokia nauja informacija, kurios nėra paraiškoje, ir visa informacija apie vaistų pavojingumo stebėjimą pateikiama kompetentingai institucijai. Davus leidimą prekiauti, bet kokie dokumentų duomenų pasikeitimai pateikiami kompetentingoms institucijoms Komisijos reglamentų (EB) Nr. 1084/2003 ⁽⁶⁾ ir (EB) Nr. 1085/2003 ⁽⁷⁾ numatyta tvarka arba, jei tiesiogiai susiję, valstybinių reikalavimų numatyta tvarka, taip pat Komisijos leidinio „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 9 tome numatyta tvarka.

Šis priedas suskirstytas į keturias dalis:

- I dalyje aprašomas paraiškos formatas, vaistų charakteristikų suvestinė, žymėjimas, informacinių lapelių ir standartinių paraiškų pateikimo reikalavimai (1–5 dalys),
- II dalyje pateikiamos leidžiančios nukrypti nuostatos, susijusios su ypatingomis paraiškomis, t. y. nusistovėjusi vaistų vartojimo tvarka, iš esmės panašūs vaistai, pastovūs deriniai, panašūs biologiniai vaistai, išimtinės aplinkybės ir įvairiarūšės paraiškos (ir bibliografinės, ir kaip privatus tyrimai),
- III dalyje aprašomi „Konkretūs paraiškos reikalavimai“ biologiniams vaistams (pagrindinis plazmos sąrašas; pagrindinis vakcinų antigenų sąrašas), radioaktyvieji preparatai, homeopatiniai vaistai, vaistinių žolių vaistai ir niekur nepriskirti vaistai,
- IV dalyje aprašomi „Pažangaus gydymo vaistai“ ir konkretūs reikalavimai, skirti genų terapijos vaistams (žmonių autologinės ir alogeninės sistemų arba ksenogeninės sistemos naudojimas) ir ląstelių terapijai tiek žmogiškos, tiek gyvūninės kilmės vaistais ir ksenogeniniais transplantacijai skirtais vaistais.

I DALIS

STANDARTINIAI REIKALAVIMAI PRAŠYMO LEIDIMUI PREKIAUTI DOKUMENTAMS

1. 1 MODULIS. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

1.1. Turinys

Prašymo leidimui prekiauti dokumentų 1–5 moduliams turi būti sudarytas išsamus turinys.

1.2. Paraiškos forma

Vaistui – paraiškos objektui – duodamas identifikacinis pavadinimas (tiek jam pačiam, tiek jo veikliajai medžiagai (-oms)), kartu aprašoma farmacinė forma, įvedimo būdas, stiprumas ir galutinis pateikimas, įskaitant pakuotę.

Pareiškėjo vardas (pavadinimas) ir adresas pateikiamas kartu su gamintojų ir vietų, susijusių su įvairiais gamybos etapais, vardu (pavadinimu) (įskaitant gatavo produkto gamintoją ir veikliosios medžiagos (-ų) gamintoją (-us)), ir jei reikia, ir importuotojo vardą (pavadinimą) bei adresą.

Pareiškėjas nustato paraiškos rūšį ir nurodo, kokius pavyzdžius, jei tokių yra, jis pateikia kartu.

Prie administracinių duomenų pridedama: 40 straipsnyje apibrėžto leidimo gaminti kopija, kartu su sąrašu šalių, kuriose šis leidimas išduotas, visų vaisto charakteristikų suvestinių kopijos 11 straipsnyje nustatyta tvarka, patvirtinta valstybių narių, ir sąrašas šalių, kuriose paraiška buvo pateikta.

Kaip numatyta paraiškoje, pareiškėjai turi pateikti, *inter alia*, smulkia informaciją apie vaistą – paraiškos objektą, teisinį paraiškos pagrindą, siūlomą leidimo prekiauti turėtoją ir vaisto gamintoją (-us), informaciją apie niekur nepriskirtų vaistų statusą ir pediatriškas plėtros programas.

1.3. Vaisto charakteristikų suvestinė, ženklavimas ir informacinis lapelis

1.3.1. Vaisto charakteristikų suvestinė

Pareiškėjas pasiūlo vaisto charakteristikų suvestinę 11 straipsnyje nustatyta tvarka.

1.3.2. Vaisto ženklavimas ir informacinis lapelis

Pateikiamas siūlomas tekstas pirminės gamintojo ir išorinės pakuotės žymėjimui, taip pat pakuotėje esančiam informaciniam lapeliui. Visi pasiūlymai pateikiami V antraštinėje dalyje: dėl žmonių vartojamų vaistų ženklavimo – 63 straipsnyje, o dėl informacinio lapelio, esančio pakuotėje, – 59 straipsnyje nustatyta tvarka.

1.3.3. Maketai ir pavyzdžiai

Pareiškėjas pateikia vaisto gamintojo pirminės ir išorinės pakuotės pavyzdį ir (arba) maketą, etiketes ir į pakuotę dedamą informacinį lapelį.

1.3.4. Valstybių narių jau patvirtintos vaisto charakteristikų suvestinės

Prie administracinių duomenų pridedama: visų vaisto charakteristikų suvestinių kopijos 11 ir 21 straipsniuose nustatyta tvarka, patvirtinta valstybių narių, ir sąrašas šalių, kuriose paraiška buvo pateikta.

1.4. Informacija apie ekspertus

12 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka ekspertai turi pateikti smulkias ataskaitas, kuriose surašytos pastabos apie dokumentus, ir išsamią informaciją, sudarančius prašymo leidimui prekiauti dokumentus, ypač 3, 4 ir 5 modulius (atitinkami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai dokumentai, neklinikiniai dokumentai ir klinikiniai dokumentai). Iš ekspertų reikalaujama atkreipti dėmesį į esminius vaisto kokybės klausimus ir į tyrimus, kurie buvo atlikti su gyvūnais ir žmonėmis, ir pateikti visus vaisto įvertinimui reikalingus duomenis.

Šie reikalavimai įvykdomi pateikiant bendrą kokybės suvestinę, neklininę apžvalgą (duomenys apie tyrimus su gyvūnais) ir klinikinę apžvalgą, kuri yra paraiškos leidimui prekiauti dokumentų 2 modulyje. 1 modulyje pateikiama ekspertų pasirašyta deklaracija kartu su trumpa informacija apie jų išsilavinimą, praktinę mokymąsi ir profesinę patirtį. Ekspertai turi turėti tinkamą techninę arba profesinę kvalifikaciją. Turi būti paskelbtos profesinės eksperto ir pareiškėjo sąsajos.

1.5. Konkrečius reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms

Konkrečius reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms yra nurodyti II šio priedo dalyje.

1.6. Rizikos aplinkai įvertinimas

Jei įmanoma, į paraiškas leidimui prekiauti įtraukiama rizikos aplinkai apžvalga, kurioje įvertinama galima rizika aplinkai dėl vaisto vartojimo ir (arba) pašalinimo ir pateikiami pasiūlymai atitinkamoms ženklinimo nuostatomis parengti. Atsižvelgiama į riziką aplinkai, susijusį su vaistų, turinčių arba sudarytų iš GMO (genetiškai modifikuoti organizmai), gamyba, kaip apibrėžta 2001 m. kovo 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/18/EB dėl genetiškai modifikuotų organizmų apgalvoto išleidimo į aplinką ir panaikinanti Tarybos direktyvą 90/220/EEB (*), 2 straipsnyje.

Informacija apie riziką aplinkai sudaro 1 modulio priedą.

Informacija pateikiama Direktyvos 2001/18/EB nustatyta tvarka, atsižvelgiant į bet kokias Komisijos išleistas instrukcijas, susijusias su minėtos direktyvos įgyvendinimu.

Informaciją sudaro:

- įvadas,
- bet kokie leidimo ar leidimų apgalvotam GMO išleidimui į aplinką mokslinių tyrimų ir taikomosios veiklos tikslams pagal Direktyvos 2001/18/EB B dalį kopijos,
- informacija, kurios reikalaujama Direktyvos 2001/18/EB II ir IV prieduose, įskaitant aptikimo ir nustatymo būdus bei duomenis apie unikalų GMO kodą, be to, bet kokia papildoma informacija apie GMO arba atitinkamus vaistus, galinti padėti įvertinti riziką aplinkai,
- rizikos aplinkai įvertinimo (RAI) ataskaita, parengta remiantis informacija, apibrėžta Direktyvos 2001/18/EB III ir IV prieduose ir laikantis Direktyvos 2001/18/EB II priedo,
- atsižvelgiant į pirmiau minėtą informaciją ir RAI, daromos išvados, kuriomis remiantis siūloma tam tikra rizikos aplinkai valdymo strategija, apimanti (dalykams susijusiems su GMO ir tiriamais vaistais) vėlesnių rinkos tyrimų planą ir bet kokią specialios informacijos, kuri turi būti įrašyta į vaisto charakteristikų suvestinę ir pakuotės informacinį lapelį, identifikaciją,
- atitinkamos visuomenės informavimo priemonės.

Pridedama: autoriaus parašas su data, informacija apie autoriaus išsilavinimą, praktinį mokymąsi ir profesinę patirtį bei profesiniai autoriaus ir pareiškėjo ryšiai.

2. 2 MODULIS. SUVESTINĖS

Šiame modulyje apibendrinami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys, leidimo prekiauti dokumentų 3, 4 ir 5 moduluose pateikiama neklinikiniai ir klinikiniai duomenys, be to, ruošiamos ataskaitos (apžvalgos), išvardytos šios direktyvos 12 straipsnyje.

Atkreipiamas dėmesys į svarbiausius dalykus ir jie išanalizuojami. Pateikiamos faktų suvestinės su lentelėmis. Šios ataskaitos pateikia kryžmines nuorodas į lenteles arba į informaciją, esančią pagrindinėje 3 modulio dokumentuose (cheminiai, farmaciniai ir biologiniai dokumentai), 4 modulyje (neklinikiniai dokumentai) ir 5 modulyje (klinikiniai dokumentai).

Informacija, esanti 2 dalyje, pateikiama informacijos pareiškėjams 2 tome nustatyta tvarka, kuri apibrėžia formatą, turinį ir numeracijos sistemą. Apžvalgos ir suvestinės atitinka šiuos pagrindinius principus ir reikalavimus:

2.1. Bendras turinys

2 modulyje yra 2–5 moduluose pateiktos mokslinių dokumentų turinys.

2.2. Įžanga

Pateikiama informacija apie farmakologinę klasę, veiklos būdą ir siūlomą klinikinį vaisto, kuriam pageidaujama gauti leidimą prekiauti, vartojimą.

2.3. Bendra kokybės suvestinė

Bendroje kokybės suvestinėje pateikiama informacijos, susijusios su cheminiais, farmaciniais ir biologiniais duomenimis, apžvalga.

Akcentuojami patys svarbiausi su kokybės klausimais susiję parametrai ir rezultatai bei pateisinančios aplinkybės tais atvejais, kai nesilaikoma atitinkamų rekomendacijų. Šiame dokumente vadovaujamasi atitinkamų išsamių duomenų, pateikiamų 3 dalyje, apimtimi ir metmenimis.

2.4. Neklinikinė apžvalga

Reikia integruoto ir kritiško neklinikinio vaisto skyrimo gyvūnams (*in vitro*) nustatymo įvertinimo. Aptariami ir pagrindžiami bandymų strategija bei nukrypimas nuo atitinkamų rekomendacijų.

Išskyrus biologinius vaistus, atliekamas priemaišų ir skilimo produktų bei galimo farmakologinio ir toksikologinio poveikio įvertinimas. Aptariami bet kokie medžiagos, naudotos neklinikiniais tyrimams, ir pardavimui ruošiamo vaisto neatitikimai: chiralumo, cheminės formos ir priemaišų apibūdinimo skirtumai.

Biologinių vaistų atveju įvertinamas medžiagos, naudotos neklinikiniais tyrimams bei klinikiniais tyrimams, palyginamumas su vaistu, ruošiamu pardavimui.

Bet kokia nauja pagalbinė vaistą sudaranti dalis tampa ypatingo saugumo įvertinimo objektu.

Apibūdinamas vaisto charakteristikos, gautos atliekant neklinikinius tyrimus, ir pateikiamos išvados apie vaisto saugumą, skirtos numatomiems klinikiniais bandymams su žmonėmis.

2.5. Klinikinė apžvalga

Klinikinėje apžvalgoje numatoma pateikti kritinę klinikinių duomenų analizę, įtrauktą į 5 dalies klinikinę suvestinę. Pateikiamas požiūris į klinikinį vaisto tobulinimą, įskaitant kritinius tyrimų projektus, su tuo susijusius sprendimus ir tyrimų atlikimą.

Trumpa klinikinių duomenų apžvalga, įskaitant svarbius apribojimus ir naudos bei rizikos tyrimus, kurie remiasi klinikinių tyrimų išvadomis. Reikia įvertinti siūlomos dozės veiksmingumo ir saugumo duomenis ir planuojamas indikacijas ir nustatyti, kaip vaisto charakteristikos leistų padidinti naudą ir susidoroti su rizika.

Paiškinami veiksmingumo arba saugumo klausimai, su kuriais susiduriama tobulinant vaistą, taip pat neišspręsti klausimai.

2.6. Neklinikinė suvestinė

Farmakologijos, farmakinetikos ir toksikologijos tyrimų su gyvūnais (*in vitro*) rezultatai pateikiami faktais, išdėstytais suvestinių lentelėse, kurios surašomos tokia tvarka:

- Įžanga
- Farmakologinė suvestinė raštu
- Farmakologinės suvestinės lentelė
- Farmakinetinė suvestinė raštu
- Farmakinetinės suvestinės lentelė
- Toksikologinė suvestinė raštu
- Toksikologinės suvestinės lentelė

2.7. Klinikinė suvestinė

Pateikiama išsami klinikinės informacijos apie vaistą faktų suvestinė, įtraukta į 5 modulį. Ji apima biofarmacijos tyrimų rezultatus, klinikinių farmakologijos tyrimų ir klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų rezultatus. Reikia trumpos atskirų tyrimų apžvalgos.

Apibendrinta klinikinė informacija pateikiama taip:

- Biofarmacijos ir susijusių analitinių būdų suvestinė
- Klinikinių farmakologinių tyrimų suvestinė
- Klinikinio veiksmingumo suvestinė
- Klinikinio saugumo suvestinė
- Trumpa atskirų tyrimų apžvalga

3. 3 MODULIS. CHEMINĖ, FARMACINĖ IR BIOLOGINĖ INFORMACIJA APIE VAISTĄ, KURIAME YRA CHEMINIŲ IR (ARBA) BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ

3.1. Forma ir pateikimas

Bendri 3 modulio bruožai yra tokie:

- Turinys
- Duomenys
 - Veiklioji medžiaga
 - Bendra informacija
 - Nomenklatūra
 - Struktūra
 - Bendros savybės
 - Gamyba
 - Gamintojas (-ai)
 - Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas
 - Medžiagų kontrolė

— Svarbiausių etapų ir tarpinių junginių kontrolė

— Proceso patvirtinimas ir (arba) tyrimas

— Gamybos proceso tobulinimas

Apibūdinimas

— Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas

— Priemonės

Veikliųjų medžiagų kontrolė

— Specifikacija

— Analizės atlikimo metodika

— Analizės atlikimo metodikos įteisinimas

— Analizė pagal rūšis

— Specifikacijos derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklų uždarymo sistema

Pastovumas

— Suvestinės ir išvadų pastovumas

— Pastovumo po patvirtinimo protokolas ir pastovumo įsipareigojimas

— Duomenys apie pastovumą

— *Gatavas vaistas*

Vaisto aprašymas ir sudėtis

Medikamentų sukūrimas

— Vaisto sudėtis

— Veikliosios medžiagos

— Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

— Vaistas

— Formulės sukūrimas

— Galiojimo laikas

— Fizikinės-cheminės ir biologinės ypatybės

— Gamybos proceso vystymas

— Talpyklų uždarymo sistema

— Mikrobiologinės savybės

— Suderinamumas

Gamyba

- Gamintojas (-ai)
- Vaisto formulė
- Gamybos proceso ir kontrolės aprašymas
- Kritinių lygių ir tarpinių junginių kontrolė
- Proceso patvirtinimas ir (arba) tyrimas

Pagalbinių vaistų sudarančių dalių kontrolė

- Specifikacija (-os)
- Analizės atlikimo metodika
- Analizės atlikimo metodikos įteisinimas
- Specifikacijos derinimas
- Žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinės vaistų sudarančios dalys
- Naujos pagalbinės vaistų sudarančios dalys

Gatavo vaisto kontrolė

- Specifikacija (-os)
- Analizės atlikimo metodika
- Analizės atlikimo metodikos įteisinimas
- Analizė pagal rūšis
- Priemonių apibūdinimas
- Specifikacijos (-ų) derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis**Talpyklų uždarymo sistema****Pastovumas**

- Suvestinės ir išvadų pastovumas
- Pastovumo po patvirtinimo protokolas ir pastovumo išipareigojimas
- Duomenys apie pastovumą

— Priedai

- Infrastruktūra ir įrengimai (biologiniams vaistams)
- Papildomų medžiagų saugumo įvertinimas
- Pagalbinės vaistų sudarančios dalys

— Papildoma Europos bendrijos informacija

- Vaisto gamybos proceso įteisinimo tvarka
- Medicinos įtaisas
- Tinkamumo sertifikatas (-ai)

- Vaistai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogiškos ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)
- Bibliografinės nuorodos

3.2. Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai

- 1) Pateikiami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys turi apimti informaciją apie veikliąją medžiagą (-as), taip pat informaciją, susijusią su gatavu vaistu: sukūrimas, gamybos procesas, apibūdinimas ir ypatybės, kokybės kontrolės įgyvendinimas ir reikalavimai, pastovumas, sudėties aprašymas ir gatavo vaisto pristatymas.
- 2) Pateikiamos dvi pagrindinės informacijos dalys, susijusios su veikliąja medžiaga (-omis) ir su gatavu vaistu.
- 3) Šioje dalyje turi būti pateikiama papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, naudotas veikliosios medžiagos (-ų) gamybai, ir apie pagalbines vaistą sudarančias dalis, įtrauktas į gatavo vaisto formulę.

