

32003L0063

L 159/46

EIROPAS SAVIENĪBAS OFICIĀLAIS VĒSTNESIS

27.6.2003.

KOMISIJAS DIREKTĪVA 2003/63/EK**(2003. gada 25. jūnijs),****ar kuru groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm****(Dokuments attiecas uz EEZ)**

EIROPAS KOPIENU KOMISIJA,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/83/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm ⁽¹⁾, kurā jaunākie grozījumi izdarīti ar Direktīvu 2002/98/EK ⁽²⁾, un jo īpaši tās 120. pantu,

tā kā:

- (1) Visām cilvēkiem paredzētām zālēm, ko paredzēts laist Eiropas Kopienas tirgū, vajadzīga kompetentas iestādes izdota tirdzniecības atļauja. Lai saņemtu tirdzniecības atļauju, jāiesniedz pieteikuma dokumentācija, arī dati un dokumenti par rezultātiem, kas gūti šo zāļu testos un izpētē.
- (2) Jāpielāgo sīki izstrādātās zinātniskās un tehniskās prasības, kas ietvertas Direktīvas 2001/83/EK I pielikumā, lai ņemtu vērā zinātnes un tehnikas attīstību, un jo īpaši daudzas jaunās prasības jaunākajos tiesību aktos. Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas izskats un saturs jāuzlabo, lai veicinātu to dokumentācijas daļu novērtēšanu un labāku izmantošanu, kuras attiecas uz vairākām zālēm.
- (3) Starptautiskajā saskaņošanas konferencē (SSK) 2000. gadā tika panākta vienošanās paredzēt vienotu kopējā tehniskā dokumenta formu un terminoloģiju, tādējādi nodrošinot cilvēkiem paredzēto zāļu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas vienveidīgu izkārtojumu un noformējumu. Tādēļ, lai nekavējoties ieviestu kopējo tehnisko dokumentu, jāisteno standartizētas tirdzniecības atļaujas dokumentācijas prasības.

- (4) Standartizētajām tirdzniecības atļaujas dokumentācijas prasībām (vienotā forma) jābūt piemērojamām visu veidu cilvēkiem paredzētajām zālēm neatkarīgi no tirdzniecības atļaujas piešķiršanas procedūras. Tomēr dažām zālēm ir tādas īpašības, ka visas prasības nav izpildāmas. Šādās īpašās situācijās jāparedz vienkāršota dokumentācijas iesniegšana.

- (5) Bioloģiskas izcelsmes zāļu drošība ir atkarīga no to izejmateriālu stingras kontroles. Asins donoru piemērotības un no nodotās asins plazmas atvasināto zāļu izejmateriālu pārbaudes prasības ir noteiktas Direktīvā 2002/98/EK, ar kuru nosaka kvalitātes un drošības standartus attiecībā uz cilvēka asins un asins komponentu savākšanu, testēšanu, apstrādi, uzglabāšanu un izplatīšanu, kā arī groza Direktīvu 2001/83/EK. Direktīvas 2001/83/EK 109. pants ir grozīts. No plazmas atvasinātas zāles pašas par sevi ir bioloģiskas izcelsmes zāles, kuru ražošana pamatā ir rūpīga cilvēka plazmas kā izejmateriāla apstrāde. Ņemot vērā faktu, ka vieni un tie paši plazmas materiāli parasti tiek izmantoti vairākām zālēm un tādējādi būtiska tirdzniecības atļaujas dokumentācijas daļa var būt kopēja ar daudzu citu pilnīgi atšķirīgu no plazmas iegūtu zāļu dokumentāciju, ir lietderīgi izveidot jaunu sistēmu, kuras mērķis ir vienkāršot procedūras gan no cilvēka plazmas iegūtu zāļu apstiprināšanai, gan turpmākām izmaiņām. Tādēļ jāievieš plazmas pamatlīnijas (PPL) koncepcija, jo īpaši tādēļ, lai varētu kopā izmantot valsts pieredzi un vienotu novērtēšanas procedūru, to saskaņojot ar EMEA. PPL jābūt atsevišķam dokumentam, kas neietilpst tirdzniecības atļaujas dokumentācijā un ar ko varētu saskaņoti pārbaudīt attiecīgo informāciju par izejmateriālu, kuru izmanto no plazmas iegūto zāļu ražošanā. PPL sistēmā vajadzīgs divu posmu novērtējums: pirmkārt, Kopienas līmenī veiktais PPL novērtējums, kura rezultāts, t. i., sertifikāts par katras PPL atbilstību Kopienas tiesību aktiem, katrai valsts kompetentajai iestādei jāņem vērā, lai nenotiktu atkārtota papildu novērtēšana; otrkārt, gatavo, no plazmas iegūto zāļu novērtējums, kurā ietverta mainītā PPL daļa (abas satura būtiskās daļas, plazmas izcelsme, kā arī plazmas