- 4) Reikia smulkiai aprašyti visą darbo tvarką ir būdus, naudojamus veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto gamybai ir kontrolei, kad būtų galima juos pakartoti kompetentingo organo atliekamų kontrolinių tyrimų metu. Visų kontrolinių tyrimų darbo tvarka turi atitikti esamą mokslo pažangos lygį ir būti įteisinta. Reikia pateikti tinkamumo patvirtinimo rezultatų ataskaitą. Jeigu atliekami kontroliniai tyrimai įtraukti į Europos farmakopėją, šis aprašymas pakeičiamas atitinkamomis nuorodomis į monografiją (-as) ir bendruosius skyrius.
- 5) Europos farmakopėjos monografijos taikomos visoms jose esančios medžiagoms, preparatams ir farmacinėms formoms. Kitoms medžiagoms kiekviena valstybė narė gali reikalauti laikytis valstybinės farmakopėjos.

Tais atvejais, kai medžiaga paruošta pagal Europos farmakopėją arba valstybės narės farmakopėją, taikant metodą, numatantį priemonių, kurios neminimos farmakopėjos monografijoje, galimybę, turi būti pateikiama informacija apie šias priemones ir jų maksimalias leistinas vertes bei tinkamą tyrimų metodą joms nustatyti. Tais atvejais, kai Europos farmakopėje arba valstybės narės farmakopėje esanti specifikacija gali būti nepakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš leidimo prekiauti gavėjo tinkamesnės specifikacijos. Kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Leidimo prekiauti gavėjas pateikia šios farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

Tais atvejais, kai tyrimų atlikimo tvarka yra aprašyta Europos farmakopėje, šis aprašymas kiekviename atitinkamame skyriuje pakeičiamas tikslia nuoroda į monografiją (-as) arba bendrąjį skyrį (-us).

- 6) Tais atvejais, kai pradinės ir žaliavinės vaistinės medžiagos, veiklioji medžiaga (-os) arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) nėra aprašytos nei Europos farmakopėje, nei valstybės narės farmakopėje, gali būti pripažintas atitikimas trečiosios šalies farmakopėjos monografijai. Tokiais atvejais pareiškėjas pateikia monografijos kopiją kartu su joje esančios tyrimų atlikimo tvarkos tinkamumo patvirtinimu ir, jei reikia, verstu tekstu.
- 7) Kai veiklioji medžiaga ir (arba) žaliavinė ir pradinė vaistinė medžiaga arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) yra Europos farmakopėjos monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti tinkamumo sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, ir pateikti jį atitinkamame šios dalies skirsnyje. Šie Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo sertifikatai turėtų pakeisti atitinkamus šio modulio atitinkamuose skirsniuose aprašytus duomenis. Gamintojas raštu pateikia pareiškėjui garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų kokybės direktoratui išdavus tinkamumo sertifikatą.

- 8) Tiksliai nustatyti veikliajai medžiagai veikliosios medžiagos gamintojas arba pareiškėjas gali paruošti atskirus

- i) išsamaus gamybos proceso aprašymo;
- ii) kokybės kontrolės gamybos metu ir
- iii) proceso įteisinimo

dokumentus, kuriuos veikliosios medžiagos gamintojas pateikia tiesiai kompetentingai institucijai kaip pagrindinį veikliųjų medžiagų sąrašą.

Šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam gali prireikti prisiimant atsakomybę už vaistą. Gamintojas raštu patvirtina pareiškėjui, kad jis užtikrins vaisto konsistenciją ir neįspėjęs pareiškėjo nekeis gamybos proceso arba vaisto specifikacijų. Kompetentingoms institucijoms pateikiami tokie pakeitimus apibūdinantys dokumentai ir išsami informacija; šie dokumentai ir išsami informacija taip pat pateikiami pareiškėjui, jei jie susiję su ginčytina veikliosios medžiagos sąrašo dalimi.

- 9) Konkrečios priemonės, susijusios su gyvūnų spongiforminės encefalopatijos užkrato (medžiagos iš atrajojančių gyvūnų) perdavimo prevencija: kiekvienu gamybos proceso etapu pareiškėjas parodo, ar medžiagos atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje. Įrodant, kad vaistas atitinka minėtas Rekomendacijas, pateikiamas jo tinkamumo pagal atitinkamą Europos farmakopėjos monografiją sertifikatas, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, arba pateikiami tokį tinkamumą įrodantys moksliniai duomenys.
- 10) Atitinkamuose nurodymuose, bendroje Europos farmakopėjos monografijose ir bendruose skyriuose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie galimo užteršimo virusinės ar nevirusinės kilmės atsitiktinėmis medžiagomis rizikos įvertinimą.
- 11) Smulkiai aprašomi bet kokie specialūs aparatai arba įranga, kuri gali būti naudojama bet kuriame vaisto gamybos ir gamybos kontrolės etape.
- 12) Jei įmanoma ir jei būtina, medicinos įtaisai pažymimi CE ženklu, kurio reikalauja Bendrijos įstatymai.

Ypatingas dėmesys skiriamas šioms pasirinktoms sudedamosioms dalims.

3.2.1. Veiklioji medžiaga (-os)

3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas

- a) Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos nomenklatūrinį žymėjimą, įskaitant rekomenduojamą tarptautinį bendrinį pavadinimą (TBP), jei reikia, Europos farmakopėjos pavadinimą, cheminį pavadinimą (-us).

Pateikiama struktūrinė formulė, įskaitant santykinę ir absoliučią stereochemiją, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė. Biotechnologiniams vaistams, jei būtina, pateikiama amino rūgščių sekos schema ir santykinė molekulinė masė.

Pateikiamas fizikos ir chemijos ir kitų atitinkamų veikliosios medžiagos ypatybių sąrašas, įskaitant biologinių vaistų biologinį veikimą.

- b) Priede minimos pradinės vaistinės medžiagos, tai visos medžiagos, iš kurių pagaminama arba ekstrahuojama veiklioji medžiaga.

Biologinių vaistų pradinės vaistinės medžiagos – tai visos biologinės kilmės medžiagos, pavyzdžiui, mikroorganizmai, augalų arba gyvūnų organai ir audiniai, žmonių ar gyvūnų ląstelės ar skysčiai (įskaitant kraują ir plazmą) ir biotechnologiniu būdu sukurtos ląstelės (ląstelių substratai, nesvarbu, ar rekombinantiniai, ar ne, įskaitant pirmines ląsteles).

Biologinis vaistas – tai produktas, kurio veiklioji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga – tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kurios apibūdinimas ir kokybės nustatymas siejamas tiek su fizikos, chemijos, biologijos tyrimais, tiek ir su gamybos procesu ir gamybos kontrole. Biologiniais vaistais laikomi šie vaistai: imunologiniai vaistai ir vaistai, išskirti iš žmogaus kraujo ir plazmos 1 straipsnio 4 ir 10 dalyse nustatyta tvarka; vaistai, išvardyti Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 priedo A dalyje; pažangaus gydymo vaistai, apibrėžti šio priedo IV dalyje.

Visos kitos medžiagos, naudojamos gaminti arba ekstrahuoti veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as), bet iš kurių tiesiogiai veiklioji medžiaga neišskiriama, pavyzdžiui, reagentai, mitybinė terpė, serumas iš veršiuko embriono, priedai ir chromatografijoje naudojamos buferinės medžiagos, ir t. t. vadinamos žaliavinėmis medžiagomis.

3.2.1.2. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) gamybos procesas

- a) Veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymas parodo pareiškėjo įsipareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Tam, kad gamybos procesas ir jo kontrolė būtų tiksliai aprašyti, agentūra išspausdina atitinkamas rekomendacijas.
- b) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, koku procesu metu naudojama konkreči medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Pateikiama informacija, parodanti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Išvardijamos žaliavinės medžiagos, aprašoma šių medžiagų kokybė ir kontrolė.

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, įskaitant rangovus, vardas, adresas ir atsakomybė, be to, kiekviena gamybai pasiūlyta vieta arba patalpos, naudojamos medžiagoms gaminti arba tirti.

- c) Šie papildomi reikalavimai taikomi biologiniams vaistams

Apibūdinama pradinų vaistinių medžiagų kilmė ir istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai.

Atsižvelgdamas į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos pernešimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad veiklioji medžiaga atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Kai naudojami ląstelių bankai, parodoma, kad ląstelių charakteristikos nuo jų naudojimo pradžios ir vėliau nepakito.

Sėklinių medžiagų, ląstelių bankų, serumo arba plazmos fondų ir kitų biologinės kilmės medžiagų pradinės vaistinės medžiagos, iš kurių gautos išvardytosios medžiagos, turi būti, jei tik įmanoma, iširtos, ar jose nėra atsitiktinių medžiagų.

Jei potencialių atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos arba deaktivuojamos, be to, tai turi būti įteisinama.

Kai įmanoma, vakcinų gamyba grindžiama sėklų grupių sistema ir įkurtais ląstelių bankais. Bakterinėms ir virusinėms vakcinoms užkrečiamų medžiagų charakteristikos parodomos užkrėtus sėklas; gyvybingų vakcinų atveju turi būti parodytas jų silpnėjančių charakteristikų stabilumas užkrėtus sėklas; jei šis patikrinimas neveiksmingas, silpnėjančios charakteristikos parodomos ir gamybos metu.

Apibūdinami iš žmogaus kraujo arba plazmos išskirti vaistai: apibūdinama jų pradinų vaistinių medžiagų kilmė, paėmimo kriterijai bei procedūros, transportavimas ir laikymas bei pateikiami dokumentai šio priedo III dalyje nustatyta tvarka.

Apibūdinamos gamybos patalpos ir įranga.

- d) Reikalaujama pateikti informaciją apie palankius kriterijus ir tyrimus, atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ir kontrolę ir įteisinimo ir (arba) įvertinimo tyrimus.
- e) Jei patogeniškų atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos ir (arba) deaktyvuojamos, be to, tai turi būti patvirtinta skirsnyje, kuriame kalbama apie saugos nuo virusų įvertinimą.
- f) Apibūdinami ir aptariami veikliąją medžiagą kuriant atsiradę esminiai gamybos proceso ir (arba) gamybos vietos pakeitimai.

3.2.1.3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas

Pateikiami duomenys, apibūdinantys veikliosios medžiagos (-ų) struktūrą ir kitas charakteristikas.

Remiantis fizikos ir chemijos ir (arba) imunochemijos ir (arba) biologiniais metodais, patvirtinama veikliosios medžiagos (-ų) struktūra, taip pat pateikiama informacija apie priemaišas.

3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė

Pateikiamos išsamios įprastinės veikliosios medžiagos (-ų) kontrolės nuostatos ir pateisinimas, kodėl pasirinktos būtent šios nuostatos, be to, analizės metodai ir jų įteisinimas.

Pateikiami atskirų vaistų grupių, pagamintų kūrimo etape, kontrolės rezultatai.

3.2.1.5. Pamatiniai standartai arba medžiagos

Smulkiai apibūdinami paruošiamieji darbai ir identifikuojami standartai. Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga.

3.2.1.6. Veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistema

Pateikiamas veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistemos (-ų) apibūdinimas ir specifikacijos.

3.2.1.7. Veikliosios (-ų) medžiagos (-ų) stabilumas

- a) Sudaroma atliktų tyrimų rūšių, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė.
- b) Tinkama forma pateikiami tikslūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analitines procedūras, naudotas duomenims gauti, šių procedūrų patvirtinimas.
- c) Pateikiamas pastovumo po patvirtinimo protokolas ir pastovumo išpareigojimas.

3.2.2. Gatavas vaistas

3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis

Pateikiamas gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis. Informacija apima farmacinių formų apibūdinimą ir sudėtį, įskaitant visas sudedamąsias gatavo vaisto dalis, jų kiekį mato vienetu, toliau išvardytų medžiagų sudedamųjų dalių funkcijas:

— veikliosios medžiagos (-ų),

— bet kokios kilmės ir kiekio pagalbinių vaistų sudarančių sudedamųjų dalių įskaitant dažiklius, konservantus, pagalbines medžiagas, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, medžiagas, suteikiančias skonį ir kvapą, ir kt.,

- sudedamųjų dalių, kurios turėtų būti nuryjamos ar kitaip duodamos pacientui (kietos kapsulės, minkštos kapsulės, rektinės kapsulės, padengtos tabletės, tabletės, padengtos plėvele ir kt.),
- ši informacija papildoma bet kokiais duomenimis, susijusiais su talpyklos tipu ir, jei reikia, jos uždarymo būdu, kartu pateikiant duomenis apie įtaisus, kuriuos naudojant vaistas bus vartojamas arba įvedamas ir kurie bus tiekiami kartu su vaistu.

Apibūdinant sudedamąsias vaisto dalis remiamasi įprastinėmis sąvokomis, nepaisant kitų 8 straipsnio 3 dalies c punkto reikalavimų:

- medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamoje monografijoje su nuoroda į naudojamą farmakopėją,
- kitoms medžiagoms apibūdinti užrašomas tarptautinis bendrinis pavadinimas (TBP), kurį rekomenduoja Pasaulio sveikatos organizacija arba, jei jo nėra, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio bendrinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją,
- dažikliams žymėti naudojamas „E“ ženklas, kuris šioms medžiagoms priskirtas 1977 m. gruodžio 12 d. Tarybos direktyva 78/25/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su dažikliais, kurių gali būti dedama į vaistus, suderinimo ⁽⁹⁾ ir (arba) 1994 m. birželio 30 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 94/36/EB dėl dažiklių naudojimo maisto produktuose ⁽¹⁰⁾.

Norint pateikti gatavo vaisto veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) kiekybinę sudėtį, reikia, atsižvelgiant į dominančių medikamentų formą, nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba vienai dozei, arba masės ar tūrio vienetui.

Mišinių arba derivatų formą turinčios aktyviosios medžiagos nustatomos tik pagal jų bendrąją masę ir, jeigu reikia, arba yra svarbu, pagal aktyviųjų vienetų arba molekulių vienetų masę.

Jei turintis veikliosios medžiagos vaistas pirmą kartą bet kurioje valstybėje narėje yra leidimo prekiauti paraiškos objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinę sudėtį išreiškiama molekulės dalelės arba dalelių mase. Visų vėliau valstybėse narėse patvirtintų vaistų kiekybinę sudėtį išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

Jei medžiagos neįmanoma apibūdinti pagal molekules, naudojami biologinį aktyvumą žymintys sutartiniai vienetai. Pasaulio sveikatos organizacijos numatytais atvejais naudojamas tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas. Jei tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.

3.2.2.2. Farmaciniai darbai

Kaip apibrėžta paraiškos leidimui prekiauti dokumentuose, šiame skyriuje pateikiama informacija apie tyrimus, siekiant sudaryti dozę, sukurti formulę, gamybos procesą, talpyklų uždarymo sistemą, mikrobiologijos priemones ir vartojimo instrukcijas.

Šiame skyriuje apibūdinami tyrimai skiriasi nuo įprastinių kontrolės būdų, atliekamų specifikacijoje nustatyta tvarka. Identifikuojami ir apibūdinami kritiniai formulės parametrai ir procesų bruožai, kurie gali būti svarbūs atgaminant medikamentą, vaisto veiksmingumui ir kokybei. Jei reikia, iš paraiškos leidimui prekiauti dokumentų prie atitinkamų skirsnių pridedami papildomi duomenys: prie 4 dalies skirsnių (neklintinių tyrimų ataskaitos) ir prie 5 dalies skirsnių (klinikinių tyrimų ataskaitos).

- a) Pateikiami dokumentai apie veikliosios medžiagos suderinamumą su pagalbinėmis vaistą sudarančiomis dalimis ir pagrindinės veikliosios medžiagos fizikinės ir cheminės charakteristikos, kurios gali turėti įtakos gatavo vaisto veiksmingumui ir suderinamumui su įvairiomis veikliosiomis medžiagomis kombinuotuose produktuose.
- b) Pateikiami dokumentai apie pagalbinių vaistą sudarančių dalių parinkimą, visų pirma pagal jų funkcijas ir koncentraciją.
- c) Atsižvelgiant į jo įvedimo ir naudojimo būdus, aprašomas gatavo vaisto sukūrimas.
- d) Bet kokie nukrypimai nuo formulės (-ių) turi būti pagrįsti.
- e) Jei gatavo vaisto veiksmingumo parametrai siejasi su jo fizikinėmis, cheminėmis ir biologinėmis ypatybėmis, tai nurodoma ir patvirtinama dokumentais.
- f) Pateikiama informacija apie gamybos proceso parinkimą ir optimizavimą, kartu nurodomi pagrindinių klinikinių partijų gamybos proceso (-ų) ir gatavo vaisto gamybos proceso skirtumai.
- g) Pateikiami dokumentai apie talpyklų uždarymo sistemos, naudojamos gataviems vaistams sandėliuoti, transportuoti ir vartoti, tinkamumą. Gali reikėti įvertinti galimą maisto ir talpyklos sąveiką.
- h) Dozei sudaryti mikrobiologijos priemonės, susijusios su nesteriliais ir steriliais vaistais, derinamos nustatyta tvarka ir paremiamos dokumentais, kaip apibrėžta Europos farmakopėjoje.
- i) Pateikiami dokumentai apie gatavo vaisto suderinamumą su skiedikliu (-iais) arba naudojamais dozavimo įtaisais, kad etiketėse būtų galima išdėstyti tinkamą papildomą informaciją.

3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas

- a) Pateiktas kartu su paraiška leidimui prekiauti gamybos metodo apibūdinimas, surašytas pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą, parengiamas taip, kad būtų galima susidaryti tikrą vaizdą apie atliekamas operacijas.

Todėl šiuose punktuose turi būti:

- paminėti įvairūs gamybos etapai, įskaitant proceso kontrolę ir atitinkamus priėmimo kriterijus, kad galima būtų įvertinti, ar šiai farmacinei formai pagaminti naudojami procesai galėtų sukelti neigiamus sudedamųjų dalių pakitimus,
- serijinės gamybos atveju – išdėstytos visos smulkmenos apie atsargumo priemones, kurių imtasi norint užtikrinti gatavo vaisto vieningumą,
- nurodyti eksperimentiniai tyrimai, patvirtinantys gamybos procesą, kai naudojami nestandartiniai gamybos metodai arba kai tai svarbu vaistui,
- steriliems vaistams – pateikiama smulki informacija apie naudojamus sterilizavimo procesus ir (arba) antiseptines procedūras,
- tiksli siuntos formulė.

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi gamybai bei tyrimams.

- b) Pridedama smulki informacija apie vaisto patikrinimo bandymus, kurie gali būti atlikti tarpiniame gamybos proceso etape, ir gamybos proceso pastovumo garantija.

Šie bandymai yra būtini tikrinant vaisto ir jo formulės atitiktį tais atvejais, kai pareiškėjas pasiūlo analitinius gatavo vaisto tyrimo būdus, kurių analizės rezultatai neapima visų veikliųjų medžiagų (arba visų pagalbinių vaistą sudarančių dalių, kurioms taikomi tokie patys reikalavimai kaip ir veikliosioms medžiagoms).

Tai taikoma ir tada, kai gatavo vaisto kokybės kontrolė priklauso nuo proceso metu daromų kontrolės bandymų, ypač jei vaistą iš esmės apibrėžia jo paruošimo būdas.

- c) Pateikiamas svarbiausių etapų ir svarbiausių analizės rezultatų, naudotų gamybos procese, apibūdinimas, dokumentacija ir patvirtinimo tyrimų rezultatai.

3.2.2.4. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

- a) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia pagalbinių vaistą sudarančių dalių gamybai, ir nurodoma, kokio proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Informacijoje turi atsispindėti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Dažikliai visais atvejais turi atitikti Direktyvų 78/25/EEB ir (arba) 94/36/EB reikalavimus. Be to, dažikliai atitinka grynumo kriterijus, nustatytus Direktyva 95/45/EB su paskutiniais pakeitimais.

- b) Pateikiama smulki kiekvienos pagalbinės vaistą sudarančios dalies specifikacija ir pagrįstumas. Aprašomos ir tinkamai įteisinamos analitinės procedūros.
- c) Ypatingas dėmesys skiriamas žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims.

Atsižvelgiant į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad ir vaiste esančios pagalbinės vaistą sudarančios dalys atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Įrodyti, kad taikomos priemonės atitinka pirmiau minėtas Rekomendacijas, galima pateikiant arba tinkamumo sertifikatą atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai apie užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimą, arba pateikiant šį tinkamumą įrodančius mokslinius duomenis.

- d) Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys:

Pirmą kartą vaisto gamybai arba naujoviškam įvedimui naudojamos pagalbinės vaistą sudarančios dalies (-ių) gamybos, apibūdinimo ir kontrolės duomenys kartu su dalinėmis nuorodomis į pagalbinę apsaugos informaciją tiek neklinikinę, tiek ir klinikinę, pateikiami pagal pirmiau aprašytą veikliosios medžiagos formą.

Pateikiamas dokumentas sudarytas iš tikslios cheminės, farmacinės ir biologinės informacijos. Ši informacija tvarkoma tokiu pat būdu, kaip 3 dalies skirsnis, skirtas veikliajai medžiagai (-oms).

Informacija apie naują pagalbinę vaistą sudarančią dalį (-is) gali būti pateikta atskiru ankstesnėse pastraipose apibūdintos formos dokumentu. Tais atvejais, kai pareiškėjas ir pagalbinės vaistą sudarančios dalies gamintojas yra skirtingi, minėtasis atskiras dokumentas pateikiamas pareiškėjui, kuris turi jį pateikti kompetentingai institucijai.

Dokumentų 4 modulyje pateikiama papildoma informacija apie naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalies toksiškumo tyrimus.

Klinikiniai tyrimai numatomi 5 modulyje.

3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė

Gatavo vaisto kontrolei naudojama vaistų partija kaip vientisas vienetas, kuris sujungia visus farmacinės formos vaistus, pagamintus iš to paties pradinio medžiagos kiekio ir perėjusius tas pačias gamybos proceso ir (arba) sterilizacijos operacijas, arba, jeigu tai serijinė gamyba, visi vaistai, pagaminti per tą patį nustatytą laikotarpį.

Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija $\pm 5\%$, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pateisinama.

Pateikiama išsami informacija apie specifikacijas (išleidimą ir saugojimo laiką), pasirinkimo pagrįstumą, analizės ir patvirtinimo metodus.

3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos

Naudojami paruošiamieji darbai ir standartai identifikuojami ir smulkiai apibūdinami, jei nebuvo pateikti skirsnuose, skirtuose veikliajai medžiagai.

3.2.2.7. Gatavo vaisto talpyklų uždarymo sistema

Apibūdinama talpyklų uždarymo sistema (-os), įskaitant pirminės gamintojo pakuotės medžiagų aprašymą ir jų specifikacijas. Specifikacijos apima apibūdinimą ir identifikaciją. Jei reikia, įtraukiami ne farmakopėjos metodai (tik įteisinti).

Pateikiamas trumpas nefunkcionalių pakuotės išorės medžiagų apibūdinimas. Pateikiama papildoma informacija apie funkcionalias pakuotės išorės medžiagas.

3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas

- a) Sudaroma atliktų tyrimų, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė;
- b) tinkama forma pateikiami tikslūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analitines procedūras, naudotas duomenims gauti ir šių procedūrų įteisinimas; vakcinų atveju, jei reikia, pateikiama informacija apie kumuliatyvinį stabilumą;
- c) pateikiamas pastovumo po patvirtinimo protokolai ir pastovumo įsipareigojimas.

4. 4 MODULIS. NEKLINIKINĖS ATASKAITOS

4.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 4 dalies bruožai šie:

- Turinys
- Tyrimų ataskaitos
 - *Farmakologija*
 - Pagrindinė farmakologinė dinamika
 - Šalutinė farmakologinė dinamika
 - Saugioji farmakologija
 - Farmakologinės dinamikos sąveikos
 - *Farmakologinė kinetika*
 - Analitiniai metodai ir įteisinimo ataskaitos
 - Absorbcija
 - Pasiskirstymas
 - Metabolizmas
 - Šalinimas
 - Farmakologinės kinetikos sąveikos (neklininės)
 - Kiti farmakologinės kinetikos tyrimai

- *Toksikologija*
 - Vienkartinės dozės toksiškumas
 - Daugkartinės dozės toksiškumas
 - Genotoksiškumas
 - *In vitro*
 - *In vivo* (įskaitant pagalbinį toksikologinės kinetikos įvertinimą)
 - Kancerogeniškumas
 - Ilgalaikiai tyrimai
 - Trumpalaikiai arba vidutinės trukmės tyrimai
 - Kiti tyrimai
 - Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi
 - Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis
 - Embriono-vaisiaus vystymasis
 - Priešgimdyminis ir pogimdyminis vystymasis
 - Tyrimai, kurių metu nustatomos dozės ir (arba) atliekami tolesni bandymai su jaunikliais (nesubrendę gyvūnai)
 - Lokalinis toleravimas
- *Kiti toksiškumo tyrimai*
 - Antigeniškumas
 - Imunotoksiškumas
 - Mechaniniai tyrimai
 - Priklausomybė
 - Metabolikai
 - Priemaišos
 - Kiti
- Bibliografinės nuorodos

4.2. Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

- 1) Farmakologijos ir toksikologijos bandymai turi parodyti:
 - a) galimą vaisto toksiškumą ir bet koki kitokį pavojingą arba nepageidaujamą toksišką poveikį, kuris gali atsirasti tam tikromis sąlygomis, kai vaistą vartoja žmonės; toks poveikis turi būti įvertintas atsižvelgiant į su juo susijusią patologinę būklę;
 - b) žmonėms skirto vaisto farmakologines ypatybes – tiek kokybės, tiek kiekybės. Visi rezultatai turi būti patikimi ir plačiai pritaikomi. Norint sukurti eksperimentų ir jų rezultatų įvertinimo metodus, gali būti, jei reikia, naudojamos matematikos ir statistikos procedūros.

Be to, svarbu suteikti informaciją klinikoms apie terapines ir toksikologines vaisto ypatybes.

- 2) Šio modulio reikalavimai tokiems biologiniams vaistams, kaip imunologiniai ir vaistams, išskirtiems iš žmonių kraujo arba plazmos, turėtų būti pritaikyti kiekvienam vaistui atskirai; todėl pareiškėjas pagrindžia atliktą tyrimų programą.

Sudarant tyrimų programą:

visi tyrimai, reikalaujantys vaistą skirti pakartotinai, atliekami atkreipiant dėmesį į galimą antikūnų indukciją ir jų interferenciją;

atsižvelgiama į reprodukcines funkcijas, embriono-vaisiaus ir perinatalinio toksiškumo, mutageninio potencialo ir kancerogeninio potencialo tyrimą. Tais atvejais, kai inkriminuojamos kitos nei veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) sudedamosios dalys, jų pašalinimo patvirtinimas gali papildyti tyrimą.

- 3) Ištiriama pirmą kartą farmacijoje naudojamų pagalbinių vaistą sudarančių dalių toksikologija ir farmakologinė kinetika.
- 4) Atsižvelgiama į susiskaidymo produktų toksikologiją, jei juos sandėliuojant galimas žymus vaisto susiskaidymas.

4.2.1. Farmakologija

Farmakologiniai tyrimai vyksta dviem skirtingomis kryptimis.

- Pirma, tinkamai ištiriami ir apibūdinami veiksmai, susiję su siūlomu terapiniu naudojimu. Jei įmanoma, atliekama pripažinta ir patvirtinta tiek *in vivo*, tiek *in vitro* analizė. Nauji eksperimentų metodai turi būti apibūdinti taip smulkiai, kad būtų įmanoma juos naudoti pakartotinai. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės-veiksmingumo kreives, laiko-veiksmingumo kreives ir t. t. Jei įmanoma, palyginami panašaus terapinio veikimo medžiagos arba medžiagų duomenys.
- Antra, pareiškėjas ištiria medžiagos galimą nepageidautiną farmakologinės dinamikos poveikį fiziologinėms funkcijoms. Šie tyrimai atliekami esant tokiam terapiniam poveikiui, kokio tikimasi ar didesniui. Jei eksperimentų metodai nėra įprasti, juos reikia apibūdinti taip smulkiai, kad būtų galima juos ir vėl panaudoti, o tyrėjas turi nustatyti jų pagrįstumą. Ištiriami bet kokie įtartinai reakcijų pokyčiai pakartotinai įvedus medžiagos.

Vaisto farmakologinės dinamikos sąveikai tirti atliekami veikliosios medžiagos derinių tyrimai gali būti paskatinti arba farmakologinių prielaidų, arba terapinio poveikio indikacijų. Pirmuoju atveju farmakologinės dinamikos tyrimas parodo tas sąveikas, kurios derinius galėtų padaryti svarius gydymui. Antruoju atveju, jei atliekant terapinius eksperimentus siekiama mokslinio derinių patvirtinimo, tyrimas nustato, ar laukiamą derinio poveikį galima parodyti su gyvūnais, be to, ištiriama bent bet kokio šalutinio poveikio svarba.

4.2.2. Farmakologinė kinetika

Farmakologinė kinetika – tai veikliosios medžiagos ir jos metabolitų likimo organizme tyrimas, aprėpiantis šių medžiagų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą (biotransformaciją) ir šalinimą.

Šios skirtingos fazės gali būti tiriamos daugiausia fizikos, chemijos arba, jei įmanoma, biologijos metodais, be to, stebimas faktinis pačios medžiagos farmakologinės dinamikos aktyvumas.

Informacija apie pasiskirstymą ir šalinimą gali būti reikalinga visais atvejais, kai tokie duomenys būtini siekiant nustatyti chemoterapinių medžiagų (antibiotikai ir kt.), ir medžiagų, kurių vartojimas priklauso ne nuo farmakologinio dinaminio poveikio (pvz., įvairios medžiagos, skirtos diagnostikai ir kt.), dozę žmonėms.

Taip pat gali būti atliekami *in vitro* tyrimai, leidžiantys nustatyti žmogiškos kilmės medžiagų naudojimo privalumus, lyginant su gyvūninės kilmės medžiagomis (t. y. baltymų surišimas, metabolizmas, vaisto sąveika su vaistu).