⁽¹⁾ OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.⁽²⁾ OV L 33, 8.2.2003., 30. lpp.

kvalitāte un drošība). Šim jāpaliek tās kompetentās iestādes uzdevumam, kura piešķirusi no plazmas iegūto zāļu tirdzniecības atļauju.

- (6) Cilvēkiem paredzētām vakcīnām viens un tas pats antigēns var būt kopīgs vairākām zālēm (vakcīnām) un visas šā konkrētā antigēna izmaiņas tādēļ var ietekmēt vairākas vakcīnas, kas atļautas saskaņā ar atšķirīgām procedūrām. Lai vienkāršotu šādu vakcīnu novērtēšanas procedūras, ko ievēro, gan piešķirot pirmo tirdzniecības atļauju, gan izdarot turpmākas izmaiņas kombinēto vakcīnu atsevišķu antigēnu ražošanas procesā un testēšanā, jāievieš jauna sistēma, kuras pamatā ir vakcīnas antigēnu pamatlīnijas (VAPL) koncepcija. Tādējādi VAPL varēs apkopot valsts mērogā iegūtās zināšanas un, EMEA koordinējot darbu, iegūt vienotu attiecīgā vakcīnas antigēna novērtējumu. Šai VAPL jābūt atsevišķai tirdzniecības atļaujas dokumentācijas daļai un jāsniedz visa attiecīgā informācija par viena konkrētā antigēna bioloģiskajām un ķīmiskajām īpašībām, kas ir viena no aktīvajām vielām vienā vai vairākās kombinētajās vakcīnās.

- (7) VAPL sistēmā vajadzīgs divu posmu novērtējums: pirmkārt, Kopienas līmenī veiktais VAPL novērtējums, kura rezultāts, t. i., sertifikāts, kas apliecina katras VAPL atbilstību Kopienas tiesību aktiem, katrai valsts kompetentajai iestādei jāņem vērā, lai nenotiktu atkārtota papildu novērtēšana; otrkārt, gatavo zāļu (kombinēto vakcīnu), kas satur modificēto antigēnu, novērtējums, kas ir tās kompetentās iestādes uzdevums, kura piešķirusi kombinētās vakcīnas tirdzniecības atļauju.

- (8) Augu izcelsmes zāles būtiski atšķiras no parastajām zālēm, ciktāl tās būtībā tiek saistītas ar konkrēto priekšstatu par augu izcelsmes vielām un augu izcelsmes preparātiem. Tādēļ jānosaka konkrētas prasības šiem produktiem, konkrēti, tirdzniecības atļaujas standartizētas prasības.

- (9) Lai varētu ārstēt dažādus iegūtus un iedzimtus patoloģiskus cilvēka funkciju traucējumus, vajadzīgas jaunas konceptuālas uz biotehnoloģijas paņēmieni attīstību balstītas pieejas. Šie paņēmieni ietver uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu izmantošanu, kuras pamatā ir procesi, kur kā aktīvo vielu

izmanto galvenokārt dažādas gēnu pārneses ceļā radītas biomolekulas (gēnu terapijas zāles) un šūnas, ar kurām izdarītas manipulācijas vai kuras ir apstrādātas (šūnu terapijas zāles).