Būtinai visų farmakologiškai veiklių medžiagų farmakologinės kinetikos tyrimai. Žinomų medžiagų, kurios buvo ištirtos pagal šios direktyvos nuostatas, naujiems deriniams farmakologinės kinetikos tyrimai gali būti nebūtinai, jei tai matyti iš toksiškumo bandymų ir terapinių eksperimentų.

Farmakologinės kinetikos programa sukurama taip, kad būtų galima palyginti ir ištirti tiek gyvūnus, tiek žmones.

4.2.3. Toksikologija

a) Vienkartinės dozės toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas – tai kiekybinis ir kokybinis tyrimas toksinių reakcijų, kurios gali atsirasti vieną kartą įvedus veikliąją medžiagą arba medžiagas, esančias vaiste, tokiomis pačiomis porcijomis ir turinčiomis tas pačias fizikines bei chemines savybes, kurias jos turi ir tikrajame vaiste.

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas turi būti atliekamas pagal atitinkamus agentūros išleistus nurodymus.

b) Pakartotinės dozės toksiškumas

Pakartotinės dozės toksiškumo bandymai daromi tam, kad būtų atskleisti bet kokie fiziologiniai ir (arba) anatominiai patologiniai pakitimai, sukelti pakartotinai įvedus tiriamą veikliąją medžiagą arba veikliųjų medžiagų derinį, be to, kad būtų galima nustatyti, kokia šių pakitimų ir dozės priklausomybė.

Pageidautina, kad būtų atliekami du bandymai: vienas trumpalaikis, trunkantis dvi – keturias savaites, kitas – ilgalaikis. Šio trukmė priklauso nuo klinikinio naudojimo sąlygų. Jo tikslas yra apibūdinti galimą neigiamą poveikį, kuriam turėtų būti skirtas dėmesys atliekant klinikinius tyrimus. Bandymo trukmė apibrėžta atitinkamuose agentūros išleistuose reikalavimuose.

c) Genotoksiškumas

Mutageninio ir klastogeninio potencialo tyrimų tikslas yra atskleisti individų arba ląstelių genetinius pakitimus, kuriuos gali sukelti medžiaga. Mutageninės medžiagos gali būti pavojingos sveikatai, kadangi mutageno poveikis didina embriono mutacijų riziką, sukelia paveldimus sutrikimus ir didina somatinių mutacijų, įskaitant ir tas, dėl kurių išsivysto vėžys, riziką. Šie tyrimai privalomi visoms naujoms medžiagoms.

d) Kancerogeniškumas

Bandymai kancerogeniškumui nustatyti paprastai reikalaujami:

1. Kai vaisto klinikinis vartojimas tęsiasi visą paciento gyvenimą tiek vartojant jį nuolat, tiek ir pakartotinai su pertrūkiais.
2. Rekomenduojami kai kuriems vaistams, jei kyla abejonų dėl jų kancerogeninio potencialo, pvz., atsižvelgiant į tos pačios klasės arba panašios struktūros vaisto tyrimų rezultatus arba remiantis įrodymais, gautais iš pakartotos dozės toksiškumo tyrimų.
3. Aiškiai genotoksiškų junginių tyrimai nėra būtini, nes daroma prielaida, kad tai yra bendri visoms rūšims kancerogenai, žalingi žmonėms. Jei tokį vaistą ketinama žmogui skirti nuolat, būtini nuolatiniai tyrimai, kurie leistų anksti aptikti tumorogeninį poveikį.

e) Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekami atitinkami tyrimai, kuriais bandoma nustatyti galimą neigiamą poveikį patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai, kartu tiriant žalingą poveikį palikuonims.

Šie bandymai apima poveikio suaugusių patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai tyrimus, toksinio ir teratogeninio poveikio tyrimus visose vystymosi stadijose nuo apvaisinimo iki lytinės brandos, be to, nematomą poveikį, kai tiriamas vaistas buvo skiriamas nėščiai moteriai.

Šie bandymai gali būti nebūtini, jei tai atitinkamai patvirtina.

Atsižvelgiant į reikalaujamą vaisto vartojimą, gali prireikti papildomų skiriamo vaisto įtakos jauniklių vystymuisi tyrimų.

Embriono-vaisiaus toksiškumo tyrimai atliekami dviem žinduolių rūšims, viena iš kurių – ne graužikai. Perinataliniai ir pogimdyminiai tyrimai atliekami bent su viena rūšimi. Jei žinoma, kad vaisto metabolizmas tam tikroje rūšyje yra panašus į jo metabolizmą žmoguje, pageidautina, kad ši rūšis būtų įtraukta į tyrimą. Taip pat pageidautina, kad viena iš rūšių sutaptų su naudota pakartotos dozės toksiškumo tyrimuose.

Kuriant tyrimų metmenis atsižvelgiama į mokslo žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

f) Lokalinis toleravimas

Lokalinio toleravimo tyrimų tikslas yra išsiaiškinti, ar vaistus (tiek veikliosios medžiagos, tiek pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos) toleruoja kūno dalys, kurios gali susiliesti su vaistu jį įvedant klinikinio vartojimo metu. Tyrimo tikslas yra bet kokią vaisto mechaninį arba grynai fizikinį ir cheminį poveikį atskirti nuo toksikologinio arba farmakologinės dinamikos poveikių.

Lokalinio toleravimo tyrimai atliekami su žmonėms sukurtais preparatais, naudojant rišamąją medžiagą ir (arba) pagalbinės vaistą sudarančias dalis kontrolinės grupės (-ių) gydymui. Jei reikia, įtraukiama teigiamo poveikio kontrolinė (etaloninė) medžiaga.

Lokalinio toleravimo tyrimų planavimas (pasirinktos rūšys, trukmė, dažnumas ir įvedimo būdas, dozės) priklausys nuo norimų tirti klausimų ir klinikiniam vartojimui siūlomų įvedimo būdų. Jei reikia, atliekami vietinių pažeidimų grįžtamumo tyrimai.

Gyvūnų tyrimai gali būti pakeisti patvirtintais *in vitro* bandymais su sąlyga, kad bandymų rezultatai, atsižvelgiant į saugumo reikalavimus, yra tiek pat kokybiški ir naudingi.

Jautrinantis odai skirtų cheminių preparatų (pvz., odos, rektinis, vaginalinis) poveikis įvertinamas laikantis bent jau vienos dabar galimų bandymų sistemos (jūrų kiaulytės tyrimų rezultatai arba vietinio limfmazgio tyrimų rezultatai).

5. 5 MODULIS. KLINIKINIŲ TYRIMŲ ATASKAITOS

5.1. Forma ir pateikimas

Bendri 5 dalies bruožai šie:

- Klinikinių tyrimų ataskaitų turinys
- Visų klinikinių tyrimų lentelė
- Klinikinių tyrimų ataskaitos
 - Biofarmakologinių tyrimų ataskaitos
 - Biologinio tinkamumo tyrimų ataskaitos
 - Lyginamosios biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties tyrimų ataskaitos
 - *In vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaita
 - Bioanalitinių ir analitinių tyrimo metodų ataskaitos

- Tyrimų, susijusių su farmakologinės kinetikos naudojimu žmogiškos kilmės biomedžiagoms, ataskaitos
 - Plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos
 - Kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos
 - Kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos
- Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos
 - Sveiko žmogaus farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos
 - Ligonio farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos
 - Būdingų farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos
 - Neesminių farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos
 - Gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos
- Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimų ataskaitos
 - Sveiko žmogaus farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos
 - Ligonio farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos
- Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos
 - Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos
 - Nektroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos
 - Daugiau nei vieno tyrimo metu surinktų duomenų analizės ataskaitos, įskaitant bet kokią formaliai įtrauktą analizę, meta analizę ir jungiamąją analizę
 - Kitų tyrimų ataskaitos
- Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos
- Bibliografinės nuorodos

5.2. Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

- a) Pagal 8 straipsnio 3 dalies i punktą bei 10 straipsnio 1 dalį pateikiama išsami klinikinė informacija turi suformuoti tinkamai pagrįstą ir mokslškai patvirtintą nuomonę, ar vaistas atitinka pagrindinius kriterijus, kad būtų galima išduoti leidimą prekiauti. Todėl reikalaujama, kad būtų pranešta apie visus klinikinius bandymus, tiek palankius, tiek nepalankius vaistui.
- b) Klinikiniai bandymai turi visuomet vykti po atitinkamų su gyvūnais atliekamų farmakologinių ir toksikologinių bandymų šio priedo 4 modulyje nustatyta tvarka. Tyrėjas turi būti susipažinęs su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų išvadomis, todėl pareiškėjas turi pateikti jam bent jau tyrėjo brošiūrą, kurioje turėtų būti visa iš anksčiau žinoma informacija apie pradedamus daryti bandymus, įskaitant cheminius, farmakologinius ir biologinius duomenis, be to, bandymų su gyvūnais toksikologinius, farmakologinės kinetikos bei farmakologinės dinamikos duomenis ir ankstesnių klinikinių bandymų, kurių atitinkami duomenys pagrįstų siūlomų bandymų pobūdį, mastą ir trukmę, rezultatus; pareikalavus pateikiamos pilnos farmakologijos ir toksikologijos ataskaitos. Prieš pradedant bandymus su žmogiškos arba gyvūninės kilmės medžiagomis pasitelkiamos visos turimos priemonės, kad būtų apsisaugota nuo infekcijų sukėlėjų pernešimo.

- c) Leidimo prekiauti gavėjai turi paruošti kitokių nei žmogaus ligos istorija būtinų klinikinių bandymų dokumentus (įskaitant susirgimų ataskaitų formas), kuriuos duomenų savininkai turi saugoti:

- bent jau 15 metų užbaigus arba nutraukus bandymus,
- arba bent dvejus metus po paskutinio Europos bendrijos leidimo prekiauti išdavimo ir kai Europos bendrijoje nėra laukiančių sprendimo arba svarstomų paraiškų leidimui gauti,
- arba bent jau dvejus metus formaliai nutraukus klinikinį tiriamojo vaisto kūrimą.

Laikantis galiojančių įstatymų, žmogaus ligos istorija turėtų būti išsaugota maksimalų laiką, nustatytą ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms.

Dokumentai gali būti saugomi ilgesnį laikotarpį, jei tai nurodo galiojantys priežiūros reikalavimai arba sutartis su rėmėju. Rėmėjas privalo pranešti ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms, nuo kada šių dokumentų saugoti nebereikia.

Rėmėjas arba kiti duomenų savininkai saugo visą su bandymais susijusią dokumentaciją, kol vaistas yra patvirtinamas. Į šią dokumentaciją įeina: bandymų protokolai, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą, kontrolinį vaistą ir (arba) naudojamą *placebo*, standartinę veiklos procedūrą; visas raštu pateiktas nuomones apie protokolą ir procedūras, tyrėjo brošiūrą, ataskaitos formas apie kiekvieną bandomąjį subjektą, galutinę ataskaitą ir, jei yra, audito sertifikatas (-ai). Kai vaistas netenka patvirtinimo, rėmėjas arba vėlesnis savininkas saugo galutinę ataskaitą dar penkerius metus.

Bandymams, atliekamiems Europos bendrijoje, leidimo prekiauti gavėjas pasirūpina visomis papildomomis su dokumentacijos archyvavimu susijusiomis priemonėmis, laikydamasis Direktyvos 2001/20/EB ir kruopščiai vykdydamas reikalavimus.

Dokumentais pažymimas bet koks duomenų savininko pasikeitimas.

Atitinkamų institucijų reikalavimu pateikiami visi duomenys ir dokumentai.

- d) Išsami informacija apie kiekvieną klinikinį bandymą turi būti pakankamai smulki, kad būtų galima susidaryti objektyvią nuomonę:

- bandymų protokolai, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą,
- jei yra, audito sertifikatas (-ai),
- tyrėjų sąrašas, kuriame kiekvienas tyrėjas nurodo savo vardą ir pavardę, adresą, einamas pareigas, kvalifikaciją ir klinikinę pareigą, šalį, kurioje bandymai buvo atliekami, ir sutvarkytą informaciją atskirai apie kiekvieną pacientą, įskaitant ataskaitų apie kiekvieną tiriamąjį formas,
- tyrėjo, o daugiaplanių bandymų atveju – visų tyrėjų arba tyrėjo koordinatoriaus (vadovo) pasirašytą galutinę ataskaitą.

- e) Kompetentingoms institucijoms pateikiama išsami klinikinė informacija, susijusi su pirma išvardytais klausimais. Pareiškėjas gali neįtraukti dalies šios informacijos į sutartį su kompetentingomis institucijomis. Pareikalavus pateikiami visi dokumentai.

Savo išvadomis apie eksperimentinius duomenis tyrėjas išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą naudojant jį normaliomis sąlygomis, jo leistiną nuokrypį, efektyvumą ir pateikia bet kokią kitą naudingą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, be to, apie bet kokią atsargumo priemones, kurių reikėtų imtis gydymo metu, ir klinikinius perdozavimo simptomus. Daugiaplanių tyrimų rezultatų ataskaitoje pateikdamas savo išvadas tyrėjas vadovas visų centrų vardu išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą.

- f) Apibendrinami kiekvieno bandymo klinikiniai stebėjimai pažymint:
- 1) gydytų žmonių skaičių ir lytį;
 - 2) tiriamų pacientų grupių parinkimą ir pasiskirstymą pagal amžių ir palyginamuosius bandymus;
 - 3) iš bandymų pirma laiko pašalintų pacientų skaičių ir tokio pašalinimo priežastis;
 - 4) jeigu atliekami kontroliuojami bandymai laikantis pirma išvardytų sąlygų, – ar kontrolinė grupė:
 - negavo gydymo kurso,
 - gavo *placebo*,
 - gavo kitą žinomo veikimo vaistą,
 - gavo kitoki, nei terapija vaistu, gydymo kursą;
 - 5) pastebėtų neigiamų reakcijų dažnumą;
 - 6) informaciją apie galimus padidintos rizikos pacientus, t. y. senyvus žmones, vaikus, nėščias moteris arba moteris, kurioms tuo metu yra mėnesinės, arba tuos, kurių psichologinė ar patologinė būklė reikalauja specialaus įvertinimo;
 - 7) efektyvumo parametrus arba įvertinimo kriterijus ir rezultatus, gautus pagal šiuos parametrus;
 - 8) statistinius rezultatų įvertinimus, kai to reikalauja bandymų planas ir kintamieji tyrimų faktoriai;
- g) Be to, tyrėjas visuomet pateikia savo stebėjimų rezultatus apie:
- 1) bet kokius pacientų pripratimo, liguisto potraukio arba sunkaus atpratimo nuo vaisto požymius;
 - 2) bet kokią pastebėtą sąveiką su kitais tuo pat metu skirtais vaistais;
 - 3) kriterijus, apibrėžiančius kai kurių pacientų pašalinimą iš bandymų;
 - 4) mirties atvejus bandymų metu arba vėlesniu laikotarpiu.
- h) Išsami informacija apie naujus vaistų derinius turi sutapti su reikalaujama informacija apie naujus vaistus, įskaitant duomenis apie derinių saugumą ir veiksmingumą.
- i) Turi būti paaiškinta, kodėl duomenys visiškai arba iš dalies nepateikti. Jei atliekant bandymus gaunami nelaukti rezultatai, turi būti atlikti ir įvertinti papildomi toksikologiniai ir farmakologiniai bandymai.
- j) Jei vaistas numatomas skirti ilgą laiko tarpą, pateikiama išsami informacija apie bet kokius farmakologinio poveikio pasikeitimus, atsiradusius pakartotinai jo įvedus, be to, apie dozės ilgalaikiam vartojimui nustatymą.

5.2.1. Biofarmakologiniai tyrimai

Pateikiamos biotinkamumo tyrimų ataskaitos, lyginamojo biotinkamumo, biologinės atitikties tyrimų ataskaitos, *in vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaitos bei bioanalitiniai ir analitiniai metodai.

Be to, kai būtina, atliekamas biotinkamumo įvertinimas, kad būtų galima parodyti vaisto biologinę atitiktį, kaip apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkte.

5.2.2. *Tyrimų, susijusių su farmakologine kinetika naudojančia žmogiškos kilmės biomedžiagas, ataskaitos*

Šiame priede žmogiškos kilmės biomedžiagomis laikomi bet kokie baltymai, ląstelės, audiniai ir kitos panašios žmogiškos kilmės medžiagos, kurios naudojamos *in vitro* arba *ex vivo* vaisto farmakologinės kinetikos savybėms įvertinti.

Tam pateikiamos plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos, kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos, be to, kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos.

5.2.3. *Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimai*

a) Apibūdinamos tokios farmakologinės kinetikos charakteristikos:

- absorbcija (greitis ir laipsnis),
- pasiskirstymas,
- metabolizmas,
- šalinimas.

Apibūdinamos kliniškai svarbios savybės, įskaitant dozių režimui nustatyti naudojamus kinetikos duomenis, pirmiausia pacientams, priklausantiems rizikos grupei, taip pat žmonių ir gyvūnų rūšių, naudotų atliekant tikiklininius tyrimus, duomenų skirtumai.

Be tipinių daugelio mėginių farmakologinės kinetikos tyrimų, gyventojų farmakologinės kinetikos analizė, paremta išsklaidytu mėginių ėmimu tyrimų metu, taip pat gali būti panaudota sprendžiant klausimus apie tai, kaip esminiai ir neesminiai veiksniai prisideda prie dozės ir farmakologinės kinetikos tarpusavio ryšių kintamumo. Pateikiamos sveikų žmonių ir ligonių farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų, farmakologinės kinetikos tyrimų, kuriais siekiama įvertinti esminių ir neesminių veiksmų poveikį ir gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos.

b) Jei paprastai vaistas įvedamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie tokius bendro įvedimo bandymus, atliktus norint parodyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.4. *Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimai*

a) Farmakologinės dinamikos poveikio ir veiksmingumo koreliacija apibūdinama nurodant:

- dozės ir reakcijos santykį ir trukmę,
- dozavimo ir įvedimo sąlygų patvirtinimą,
- jei įmanoma, poveikio būdą.

Apibūdinamas farmakologinės dinamikos poveikis, nesusijęs su vaisto veiksmingumu.

Farmakologinės dinamikos poveikio žmonėms pateikimas savaime nėra pakankamas išvadų apie bet kokią galimą terapinį poveikį įrodymas.

- b) Jei paprastai vaistas skiriamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie bandymus, atliktus norint parodyti įmanomus farmakologinio poveikio pasikeitimus skiriant vaistus bendrai.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.5. *Efektivumo ir saugumo tyrimai*

5.2.5.1. Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

Apskritai klinikiniai tyrimai atliekami kaip kontroliuojami klinikiniai tyrimai, jei galima, randomizuojami lyginant su *placebo* ir su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu; bet kuris kitas planas turi būti patvirtintas. Kiekvienu atveju kontrolinių grupių gydymas skirsis ir priklausys nuo etinių principų ir gydymo srities; todėl kai kuriais atvejais būtų tikslingiau lyginti naujo vaisto veiksmingumą su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu nei su *placebo* medžiagos poveikiu.

- 1) Jei įmanoma, ir ypač tyrimuose, kuriuos atliekant vaisto veiksmingumo neįmanoma objektyviai išmatuoti, stengiamasi išvengti šališkumo, pasitelkus randomizacijos ir dvigubo kodavimo metodus.
- 2) Tyrimų protokole turi būti nuodugniai apibūdinami taikytini statistiniai metodai, nurodytas pacientų skaičius ir paaiškintas jų įtraukimo pagrindas (įskaitant tyrimų reikšmės apskaičiavimą), naudotinos svarbos lygis ir statistinio vieneto apibūdinimas. Dokumentais pagrindžiamos priemonės šališkumui išvengti, ypač taikant randomizacijos metodus. Didelis žmonių, dalyvaujančių tyrime skaičius, neturi būti laikomas tinkamai kontroliuojamo tyrimo pakaitu.

Duomenys apie saugumą persvarstomi atsižvelgiant į Komisijos išleistus reikalavimus, visų pirma atkreipiant dėmesį į atvejus, kai keičiama dozė arba reikia lygiagreto gydymo kitais vaistais, kai galimos pavojingos neigiamos pasekmės ar pacientai pašalinami iš tyrimų arba miršta. Bet kokie didesnės rizikos pacientai ar pacientų grupė yra identifikuojami, o ypatingas dėmesys skiriamas potencialiai pažeidžiamiesiems pacientams, kurių gali dalyvauti nedaug, pvz., vaikams, nėščioms moterims, silpniems senyviems žmonėms, pastebimų metabolizmo arba išskyrimo anomalijų turintiems žmonėms ir t. t. Pateikiamos galimų vaisto vartojimo būdų saugumo įvertinimo išvados.

5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos

Pateikiamos šios ataskaitos.

5.2.6. *Prekybos metu sukaustos patirties ataskaitos*

Jei vaistas jau patvirtintas trečiojoje šalyje, pateikiama informacija, kai įmanoma, susiejant ją su vartojimo dažnumu, apie neigiamas reakcijas, susijusias su vaistu, ir vaistus, į kurių sudėtį įeina ta pati veiklioji medžiaga (-os).

5.2.7. *Susirgimų ataskaitų formos ir pacientų sąrašai*

Laikantis agentūros išleistuose atitinkamuose reikalavimuose nustatytos tvarkos, susirgimų ataskaitų formų ir pacientų sąrašų duomenys paruošiami ir pateikiami ta pačia tvarka, kaip klinikinių tyrimų ataskaitos, ir įtraukiami į tyrimų medžiagą.

II DALIS

KONKRETŪS LEIDIMO PREKIAUTI DOKUMENTAI IR REIKALAVIMAI

Dėl ypatingų kai kurių vaistų savybių visi reikalavimai, nustatyti šio priedo I dalyje, paraiškos leidimui prekiauti dokumentams turi būti atitinkamai pritaikyti. Atsižvelgdamas į konkrečias sąlygas, pareiškėjas pateikia tinkamai pritaikytus dokumentus.

1. NUSISTOVĖJĘS VARTOJIMAS MEDICINOJE

Vaistams, kurių veikliosios medžiagos (-ų), vartojimas medicinoje yra nusistovėjęs, kaip tai apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje, yra pripažintas jo veiksmingumas ir pakankamas saugumas, taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.

Pareiškėjas pateikia 1, 2 ir 3 modulius, kaip nurodyta šio priedo I dalyje.

4 ir 5 moduluose pateikiama išsami mokslinė bibliografija, apibūdinanti neklinikines ir klinikines charakteristikas.

Toliau išvardytos konkrečios taisyklės leidžia parodyti nusistovėjusį vartojimą medicinoje:

- a) Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti norint nustatyti vaisto sudedamųjų dalių nusistovėjusį vartojimą medicinoje, yra tokie:

- laikotarpio, kurio metu medžiaga buvo vartojama, trukmė,
- kiekybiniai medžiagos vartojimo aspektai,
- mokslinio susidomėjimo medžiagos panaudojimu lygis (atspindimas paskelbtoje mokslinėje literatūroje) ir
- mokslinių vertinimų darna.

Todėl įvairių medžiagų pripažintam medicininiam veikimui nustatyti reikia skirtingos trukmės laikotarpių. Laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies pripažintam medicininiam veikimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei dešimt metų nuo sisteminio ir dokumentais patvirtinto medžiagos (kaip vaisto) vartojimo Bendrijoje pradžios.

- b) Pareiškėjo pateikta dokumentacija turi apimti visus saugumo ir (arba) veiksmingumo įvertinimo klausimus, įskaitant atitinkamos literatūros apžvalgą, be to, atsižvelgti į tyrimus prieš pateikimą į rinką ir po jo ir paskelbtą mokslinę literatūrą apie epidemiologinius, o ypač – palyginamuosius epidemiologinius, tyrimus. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. Atsižvelgiant į pripažinto medicininio veikimo reikalavimus, ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo į rinką tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su tyrimais ir bandymais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei paraiškoje pakankamai gerai paaiškinami ir patvirtinami naudotos informacijos šaltiniai.
- c) Ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas į bet kokią trūkstantią informaciją, taigi privalu pagrįsti, kodėl, net ir nesant kai kurių tyrimų, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.
- d) Neklinikinės ir (arba) klinikinės apžvalgos turi paaiškinti bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo parduoti vaisto, svarbą. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, kuriam, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška leidimui prekiauti.
- e) Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turėtų skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

2. IŠ ESMĖS PANAŠŪS VAISTAI

- a) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto i papunktį (iš esmės panašūs vaistai), turi būti įtraukti duomenys, nurodyti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduluose tuo atveju, kai pareiškėjas turi originalaus leidimo prekiauti gavėjo sutikimą daryti nuorodas į 4 ir 5 modulių turinį.
- b) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunktį (iš esmės panašūs vaistai, t. y. tos pačios rūšies), turi būti įtraukti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduluose nurodyti duomenys, parodantys biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį originaliajam vaistui tuo atveju, kai pastarasis nėra biologinis vaistas (žr. II dalį, 4 panašūs biologiniai vaistai).

Neklinikinės (ar klinikinės) apžvalgos (ar suvestinės) apie šiuos vaistus turėtų skirti ypatingą dėmesį šiems dalykams:

- tvirtinimo apie esminį panašumą pagrindui,
- suvestinėms veikliosios medžiagos pavyzdžiuose ir gatavame vaiste (ir, kai reikia, skaidymosi produktuose, susidarančiuose sandėliuojant) esančių priemonių, kurias ketinama naudoti prekybai pateikiamame vaiste, bei šių priemonių įvertinimui,
- biologinės atitikties tyrimų įvertinimą arba pagrindimui, kodėl tyrimai nebuvo atlikti, atsižvelgiant į nurodymus dėl biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties,
- paskelbtos literatūros, susijusios su medžiaga ir dabartine paraiška, sąrašo atnaujinimui. Taip pat gali būti komentuojami straipsniai iš apžvalginių žurnalų,
- bet kokiam vaisto charakteristikų suvestinėje nežinomam arba iš vaisto ypatybių ir (arba) jo terapinės grupės numanomam tvirtinimui, kuris turėtų atspindėti neklitinėse (ar klinikinėse) apžvalgose (ar suvestinėse) ir būtų pagrįstas informacija iš paskelbtos literatūros ir (arba) papildomų tyrimų,
- papildomiems duomenims, įrodantiems įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių patvirtintoje veikliojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą, kuriuos, tvirtindamas esminį panašumą, jei įmanoma, turėtų pateikti pareiškėjas.

3. KONKREČIOSE SITRUACIJOSE REIKALAUJAMI PAPILDOMI DUOMENYS

Kai iš esmės panašaus vaisto veiklioji medžiaga turi tokią pačią gydomąją dalį, kaip ir atitinkamas originalus patvirtintas vaistas, susijęs su skirtingos druskos/esterio komplekso/derivato buvimu, parodoma, kad nėra jokių šios dalies farmakologinės kinetikos, farmakologinės dinamikos ir (arba) toksiškumo pakitimų, kurie turėtų įtakos medžiagos saugumo (veiksmingumo) lygiui. Jei taip nėra, šis junginys turi būti traktuojamas kaip kita veiklioji medžiaga.

Kai vaistas numatomas įvairioms terapijoms arba pateikiamas nevienoda farmakologine forma, gali būti skiriamas įvairiais būdais, įvairiomis dozėmis ar naudojamas skirtingiems dozavimo tyrimams, pateikiami atitinkamų toksikologijos ir farmakologijos bandymų ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatai.

4. PANAŠŪS BIOLOGINIAI VAISTAI

Biologinių vaistų atveju 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunkčio reikalavimai gali būti nepakankami. Jei iš esmės panašių (tos pačios rūšies) vaistų atveju būtina informacija neleidžia parodyti, kad dveji biologiniai vaistai yra panašaus pobūdžio, pateikiami papildomi, visų pirma apibūdinantys juos toksikologiniu ir klinikiniu požiūriu duomenys.

Kai nepriklausomas pareiškėjas, pasibaigus duomenų apsaugos laikui, pateikia paraišką leidimui prekiauti šio priedo I dalies 3.2 punkte apibrėžtu biologiniu vaistu, susijusiu su originaliuoju vaistu, kuriam yra išduotas leidimas prekiauti Bendrijoje, turi būti laikomasi tokių reikalavimų:

- pateikiama informacija neapsiriboja 1, 2 ir 3 moduliais (farmacinė, cheminė ir biologinė informacija); papildyta duomenimis apie biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį. Remiantis atitinkamomis mokslinėmis rekomendacijomis, kiekvienu atskiru atveju nustatomas papildomų duomenų pobūdis ir kiekis (t. y. toksikologiniai ir kiti neklinikiniai ir atitinkami klinikiniai duomenys),
- dėl biologinių vaistų įvairovės 4 ir 5 moduluose numatytus tyrimus kompetentinga institucija reikalauja atlikti atsižvelgiant į kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas.

Bendrieji principai, kuriais remiantis atsižvelgiama į ypatingas kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas, išdėstyti agentūros išspausdintuose nurodymuose. Jei pradžioje patvirtintas vaistas, kuriam duotas leidimas prekiauti, turi daugiau nei vieną indikaciją, tvirtinimas, kad vaisto veiksmingumas ir saugumas yra panašus, turi būti pagrįstas arba, jei reikia, įrodytas pagal kiekvieną minimą indikaciją.

5. PASTOVIŲ DERINIŲ VAISTAI

Paraiškos, sudarytos pagal 10 straipsnio 1 dalies b punktą, skirtos naujiems vaistams, pagamintiems bent jau iš dviejų veikliųjų medžiagų, kurie anksčiau nebuvo patvirtinti kaip pastovaus derinio vaistai.

Su šiomis pastovaus derinio vaistui skirtomis paraiškomis pateikiami visi dokumentai (1–5 moduliai). Jei įmanoma, pateikiama informacija apie gamybos vietas ir atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimą.

6. DOKUMENTAI PARAIŠKOMS, PATEIKIAMOMS IŠSKIRTINĖMIS APLINKYBĖMIS

Jei, kaip apibrėžta 22 straipsnyje, pareiškėjas gali parodyti, kad jis nepajėgus pateikti išsamios informacijos apie veiksmingumą ir saugumą normaliomis vartojimo sąlygomis, nes:

- svarstomos vaisto indikacijos pasitaiko taip retai, kad pareiškėjas pagrįstai negali pateikti išsamių įrodymų, arba
- išsamių įrodymų negalima pateikti dėl dabartinio mokslinių žinių lygio, arba
- tokios informacijos rinkimas prieštarautų pripažintiems medicinos etikos principams,

leidimas prekiauti gali būti duotas įvykdžius konkrečius reikalavimus.

Tie reikalavimai gali būti tokie:

- per kompetentingos institucijos nustatytą laikotarpį pareiškėjas užbaigia tyrimų programą, kurios rezultatai sudaro pakartotinio naudos (ar rizikos) įvertinimo pagrindą,
- svarstomas vaistas gali būti gaunamas tik pateikus receptą ir gali būti įvedamas tik tam tikrais atvejais griežtos medicininės priežiūros sąlygomis, geriausia ligoninėje, o radioaktyviųjų preparatų atveju, – įgaliotojo asmens,
- informacinis lapelis, esantis pakuotėje, ir bet kokia kita medicininė informacija turi atkreipti praktikuojančio gydytojo dėmesį į aplinkybę, kad turimi duomenys apie šį vaistą tam tikrais ypatingais atžvilgiais gali būti nevisaverčiai.

7. MIŠRIOS PARAIŠKOS LEIDIMUI PREKIAUTI

Mišrios paraiškos leidimui prekiauti – tai paraiškų leidimui prekiauti dokumentai, kurių 4 ir (arba) 5 moduliai susideda iš pareiškėjo atliktų ribotų neklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų ataskaitų ir bibliografinių nuorodų derinio. Visos kitos dalys pateikiamos šio priedo I dalyje nustatyta tvarka. Kompetentinga institucija pripažįsta pareiškėjo pateiktą kiekvienam konkrečiam susirgimui pasiūlytą formą.

III DALIS

KONKRETŪS VAISTAI

Ši dalis nustato konkrečius reikalavimus, susijusius su nustatytų vaistų pobūdžiu.