- (10) Ciktāl šīs zāles veic savu pamatfunkciju, metaboliski, fizioloģiski un imunoloģiski atjaunojot, koriģējot vai pārveidojot cilvēku fizioloģiskās funkcijas, šie jaunie komplīcēti ārstnieciskie produkti ir jauna bioloģiskas izcelsmes zāļu kategorija Direktīvas 2001/83/EK 1. un 2. panta nozīmē. Uz šīm zālēm jau attiecināmie vispārīgie principi jāprecizē zinātniskā un tehniskā ziņā, kā arī jānosaka konkrētas prasības, konkrēti tirdzniecības atļaujas standartizētās prasības.

- (11) Attiecīgi jāgroza Direktīva 2001/83/EK.

- (12) Šajā direktīvā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Cilvēkiem paredzētu zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIEŅĒMUSI ŠO DIREKTĪVU.

1. pants

Direktīvu 2001/83/EK groza šādi:

- a) direktīvas 22. panta otrajā daļā vārdus “4. daļas G punktā” aizstāj ar

“II daļas 6. punktā”;

- b) direktīvas I pielikumu aizstāj ar tekstu šīs direktīvas pielikumā.

2. pants

Dalībvalstīs stājas spēkā normatīvie un administratīvie akti, kas vajadzīgi, lai vēlākais 2003. gada 31. oktobrī izpildītu šīs direktīvas prasības. Dalībvalstis par to tūlīt informē Komisiju.

Kad dalībvalstis pieņem minētos noteikumus, tajos ietver atsauci uz šo direktīvu vai šādu atsauci pievieno to oficiālai publikācijai. Dalībvalstis nosaka, kā izdarāmas šādas atsauces.

Šo direktīvu piemēro no 2003. gada 1. jūlija.

3. pants

Šī direktīva stājas spēkā trešajā dienā pēc publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Briselē, 2003. gada 25. jūnijā

4. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Komisijas vārdā —

Komisijas loceklis

Erkki LIIKANEN

PIELIKUMS

Direktīvas 2001/83/EK I pielikumu aizstāj ar šādu pielikumu:

"I PIELIKUMS

**ANALĪZES, FARMAKOTOKSIKOĻĢIJAS UN KLĪNISKIE STANDARTI UN PROTOKOLI ATTIECĪBĀ
UZ ZĀĻU TESTĒŠANU**

SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads un vispārīgie principi	259
I daļa: Standartizētas tirdzniecības atļaujas dokumentācijas prasības	260
1. 1. modulis: Administratīva informācija	260
1.1. Satura rādītājs	260
1.2. Pieteikuma veidlapa	260
1.3. Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija	261
1.3.1. Zāļu apraksts	261
1.3.2. Marķējums un lietošanas instrukcija	261
1.3.3. Maketi un paraugi	261
1.3.4. Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti	261
1.4. Informācija par ekspertiem	261
1.5. Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem	262
1.6. Vides riska novērtējums	262
2. 2. modulis: Kopsavilkumi	262
2.1. Kopējais satura rādītājs	263
2.2. Ievads	263
2.3. Vispārējais kvalitātes kopsavilkums	263
2.4. Pirmsklīniskās izpētes pārskats	263
2.5. Klīniskās izpētes pārskats	263
2.6. Pirmsklīniskās izpētes kopsavilkums	264
2.7. Klīniskās izpētes kopsavilkums	264
3. 3. modulis: Ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā informācija par zālēm, kas satur ķīmiski un/vai bioloģiski aktīvas vielas	264
3.1. Forma un noformējums	264
3.2. Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības.....	267
3.2.1. Aktīvā(-ās) viela(-as)	268