1. BIOLOGINIAI VAISTAI

1.1. Išskirti iš plazmos vaistai

Vaistų, išskirtų iš žmogaus kraujo arba plazmos, ir nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų, reikalavimai dėl dokumentų, aprašyti „Informacijoje, susijusioje su pradinėmis ir žaliavinėmis vaistinėmis medžiagomis“, pradinėms vaistinėms medžiagoms, pagamintoms iš žmogaus kraujo (plazmos), gali būti pakeisti Pagrindiniu plazmos sąrašu, patvirtintu pagal šią dalį.

a) Principai

Šiame priede:

- Pagrindinis plazmos sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, atskirai nuo prašymo leidimui prekiauti dokumentų, kuriame pateikiama visa rūpima informacija apie žmogaus plazmą, naudojamą kaip pradinė vaistinė medžiaga ir (arba) žaliava frakcijų dalims arba tarpinėms frakcijoms pagaminti, pagalbinės vaistą sudarančios dalies ir veikliosios medžiagos (-ų) sudedamosioms dalims, kurios yra vaisto arba medicinos įtaiso dalis pagal 2000 m. lapkričio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2000/70/EB, iš dalies keičiančią Tarybos direktyvą 93/42/EEB dėl medicinos prietaisų, kuriuose yra stabilių žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos derivatų ⁽¹⁾, gauti.
- Kiekvienas centras arba įstaiga, kurioje vyksta žmogaus plazmos skirstymas į frakcijas (apdorojimas), paruošia ir saugo atnaujintos smulkios informacijos, susijusios su Pagrindinio plazmos sąrašo informacija, rinkinį.
- Leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas pateikia agentūrai arba kompetentingai institucijai Pagrindinį plazmos sąrašą. Jei leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas nesutampa su pagrindinio plazmos sąrašo turėtoju, pagrindinis plazmos sąrašas pateikiamas leidimo prekiauti paraiškos teikėjui arba leidimo prekiauti gavėjui, kurie turi jį pateikti kompetentingai institucijai. Bet koku atveju paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas prisiima atsakomybę už vaistą.
- Kompetentinga institucija, vertinanti leidimo prekiauti klausimą, prieš priimdama sprendimą dėl paraiškos sulaukia agentūros sertifikato.
- Bet kokio leidimo prekiauti dokumentai, kuriuose yra duomenų apie iš žmogaus plazmos gautas sudedamąsias dalis, turi remtis atitinkama Pagrindinio plazmos sąrašo informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinę (žaliavinę) vaistinę medžiagą.

b) Turinys

Laikantis 109 straipsnio nuostatų, iš dalies pakeistų Direktyva 2002/98/EB, kurioje pateikti reikalavimai dėl donorų ir gauto kraujo tikrinimo, į Pagrindinį plazmos sąrašą įtraukiama informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinę (žaliavinę) vaistinę medžiagą, visų pirma:

- 1) Plazmos kilmė
 - i) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose imamas kraujas (plazma), įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis, taip pat epidemiologinius duomenis apie ligas, perduodamas per kraują;
 - ii) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose tikrinami donorų ir plazmos bankai, įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis;
 - iii) kraujo (plazmos) donorų atrankos (atmetimo) kriterijai;
 - iv) tinkama sistema, kuri leidžia atsekti kiekvieną donorystės atvejį nuo kraujo (plazmos) davimo iki pat gatavo vaisto ir atvirkščiai.
- 2) Plazmos kokybė ir saugumas
 - i) atitiktis Europos farmakopėjos monografijoms;
 - ii) donorų kraujo (plazmos) ir kraujo (plazmos) bankų tikrinimas dėl infekcinių medžiagų, įskaitant informaciją apie bandymų metodus, ir, jei tikrinamas plazmos bankas, atliktų bandymų pripažinimo galiojančiais data;
 - iii) techninės charakteristikos maišelių kraujui ir plazmai rinkti, įskaitant informaciją apie naudojamų antikoagulantų tirpalus;
 - iv) plazmos transportavimo ir sandėliavimo sąlygos;
 - v) bet kokios vaistų inventorizavimo ir (arba) karantino laikotarpio procedūros;
 - vi) plazmos banko apibūdinimas.
- 3) Tinkama sistema, kuri nustatytų bendradarbiavimo sąlygas ir sutartas specifikacijas tarp iš plazmos gaminamo vaisto gamintojo ir (arba) plazmos skirstytojo į frakcijas (apdorotojo) iš vienos pusės ir kraujo (plazmos) ėmimo ir tikrinimo centrų arba įstaigų iš kitos pusės.

Be to, pagrindiniame plazmos sąrašė pateikiamas sąrašas vaistų, kuriems galioja pagrindinis plazmos sąrašas tiek vaistų, kuriems duotas leidimas prekiauti, tiek ir tiems, kuriems leidimo prekiauti paraiška dar tik svarstoma, įskaitant vaistus, nurodytus Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo 2 straipsnyje.

c) Įvertinimas ir sertifikavimas

- Jei vaistas nepatvirtintas, paraiškos leidimui prekiauti teikėjas pateikia kompetentingai institucijai visus dokumentus, prie kurio pridedamas atskiras pagrindinis plazmos sąrašas, jei tokio sąrašo dar nėra.
- Pagrindinis plazmos sąrašas yra mokslinio ir techninio įvertinimo, atliekamo agentūros, objektas. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl pagrindinio plazmos sąrašo, sertifikatu, prie kurio pridedama įvertinimo ataskaita. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.
- Pagrindinis plazmos sąrašas kasmet atnaujinamas ir pakartotinai sertifikuojamas.

- Pagrindinio plazmos sąrašo vėlesni pakeitimai turi būti įvertinti procedūra, nustatyta Komisijos reglamentu (EB) Nr. 542/95 ⁽¹²⁾ dėl leidimo prekiauti, išduoto pagal 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2309/93, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų vertinimo agentūrą ⁽¹³⁾, sąlygų keitimo nagrinėjimo. Šių pasikeitimų įvertinimo sąlygos nustatytos Reglamentu (EB) Nr. 1085/2003.
- Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio plazmos sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).
- Nukrypstant nuo šio punkto antros įtraukos (įvertinimas ir sertifikavimas) nuostatų, kai Pagrindinis plazmos sąrašas atitinka tik iš kraujo ar plazmos gautus vaistus, kuriais Pagrindinio plazmos sąrašo įvertinimą atlieka tos valstybės narės kompetentinga institucija.

1.2. Vakcinos

Žmonėms skirtoms vakcinoms, nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų dėl veikliosios medžiagos (-ų), remiantis Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sistema, taikomi šie reikalavimai.

Į paraiškos leidimui prekiauti kita nei žmogaus gripo vakcina dokumentus kiekvienam antigenui, kuris yra tos vakcinos veiklioji medžiaga, įtraukiamas Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas.

a) Principai

Šiame priede:

- Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į paraiškos leidimui prekiauti vakcina dokumentus ir pateikiantis visą rūpimą informaciją apie veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, biologines, farmakologines ir chemines savybes. Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas.
- Vakcinos sudėtyje gali būti vienas arba daugiau skirtingų antigenų. Veikliųjų medžiagų skaičius yra lygus vakcinoje esančių antigenų skaičiui.
- Į kombinuotų vakcinų sudėtį įeina bent du antigenai, apsaugantys nuo vienos arba daugiau infekcinių ligų.
- Monovalentė vakcina – tai vakcina, į kurios sudėtį įeina vienas vakcinos antigenas, apsaugantis nuo vienos infekcinės ligos.

b) Turinys

Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas apima šią informaciją, išrinktą iš atitinkamo 3 dalies skyriaus (veiklioji medžiaga) „Kokybės duomenys“, kaip apibrėžta šio priedo I dalyje:

Veiklioji medžiaga

1. Bendra informacija, įskaitant atitiktį atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai (-oms).
2. Informacija apie veikliosios medžiagos gamybą: ji turi apimti gamybos procesą, informaciją apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, specialiąsias priemones, skirtas TSE ir atsitiktinių medžiagų saugumui įvertinti, gamybos patalpas ir įrangą.

3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas.
4. Veikliosios medžiagos kokybės kontrolė.
5. Naudojami standartai arba medžiagos.
6. Veikliosios medžiagos talpyklų ir jų uždarymo sistema.
7. Veikliosios medžiagos stabilumas.

c) Įvertinimas ir sertifikavimas

- Naujoms vakcinoms, į kurių sudėtį įeina nauji antigenai, pareiškėjas pateikia kompetentingai institucijai visus paraiškos leidimui prekiauti dokumentus, įskaitant Pagrindinius vakcinos antigenų sąrašus, skirtus kiekvienam konkrečiam antigenui, kuris įeina į naujos vakcinos sudėtį, jei iki tol tokio pagrindinio sąrašo atitinkamam antigenui nebuvo. Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.
- Pirmosios pastraipos nuostatos galioja kiekvienai vakcinai, kuri sudaryta iš naujų vakcinos antigenų derinių, taip pat ir tuo atveju, kai vienas ar daugiau šių vakcinos antigenų įeina į jau patvirtintų Bendrijoje vakcinų sudėtį.
- Keičiant patvirtintos Bendrijoje vakcinos Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo turinį, agentūra atlieka mokslinį ir techninį įvertinimą Komisijos reglamento (EB) Nr. 1085/2003 nustatyta tvarka. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.
- Jeigu, nukrypstant nuo šio skirsnio (įvertinimas ir sertifikavimas) antros pastraipos nuostatų, kurių laikantis pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas siejamas tik su vakcina, kuriai leidimas prekiauti nebuvo (ar nebus) išduotas laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, ir jeigu patvirtintos vakcinos sudėtyje yra antigenų, kurie nebuvo įvertinti laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, tai mokslinį ir techninį minėto Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įvertinimą bei jo vėlesnius pakeitimus atlieka valstybės narės, išdavusios leidimą prekiauti, kompetentinga institucija.
- Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

2. RADIOAKTYVIEJI PREPARATAI IRR PREKURSORIAI

2.1. Radioaktyvieji preparatai

Prie šio skyriaus medikamentams pagal 6 straipsnio 2 dalies ir 9 straipsnio reikalavimus pateikiamų paraiškų pridedami visi dokumentai, apimantys tokią informaciją:

3 modulis

- a) Radioaktyviųjų preparatų rinkinio, kuris gamintojui pateikus turi būti pažymėtas radioizotopais, veikliąja medžiaga vadinama ta formulės dalis, kuri yra radionuklido nešėja arba prie kurios radionuklidas yra prisijungęs. Radioaktyviųjų preparatų rinkinių gamybos metodo apibūdinimas apima išsamų gamybos proceso aprašymą ir informaciją apie rekomenduojamą galutinį apdirbimą, norint gauti radioaktyvų vaistą. Jei reikia, bendrosiose arba specialiosiose Europos farmakopėjos monografijose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie radionuklido specifikacijas. Be to, apibūdinami bet kokie junginiai, būtini ženklinant radioizotopais. Taip pat apibūdinama pažymėtų radioizotopais junginių struktūra.

Radionuklidų atveju aptariamos vykstančios branduolinės reakcijos.

Generatoriuose veikliosiomis medžiagomis laikomi tiek motiniai, tiek ir dukteriniai radionuklidai.

- b) Pateikiama smulki informacija apie radionuklido kilmę, izotopo tapatumą, galimas priemaišas, nešėją, naudojimą ir ypatingą veikimą.
- c) Apibūdinamos pradinės vaistinės medžiagos, įskaitant švitinamąsias medžiagas.
- d) Aptariamas cheminis (radiocheminis) grynumas ir jo ryšys su biologiniu pasiskirstymu.
- e) Apibūdinami radionuklido grynumas, radiocheminis grynumas ir ypatingas veikimas.
- f) Generatorių atveju reikalaujama išsami informacija apie motinių ir dukterinių radionuklidų tyrimus. Generatorių eliatų atveju pateikiama informacija apie motinių radionuklidų, o kitų junginių atveju – apie generatoriaus sistemos komponentų tyrimus.
- g) Reikalavimas veikliosios medžiagos sudėtį išreikšti aktyviųjų dalelių mase taikytinas tik radioaktyviųjų preparatų rinkiniams. Radionuklido radioaktyvumas išreiškiamas bekereliais ir yra datuojamas, jei reikia, pridedama nuoroda apie laiko juostą. Pažymima radioaktyviojo spinduliavimo rūšis.
- h) Rinkinių atveju į specifikacijas, skirtas gataviems vaistams, įtraukiami vaisto veiksmingumo, jį paženklus radioizotopais, tyrimai. Radionuklidų atveju įtraukiamos atitinkamos ženklinto radioizotopais junginio radiocheminio grynumo ir radionuklido grynumo kontrolės rezultatai. Apibūdinamos ir ištiriamos bet kokios medžiagos, būtinos ženklinant radioizotopais.
- i) Pateikiama informacija apie radionuklidų generatorių, radionuklidų rinkinių ir radioizotopais ženklintų produktų stabilumą. Radioaktyviųjų preparatų stabilumas, juos dozuojuojant kelių dozių indeliais, įrodomas dokumentais.

4 modulis

Yra žinoma, kad toksinis poveikis gali būti susijęs su radioaktyviojo spinduliavimo doze. Nustatant diagnozę – tai radioaktyviųjų preparatų naudojimo pasekmė; terapijoje – tai reikalinga savybė. Taigi radioaktyviųjų preparatų saugumo ir veiksmingumo įvertinimas remiasi reikalavimais vaistams ir radioaktyviojo spinduliavimo dozimetrijai. Organų (audinių) apšvitinimas radioaktyviaisiais spinduliais dokumentuojamas. Kiekvieno konkretaus medikamento įvedimo būdo atveju absorbuoto radioaktyviojo spinduliavimo dozė apskaičiuojama pagal nustatytą tarptautiniu mastu pripažintą sistemą.

5 modulis

Jei galima, pateikiami klinikinių tyrimų rezultatai, jei ne, jie patvirtinami klinikinėse apžvalgose.

2.2. Radioaktyviųjų preparatų prekursoriai, skirti ženklinimui kaip radioaktyvūs

Ypatingu atveju, kai radioaktyviųjų preparatų prekursorius išimtinai yra skirtas ženklini kaip radioaktyvus, svarbiausia yra pateikti informaciją, kuri apibūdintų galimas nepakankamo ženklinimo kaip radioaktyvus veiksmingumo arba žymėto kaip radioaktyvus junginio disociacijos *in vivo* pasekmes, t. y. aptartų klausimus, susijusius su padariniais, kurių dėl laisvų radionuklidų patyrė pacientas. Be to, reikia pateikti atitinkamą informaciją, susijusią su profesine rizika, t. y. ligoninių personalo apšvitinimu radioaktyviaisiais spinduliais, ir su rizika aplinkai.

Jei įmanoma, visų pirma pateikiama tikia informacija:

3 modulis

Jei įmanoma, registruojant radioaktyviųjų preparatų prekursorius taikomi 3 modulio reikalavimai pirmiau nustatyta (pastraipos a–i) tvarka.

4 modulis

Jei nepagrindžiama kitaip, pateikiami, kalbant apie vienos dozės ir pakartotinės dozės toksiškumą, tyrimų, atliktų laikantis geros laboratorinės praktikos, kaip apibrėžta Tarybos direktyvose 87/18/EEB ir 88/320/EEB, rezultatai.

Manoma, kad šiuo konkrečiu atveju radionuklidų mutageniškumo tyrimai nėra ypač naudingi.

Pateikiama informacija apie cheminį toksiškumą ir atitinkamą „šaltą“ nuklidą.

5 modulis

Manoma, kad klinikinė informacija gauta iš klinikinių tyrimų apie prekursorių nėra svarbi šiuo konkrečiu radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, naudojamo išimtinai ženklinimui radioaktyviosiomis medžiagomis, atveju.

Pateikiama informacija, įrodanti radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, prijungto prie atitinkamų nešėjo molekulių, klinikinį naudingumą.

3. HOMEOPATINIAI VAISTAI

Šis skirsnis apibrėžia specialius reikalavimus, taikytinus 3 ir 4 moduliuose aprašomiems homeopatiniais vaistams, kaip apibrėžta 1 straipsnio 5 dalyje.

3 modulis

3 modulio reikalavimai su toliau išvardytais pakeitimais taikytini dokumentams, pateikiamiems 15 straipsnyje nustatyta tvarka supaprastintu būdu registruojant homeopatinius vaistus pagal 14 straipsnio 1 dalį ir kitų homeopatinių vaistų patvirtinimo dokumentams pagal 16 straipsnio 1 dalį.

a) Sąvokos

Lotyniškas homeopatinio vaisto pavadinimas, nurodytas paraiškoje leidimui prekiauti, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Taip pat turi būti pateiktas tradicinis, kiekvienoje valstybėje narėje naudojamas vaisto pavadinimas (pavadinimai).

b) Pradinių vaistinių medžiagų kontrolė

Pradinių vaistinių medžiagų, tai yra visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei pusgaminius iki galutinai atskiedžiant, panaudotų gatavo vaisto gamybai, aprašas ir dokumentai, turi būti pridėti prie paraiškos kaip papildoma medžiaga.

Bendri kokybės reikalavimai turi būti taikomi visoms pradinėms vaistinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpinėms gamybinio proceso grandims iki pat galutinai atskiedžiant, panaudotoms gatavo vaisto gamybai. Jeigu įmanoma, tyrimai atliekami tuo atveju, kai gaminyje turi toksinių komponentų, ir tada, kai galutinai atskiesto vaisto kokybės kontrolė yra negalima dėl didelio atskiedimo laipsnio. Kiekviena gatavo vaisto gamybos proceso grandis, nuo pradinių vaistinių medžiagų iki vaistą galutinai atskiedžiant, turi būti smulkiai aprašyta.

Skiedžiant laikomasi homeopatinių vaistų gamybos taisyklių, išdėstytų rūpimoje Europos farmakopėjos monografijoje arba, jei tokios nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėje.

c) Gatavo vaisto kontroliniai bandymai

Visiems gataviems homeopatiniais vaistams taikomi bendri kokybės reikalavimai, bet kokią nukrypimą nuo jų pareiškėjas privalo tinkamai pagrįsti.

Turi būti atlikta visų toksinių komponentų identifikacija ir tyrimai. Jeigu galima įrodyti, kad visų toksinių komponentų identifikacija ir (ar) tyrimai neįmanomi, pavyzdžiui, dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybę turi parodyti įteisinti gamybos ir skiedimo procesai.

d) Stabilumo bandymas

Turi būti parodytas gatavo vaisto stabilumas. Homeopatinio gaminio stabilumo duomenys yra taikomi iš jo gautiems tirpalui ir (ar) milteliams. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar tyrimų atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

4 modulis

4 modulio nuostatos taikomos 14 straipsnio 1 dalyje išvardytus ir apibūdintus homeopatinis vaistus registruojant supaprastinta tvarka.

Turi būti paaiškinta, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, reikia pagrįsti, kodėl priimtinu laikomas vaisto saugumo lygis, nors ir trūksta kai kurių tyrimo duomenų.

4. AUGALINIAI VAISTAI

Kartu su paraiška augaliniams vaistams turi būti pateikiami visi dokumentai, į kuriuos turi būti įtraukti toliau išvardyti specifiniai aspektai.

3 modulis

Remiantis Europos farmakopėjos monografija (-omis), aprobuojant augalinius vaistus taikomos 3 dalies nuostatos. Pateikiant paraišką, atsižvelgiama į rūpimą mokslinių duomenų lygį.

Reikia atsižvelgti į šiuos augaliniams vaistams specifinius aspektus:

1) Augalinės medžiagos ir augaliniai preparatai

Šiame priede pasakymas „augalinės medžiagos ir preparatai“ laikomas pasakymo „augaliniai vaistai ir augaliniai preparatai“, apibrėžto Europos farmakopėje, sinonimu.

Pateikiant augalinių medžiagų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kai galima), augalo dalys, augalinės medžiagos aprašymas, kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Pateikiant augalinių preparatų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kur galima), augalo dalys, augalinio preparato aprašymas, augalinės medžiagos kiekis augaliniame preparate procentais, ekstrahavimo solventas (-ai), kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų ir augalinių preparatų struktūrai, jei įmanoma, turi būti pateikti šie duomenys: fizikinė forma, sudedamųjų dalių, kurių terapinis poveikis ar žymenys (molekulinė formulė, sąlyginė molekulinė masė, struktūrinė formulė, tarp jų ir sąlyginės bei absoliučiosios erdvinės chemijos molekulinė formulė, sąlyginė molekulinė masė) žinomi, taip pat ir kitų sudedamųjų dalių aprašai.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno tiekėjo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma vieta ar įrenginiai, reikalingi augalinei medžiagai gaminti, rinkti ar tirti.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinio preparato gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi augaliniam preparatui gaminti ar tirti.

Aprašant augalinės medžiagos gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalų produkciją ir surinkimą, apimanti ir geografinius medicinos augalų šaltinius bei kultivacijos ypatybes, derliaus metą, džiovinimo ir sandėliavimo sąlygas.

Aprašant augalinio vaisto gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalinių vaistų gamybos procesą turi apimti patį procesą, tirpiklių ir reagentų rūšis, purifikacijos etapus ir standartizaciją.

Atsižvelgiant į gamybinių procesų tobulėjimą, pateikiamas trumpas augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) gavimo ir apdirbimo aprašas, kuriame taip pat pažymimos įvedimo ir vartojimo ypatybės. Jei reikia, pateikiami fitocheminės augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) struktūros duomenų, esančių bibliografijoje, palyginimo su augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), sudarančių pateikto registruoti augalinio vaisto veikliąją medžiagą (-as), fitocheminės struktūros duomenimis, rezultatai.

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie botanines, makroskopines, mikroskopines, fitochemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie fito- ir fizikines bei chemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Jei įmanoma, pateikiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

Jei įmanoma, aprašomos analitinės procedūros, atliktos tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

Atsižvelgiant į analitinių procedūrų įteisinimą, pateikiama analitinio įteisinimo informacija, įskaitant eksperimentinius duomenis apie analitines procedūras, naudotas bandymuose su augaline medžiaga (-omis) ir augaliniu preparatu (-ais).

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), įskaitant ir medžiagas farmakopėjai, grupių analizę, pateikiamas grupių aprašas ir analizės rezultatai.

Jei įmanoma, pagrindžiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

Jei įmanoma, pateikiama informacija apie standartus ir standartines medžiagas, naudotas tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

Tuo atveju, kai augalinė medžiaga (-os) ir augalinis preparatas (-ai) yra monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, atitiktis.

2) Augaliniai vaistai

Atsižvelgiant į naujų formulių kūrimą, reikia pateikti trumpą augalinių vaistų gavimo ir apdirbimo aprašą, kuriame pažymimos įvedimo ir vartojimo ypatybės. Jei įmanoma, palyginami vaistų, aprašytų bibliografijoje, ir augalinių vaistų, pateiktų registruoti, fitocheminės sudėties duomenys.

5. RETI VAISTAI

— Tuo atveju, kai reti vaistai atitinka Reglamentą (EB) Nr. 141/2000, jiems gali būti taikomos II dalies 6 punkto bendrosios nuostatos (išskirtinės aplinkybės). Pareiškėjas medicininėmis ir nemedicininėmis suvestinėmis turi paaiškinti priežastis, dėl kurių neįmanoma pateikti išsamios informacijos, ir pagrįsti retųjų vaistų naudos (ar rizikos) balansą.

— Kai pareiškėjas, norintis gauti leidimą prekiauti retaisiais vaistais, remiasi šio priedo II dalies 1 punktu (gera medicinos praktika) ir 10 straipsnio 1 skyriaus a punkto ii papunkčiu, aprašomosios medžiagos sistemingas ir dokumentais patvirtintas naudojimas, nukrypstant nuo minėtų nuostatų, apibrėžiamas šios direktyvos 5 straipsnio reikalavimais.

IV DALIS

PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTAI

Pažangiosios terapijos vaistų gamybos pagrindas yra gamybiniai procesai, kurių metu naudojamos įvairios biologinės molekulės, perduodančios ar gaminančios genus, ir (arba) biologiškai modifikuotos naujos terapinės ląstelės, naudojamos kaip veiklioji medžiaga arba jos dalis.

Paraiška leidimui prekiauti šiais vaistais turi būti pildoma pagal šio skyriaus I dalies formos reikalavimus.

Pateikiami 1 ir 5 moduliai. Tyčia paleidžiant į aplinką genetiškai modifikuotus organizmus, reikia atkreipti dėmesį į genetiškai modifikuotų organizmų išlikimo recipiento organizme laiką ir genetiškai modifikuotų organizmų replikacijos ir (ar) modifikacijos galimybę. Informacija apie galimą neigiamą poveikį aplinkai turi atsispindėti 1 modulio priede.

1. GENŲ TERAPIJOS VAISTAI (ŽMOGAUS IR KSENOGENINIAI)

Šiame priede genų terapijos vaistais laikomi vaistai, gauti atlikus kompleksą tiek *in vivo*, tiek *ex vivo* gamybinių procesų, perkeltant diagnostinį ar terapinį geną (t. y. nukleininės rūgšties dalį) į žmogaus (gyvūno) ląsteles ir jam toliau veikiant *in vivo*. Genų perkėlimas apima ir ekspresinę sistemą, kuri yra paskirstymo sistemos, vadinamos vektoriumi, dalis. Vektorius gali būti tiek virusinės, tiek ir ne virusinės kilmės. Vektorius gali būti tiek žmogaus, tiek ir gyvūnų ląstelėse.

1.1. Genų terapijos vaistų įvairovė

a) Genų terapijos vaistais gali būti tiek alogeninės, tiek ir ksenogeninės ląstelės

Vektorius, prieš perkeltant jį į šeimininko ląsteles, pagaminamas ir sandėliuojamas.

Iš anksto paimtos ląstelės gali būti laikomos riboto gyvybingumo ląstelių banke (ląstelės banke sukaupiamos, arba bankas sudaromas iš pirminių ląstelių kultūrų).

Vektoriumi genetiškai modifikuotos ląstelės yra veiklioji medžiaga.

Norint išgauti gatavą vaistą, gali pririnkti imtis papildomų veiksmų. Paprastai tokie vaistai yra skiriami ribotam pacientų skaičiui.

b) Genų terapijos vaistai, gauti panaudojus autologines žmogaus ląsteles

Veiklioji medžiaga – tai naudoti paruoštas vektorius, laikomas sandėlyje iki jį perkeltant į autologines žmogaus ląsteles.

Norint išgauti gatavą vaistą, gali pririnkti imtis papildomų veiksmų.

Šie vaistai gaunami panaudojant vieno paciento ląsteles. Ląstelės genetiškai modifikuojamos, naudojant paruoštą, veikliąją medžiagą sudarantį vektorių, kuris turi reikalingą iš anksto paruoštą geną. Preparatas sušvirkščiamas atgal tam pačiam pacientui ir gali būti taikomas tik jam vienam. Visas gamybos procesas nuo paciento ląstelių paėmimo iki sušvirkštimo atgal laikomas viena intervencija.

c) Paruoštų naudoti vektorių su įterpta (profilaktine, diagnostine, terapine) medžiaga, įvedimas

Veiklioji medžiaga – tai naudoti paruoštas vektorius.

Norint išgauti gatavą vaistą, gali pririnkti imtis papildomų veiksmų. Šie vaistai gali būti skiriami skirtingiems pacientams.

Genetinė medžiaga gali būti perduodama paruoštą naudoti vektorių tiesiogiai sušvirkščiant recipientui.

1.2. Specialieji 3 dalies reikalavimai

Genų terapijos vaistai – tai:

- gryna nukleino rūgštis,
- sudėtinė nukleino rūgštis arba nevirusiniai vektoriai,
- virusiniai vektoriai,
- genetiškai modifikuotos ląstelės.

Kaip ir kitų vaistų atveju, galima išskirti tris pagrindinius gamybos proceso elementus, t. y.:

- pradinės vaistinės medžiagos: medžiagos, iš kurių gaminama veiklioji medžiaga, t. y. pageidaujamas genas, gaminančiosios plazmidės, ląstelių bankai ir virusų fondai arba nevirusinis vektorius,
- veiklioji medžiaga: rekombinacinis vektorius, virusas, grynos arba sudėtinės plazmidės, virusus gaminančios ląstelės, *in vitro* genetiškai modifikuotos ląstelės,
- gatavas vaistas: veiklioji medžiaga, tiesiogiai paruošta naudoti medicinos tikslams ir tinkamai supakuota. Atsižvelgiant į genų terapijos vaisto rūšį, įvedimo būdą ir vartojimo sąlygas, gali pririnkti apdoroti paciento ląsteles *ex vivo* (žr. 1.1.b).

Ypatingas dėmesys skiriamas šiems klausimams:

- a) Pateikiama informacija apie atitinkamas genų terapijos vaisto charakteristikas, įskaitant jo savybių atkūrimą pasirinktoje ląstelių populiacijoje. Pateikiama informacija, susijusi su geno kodo sekos šaltiniu, konstrukcija, apibūdinimu ir verifikacija, įskaitant jo vientisumą ir stabilumą. Be terapinio geno, pateikiama visa kitų genų seka, reguliavimo elementai ir vektoriaus pagrindas.
- b) Pateikiama informacija, apibūdinanti vektorių, naudojamą genui perkelti. Vektorius apibūdinamas fizikiniu ir cheminiu ir (arba) biologiniu (imunologiniu) požiūriais.

Vaistams, kuriems gaminti naudojami mikroorganizmai, pavyzdžiui, bakterijos arba virusai, palengvinantys genų perkėlimą (biologinis genų perkėlimas), pateikiami duomenys apie pradinio kamieno patogenezę ir specifinių audinių ir ląstelių rūšių tropizmą, taip pat ląstelių sąveikos cikliškumą.

Pateikiami duomenys apie vaistų, kuriems gaminti naudojamos nebiologinės priemonės, palengvinančios genų perkėlimą, atskirų sudedamųjų dalių ir jų derinių fizikines ir chemines savybes.

- c) Ląstelių bankų arba sėklų fondo kūrimo ir apibūdinimo principai taikomi ir genų terapijos vaistams.
- d) Pateikiamas ląstelių, kuriose yra įkurdintas rekombinacinis vektorius, šaltinis.

Dokumentuose pateikiamos žmogiškojo šaltinio charakteristikos, t. y. amžius, lytis, mikrobiologinių ir virusinių tyrimų rezultatai, pašalinimo kriterijai ir kilmės šalis.

Išsamioje informacijoje apie gyvūninės kilmės ląsteles nurodoma:

- Gyvūnų kilmė
- Gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra
- Transgeniniai gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų genų rūšis)
- Infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams
- Infekcinių medžiagų nustatymas
- Patalpos
- Pradinių ir žaliavinių vaistinių medžiagų kontrolė

Pateikiami dokumentai apie ląstelių paėmimo metodiką, įskaitant informaciją apie buvimo vietą, audinio rūšį, darbo procesą, transportavimą, sandėliavimą ir atsekamumą, taip pat kontrolę imant ląsteles.

- e) Būtinai pateikiami dokumentai, rodantys saugumo nuo virusų įvertinimą ir vaisto atsekamumą nuo donoro iki gatavo vaisto, t. y. turi būti išvengta replikacinio viruso patekimo į nereplikacinių virusinių vektorių koloniją.

2. SOMATINIŲ LĄSTELIŲ TERAPIJOS VAISTAI (ŽMONIŲ IR KSENOGENINIAI)

Šiame priede somatinių ląstelių terapijos vaistai – tai žmonėms skirtos autologinės (kilusios iš paties paciento), alogeninės (paimtos iš kitų žmonių) arba ksenogeninės (paimtos iš gyvūnų) somatinės gyvos ląstelės, kurias perdirbant jų biologinės charakteristikos yra iš esmės pakeičiamos, kad būtų galima metabolinėmis, farmakologinėmis ir imunologinėmis priemonėmis sukelti terapinį, diagnostinį arba apsauginį poveikį. Šis perdirbimas apima autologinių ląstelių populiacijų išplėtimą arba suaktyvinimą *ex vivo* (pvz., adoptyvinė imunoterapija), alogeninių ir ksenogeninių ląstelių naudojimą kartu su medicinos įtaisais *ex vivo* arba *in vivo* (pvz., mikrokapsulės, vidinių matricų laikikliai, biologiškai suardomi arba nesuardomi).

Specialieji 3 modulio reikalavimai, susiję su ląstelių terapijos vaistais

Somatinių ląstelių terapijos vaistai apima:

- manipuluotas ląsteles, kurios turi kiekybiškai arba kokybiškai pakeisti imunologines, metaboline arba kitas funkcines savybes,
- surūšiuotas, atrinktas ir manipuluotas ląsteles ir vėlesnį gamybos procesą gatavam vaistui sukurti,
- manipuluotas ir kombinuotas su neląsteliniais komponentais (pvz., biologinės arba inertinės matricos arba medicinos įtaisai) ir turinčias gatavo vaisto veikimo savybes ląsteles,
- autologinių ląstelių derivatus, sukurtus *in vitro* specialiomis auginimo sąlygomis,
- genetiškai modifikuotas arba kitaip manipuluotas, siekiant sukurti naujas homologines ir nehomologines funkcines savybes, ląsteles.

Visas gamybos procesas nuo ląstelių paėmimo iš paciento (autologinis būdas) iki pakartotinio sušvirkštimo pacientui laikomas viena intervencija.

Kaip ir kitų vaistų atveju, galima išskirti tris pagrindinius gamybos proceso elementus, t. y.:

- pradinės medžiagos: medžiagos, iš kurių gaminama veiklioji medžiaga, t. y. organai, audiniai, kūno skysčiai arba ląstelės,
- veiklioji medžiaga: manipuluotos ląstelės, ląstelių fragmentai, proliferuotos ląstelės ir ląstelės, naudojamos kartu su inertinėmis matricomis arba medicinos įtaisais,
- gatavas vaistas: veiklioji medžiaga, tiesiogiai paruošta naudoti medicinos tikslams ir tinkamai supakuota.

a) Bendra informacija apie veikliąją medžiagą (-as)

Ląstelių terapijos vaistų veikliąsias medžiagas sudaro ląstelės, kurios, apdorotos *in vitro*, įgauna kitų, nei pirminių fiziologinių arba biologinių ląstelių, profilaktinių, diagnostinių arba terapinių savybių.

Šiame skirsnyje aprašomos rūpimų ląstelių ir kultūrų rūšys. Dokumentuose pateikiama audinių, organų arba biologinių skysčių, iš kurių ląstelės yra išskirtos, kilmė, taip pat autologinė, alogeninė arba ksenogeninė donorystės rūšys ir jų geografinė kilmė. Pateikiama išsami informacija apie ląstelių paėmimą, atranką ir sandėliavimą iki jas apdirbant. Alogeninių ląstelių atveju turi būti atkreiptas ypatingas dėmesys pačiam pirmajam proceso etapui, per kurį atrenkami donoriai. Pateikiama informacija apie naudotą manipuliacijos rūšį ir ląstelių, kurios naudojamos kaip veiklioji medžiaga, fiziologines funkcijas.

b) Informacija, susijusi su veikliosios medžiagos (-ų) pradinėmis vaistinėmis medžiagomis

1. Žmogaus somatinės ląstelės

Žmogaus somatinių ląstelių terapijos vaistai yra pagaminti iš apibrėžto skaičiaus (fondo) gyvybingų ląstelių, kurios gamybos proceso metu yra išskiriamos iš žmogaus organų arba audinių arba paimamos iš gerai organizuoto ląstelių banko, kurio ląstelių fondas priklauso nuo jų giminingumo linijos nenutrūkstamumo. Šiame skyriuje veiklioji medžiaga – tai pirminių žmogaus ląstelių fondas, o gatavas vaistas – tai pirminių žmogaus ląstelių fondas, parengtas naudoti numatytu medicininio būdu.

Dokumentuose pateikiama išsami informacija apie pradines vaistines medžiagas ir kiekvieną gamybos proceso etapą, taip pat apie apsaugos nuo virusų priemonės.

1) Žmogiškos kilmės organai, audiniai, kūno skysčiai ir ląstelės

Dokumentuose pateikiamos žmogiško šaltinio charakteristikos, t. y. amžius, lytis, mikrobiologinių ir virusinių tyrimų rezultatai, pašalinimo kriterijai ir kilmės šalis.

Pateikiami dokumentai apie ląstelių atrinkimą, įskaitant informaciją apie buvimo vietą, rūšį, darbo procesą, fondo sudarymą, transportavimą, sandėliavimą ir atsekamumą, taip pat ląstelių atrinkimo kontrolę.

2) Ląstelių banko sistema

Ląstelių banko sistemos paruošimo ir kokybės kontrolei taikomi I dalyje aprašyti reikalavimai. Tai visų pirma pasakytina apie alogenes ir ksenogenines ląsteles.

3) Papildomos medžiagos arba papildomi medicinos įtaisai

Pateikiama informacija apie bet kokių žaliavinių medžiagų (pvz., citokinetinių, augimo faktorių, kultūrų terpių) naudojimą arba apie galimus papildomus produktus ir medicinos įtaisus, pvz., ląstelių rūšiavimo įtaisus, biologiškai suderinamus polimerus, matricas, skaidulas, lašelius, apibūdinant jų biologinį suderinamumą, naudingumą, taip pat užteršimo infekcinėmis medžiagomis riziką.

2. Gyvūnų somatinės ląstelės (ksenogeninės)

Išsamioje informacijoje apie gyvūninės kilmės somatines ląsteles nurodoma:

— Gyvūnų kilmė

— Gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra

— Genetiškai modifikuoti gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų arba pašalintų (išmuštų) genų rūšis)

— Infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams

— Infekcinių medžiagų nustatymas, įskaitant vertikaliai perduodamus mikroorganizmus (taip pat endogeninius retro virusus)

— Patalpos

— Ląstelių banko sistema

— Pradinių ir žaliavinių vaistinių medžiagų kontrolė.

a) Informacija apie veikliosios medžiagos (-ų) ir gatavo produkto gamybos procesą

Dokumentuose pateikiami duomenys apie įvairius gamybos proceso etapus, pavyzdžiui, organų (audinių) disociaciją, reikiamų ląstelių populiacijų parinkimą, *in vitro* ląstelių kultūras, ląstelių transformaciją tiek fizikinėmis ir cheminėmis medžiagomis, tiek ir genų perkėlimu.

b) Veikliosios medžiagos (-ų) medžiagų apibūdinimas

Pateikiama visa svarbi informacija, apibūdinanti dominančių ląstelių populiacijų tapatumą (organizmų, iš kurių jos paimtos, rūšis, citogenetines sąsajas, morfologinę analizę), grynumą (atsitiktines mikrobu ir yrančių ląstelių medžiagas), stiprumą (apibrėžtą biologinį aktyvumą) ir tinkamumą (kariologiniai ir tumorigeniškumo bandymai) jas naudoti numatytu medicininiu būdu.

c) Farmakologinis gatavo vaisto tobulinimas

Pateikiama informacija ne tik apie naudojamus specifinius medikamentų įvedimo būdus (intraveninė infuzija, vietinė injekcija, transplantacinė chirurgija), bet ir apie galimus papildomus medicinos įtaisus (biologiškai suderinamus polimerus, matricas, skaidulas, lašelius), apibūdinant jų biologinį suderinamumą ir patvarumą.

d) Atsekamumas

Pateikiamas smulkus žemėlapis, užtikrinantis medžiagų atsekamumą nuo donoro iki gatavo vaisto.

3. 4 IR 5 MODULIŲ SPECIALIEJI REIKALAVIMAI GENŲ TERAPIJOS IR SOMATINIŲ LĄSTELIŲ TERAPIJOS (ŽMOGAUS IR KSENOGENINIŲ) VAISTAMS

3.1. 4 modulis

Įprastiniai reikalavimai, nustatyti 4 modulyje neklinikiniams vaistų bandymams, ne visuomet tinka genų ir somatinių ląstelių terapijos vaistams dėl unikalių ir įvairių struktūrinių ir biologinių vertinamų vaistų savybių, ypatingą rūšių specifiką, objektų specifiką, imunologinius barjerus ir pleotropines reakcijas.

2 modulyje turi būti tinkamai pagrįsta neklinikinė plėtra ir kriterijai, pagal kuriuos pasirenkamos atitinkamos rūšys ir modeliai.

Gali prireikti identifikuoti arba sukurti naujus gyvūnų modelius, kad būtų galima padėti ekstrapoliuoti specifinius duomenis apie vaistų funkcines ribas ir *in vivo* vyksmų toksinį poveikį žmonėms. koncepcijos veiksmingumui patvirtinti ir įrodyti šių gyvūnų modelių naudojimas moksliai pagrįstas.

3.2. 5 modulis

Naujų terapinių vaistų veiksmingumas turi būti įrodytas, kaip apibrėžta 5 modulyje. Deja, kai kurių vaistų ir terapinių indikacijų atveju įprastiniais klinikiniais tyrimais to padaryti gali nepavykti. Bet koks nukrypimas nuo esamų reikalavimų pagrindžiamas 2 modulyje.

Klinikinis naujų terapinių vaistų kūrimas turės keletą tam tikrų ypatybių, susijusių su veikliųjų medžiagų sudėtingumu ir nepastovumu. Prireiks papildomo dėmesio dėl ląstelių gyvybingumo, dauginimosi, migracijos ir diferenciacijos (terapija somatinėmis ląstelėmis) ypatumų, specialių klinikinį vaistų naudojimo sąlygų arba specialių poveikio būdų naudojant genų ekspresiją (terapija somatiniais genais).

Paraiškoje leidimui prekiauti naujais terapiniais vaistais atkreipiamas dėmesys į tam tikrą su šiais vaistais susijusią riziką, kylančią dėl galimo jų užteršimo infekcinėmis medžiagomis. Reikia skirti ypatingą dėmesį tiek ankstyviesiems kūrimo etapams, įskaitant donorų pasirinkimą ląstelių terapinių vaistų gamybai, tiek ir terapinei intervencijai kaip visumai, įskaitant tinkamą vaisto paruošimą ir įvedimą.

Be to, siekiant išvengti infekcinių medžiagų pernešimo ir sumažinti visuomenės sveikatai kylančią riziką, paraiškos 5 modulyje turėtų būti pateikti atitinkami duomenys apie gyvū ląstelių recipiente veiklos ir vystymosi tyrimo ir kontrolės priemones.

3.2.1. Farmakologiniai ir veiksmingumo tyrimai su žmonėmis

Farmakologiniai tyrimai su žmonėmis turėtų pateikti informaciją apie būsimus veikimo būdus, laukiamą veiksmingumą, pagrįstą nustatytomis ribomis, biologiniu pasiskirstymu, tinkama doze, įvedimo tvarkaraščiu ir būdais arba norimo taikymo būdo veiksmingumo tyrimais.

Įprastiniai farmakologinės kinetikos tyrimai kai kuriems terapiniams vaistams gali netikti. Kartais sveikų savanorių tyrimai nėra įmanomi, todėl klinikinių tyrimų metu sunku nustatyti tinkamą dozę ir kinetikos savybes. Svarbu *in vivo* tirti vaisto pasiskirstymą ir veikimą, įskaitant ląstelių proliferaciją ir ilgalaikį veikimą, taip pat genų produktų apimtį, pasiskirstymą ir pageidaujamų genų ekspresijos trukmę. Ląstelių produktui arba ląstelėms su pageidaujamu specialiu genu susekti žmogaus organizme ir perkeltų ląstelių funkcijoms kontroliuoti naudojami ir, jei reikia, sukuriama atitinkami bandymų metodai.

Naujų terapinių vaistų veiksmingumo ir saugumo įvertinimas turi apimti išsamų terapinių procedūrų kaip visumos, įskaitant įvedimo būdus (pvz., ląstelių *ex vivo* transfekciją, *in vitro* manipuliaciją arba intervencinės metodikos naudojimą) apibūdinimą ir visų galimų susijusių režimų tyrimus (įskaitant imunosupresinį, antivirusinį, citotoksinį gydymą).

Visa procedūra turi būti išbandyta atliekant klinikinius tyrimus ir apibūdinta informacijoje apie vaistą.

3.2.2. Saugumas

Atsižvelgiama į saugumo klausimus, susijusius su imuninėmis reakcijomis į vaistą arba į sukurtą baltymą, imunine atmetimo reakcija, imuniteto slopinimas ir imunoizoliacinių įtaisų gedimais.

Tam tikruose naujuose genų terapijos ir somatinių ląstelių terapijos vaistuose (pvz., ksenogeninė ląstelių terapija ir tam tikri perkeltų genų produktai) gali būti replikacinių dalelių ir (arba) infekcinių medžiagų. Iki ir (arba) laikotarpio po patvirtinimo gali tekti kontroliuoti pacientus dėl galimų infekcijų vystymosi ir (arba) jų patologinių pasekmių; tokia priežiūra gali būti taikoma ir dažnai bendraujantiems su pacientu žmonėms, įskaitant sveikatos apsaugos darbuotojus.

Naudojant tam tikrus somatinių ląstelių terapijos medicinos ir perkeliamų genų vaistus neįmanoma visiškai išvengti užteršimo užkrečiamomis medžiagomis. Riziką galima sumažinti laikantis 3 modulyje išvardytų nurodymų.

Įtrauktos į gamybos procesą priemonės turi būti papildytos atitinkamais bandymų metodais, kokybės kontrolės procesais ir atitinkamais priežiūros išplėtimo metodais 5 modulyje nustatyta tvarka.

Tam tikrų somatinių ląstelių terapijos vaistų naudojimas gali būti laikinai arba nuolatos apribotas ir leidžiamas tik įstaigose, turinčiose dokumentais patvirtintą įvertinimą ir infrastruktūrą, garantuojančią pacientų saugumą užtikrinančių instrukcijų laikymąsi. Panašus požiūris tikslingas ir naudojant tam tikrus genų terapijos vaistus, kai yra didelė užsikrėtimo infekcinių medžiagų replikacinėmis dalelėmis rizika.

Jei reikia, turi būti apsvaistytas ir į dokumentus įtrauktas su vėlyvu komplikacijų vystymusi susijusio ilgalaikio monitoringo klausimas.

Jei reikia, pareiškėjas turi pateikti išsamų rizikų kontrolės planą, apimančią klinikinius ir laboratorinius paciento duomenis, gautus epidemiologinius duomenis ir, jei reikia, duomenis iš archyvų apie donoro ir recipientų audinių mėginius. Tokia sistema reikalinga, kad būtų užtikrintas vaisto atsekamumas ir greita terapinė pagalba atsiradus įtartinoms neigiamoms pasekmėms.

4. SPECIALIOSIOS NUOSTATOS KSENOTRANSPLANTACINIAMS VAISTAMS

Šiame priede ksenotransplantacija – tai bet kokia procedūra, kurios metu į žmogų recipientą atliekama tiek gyvų ląstelių arba organų, paimtų iš gyvūnų, tiek ir žmogaus kūno skysčių, ląstelių, audinių arba organų, kurie *ex vivo* lietėsi su gyvomis nepriklausančiomis žmonėms gyvūnų ląstelėmis, audiniais arba organais, transplantacija, implantacija arba infuzija.

Ypatingas dėmesys skiriamas pradinėms vaistinėms medžiagoms

Todėl, remiantis specialiaisiais reikalavimais, pateikiamoje išsamioje informacijoje nurodoma:

- Gyvūnų kilmė
- Gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra
- Genetiškai modifikuoti gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų arba pašalintų (išmuštų) genų rūšis)
- Infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams
- Infekcinių medžiagų nustatymas
- Patalpos
- Pradinių ir žaliavinių medžiagų kontrolė
- Atsekamumas.

(¹) Tarptautinė techninių reikalavimų žmonėms skirtų vaistų registracijai derinimo konferencija.

(²) OL L 193, 1991 7 17, p. 30.

(³) OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

(⁴) OL L 15, 1987 1 17, p. 29.

(⁵) OL L 145, 1988 6 11, p. 35.

(⁶) OL L 159, 2003 6 27, p. 1.

(⁷) OL L 159, 2003 6 27, p. 24.

(⁸) OL L 106, 2001 4 17, p. 1.

(⁹) OL L 11, 1978 1 14, p. 18.

(¹⁰) OL L 237, 1994 9 10, p. 13.

(¹¹) OL L 313, 2000 12 13, p. 22.

(¹²) OL L 55, 1995 3 11, p. 15.

(¹³) OL L 214, 1993 8 24, p. 1.“