3.2.1.1.	Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām	268
3.2.1.2.	Aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanas process	269
3.2.1.3.	Aktīvās(-o) vielas(-u) raksturojums	270
3.2.1.4.	Aktīvās(-o) vielas(-u) kontrole	270
3.2.1.5.	References standarti vai materiāli	270
3.2.1.6.	Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma	270
3.2.1.7.	Aktīvās(-o) vielas(-u) stabilitāte	270
3.2.2.	Gatavās zāles	270
3.2.2.1.	Gatavo zāļu apraksts un sastāvs	270
3.2.2.2.	Farmaceutiskā izstrāde	271
3.2.2.3.	Gatavo zāļu ražošanas process	272
3.2.2.4.	Palīgvielu pārbaude	273
3.2.2.5.	Gatavo zāļu pārbaude	273
3.2.2.6.	References standarti vai materiāli	274
3.2.2.7.	Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma	274
3.2.2.8.	Gatavo zāļu stabilitāte	274
4.	4. modulis: Ziņojumi par pirmsklīnisko izpēti	274
4.1.	Forma un noformējums	274
4.2.	Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības.....	275
4.2.1.	Farmakoloģija	276
4.2.2.	Farmakokinētika	276
4.2.3.	Toksikoloģija	277
5.	5. modulis: Ziņojumi par klīnisko izpēti	278
5.1.	Forma un noformējums	278
5.2.	Saturs. Pamatprincipi un pamatprasības.....	279
5.2.1.	Ziņojumi par biofarmaceutiskajiem pētījumiem.....	281
5.2.2.	Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kuros izmanto cilvēka biomateriālus	282
5.2.3.	Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem	282
5.2.4.	Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem	282
5.2.5.	Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem	283
5.2.5.1.	Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums ...	283
5.2.5.2.	Ziņojumi par tādu nekontrolētas klīniskās izpētes datu analīzi, kuri atteicās uz vairāk nekā vienu pētījumu un citi ziņojumi par klīnisko izpēti.....	283
5.2.6.	Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū	283
5.2.7.	Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti	283

II. daļa: Īpašas tirdzniecības atļaujas dokumentācija un prasības	284
1. Plaša lietošana medicīnā	284
2. Ļoti līdzīgas zāles	285
3. Īpašos gadījumos vajadzīgie papildu dati	285
4. Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles	285
5. Zāles ar nemainīgu sastāvu	286
6. Dokumentācija pieteikumiem ārkārtas apstākļos	286
7. Jauktie tirdzniecības atļaujas apstākļos	286
III. daļa: Specifiskas zāles	287
1. Bioloģiskas izcelsmes zāles	287
1.1. No plazmas iegūtās zāles	287
1.2. Vakcīnas	289
2. Radiofarmaceitiskie produkti un prekursori	290
2.1. Radiofarmaceitiskie produkti	290
2.2. Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai	291
3. Homeopātiskās zāles	292
4. Augu izcelsmes zāles	293
5. Zāles reti sastopamu slimību ārstēšanai	294
IV. daļa: Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāles	295
1. Gēnu (cilvēka un ksenogēnu) terapijas zāles	295
1.1. Gēnu terapijas zāļu dažādība	295
1.2. Īpašas prasības attiecībā uz 3. moduli	296
2. Somatisko šūnu (cilvēka un ksenogēnu) terapijas zāles	297
3. Īpašas prasības gēnu terapijas un šūnu terapijas (cilvēka un ksenogēnu) zālēm saistībā ar 4. un 5. moduli	299
3.1. 4. modulis	299
3.2. 5. modulis	299
3.2.1. Farmakoloģijas un iedarbīguma pētījumi ar cilvēkiem	300
3.2.2. Drošība	300
4. Īpašas prasības ksenotransplantācijas zālēm	301

Ievads un vispārīgie principi

- 1) Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, ievērojot 8. pantu un 10. panta 1. punktu, iesniedz saskaņā ar šajā pielikumā noteiktajām prasībām un ņemot vērā metodiskos norādījumus, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 2. sējuma B daļā "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem, cilvēkiem paredzētas zāles, dokumentācijas saturs un noformēšana, kopējs tehniskais dokuments (KTD)".
- 2) Datus un dokumentus iesniedz piecos moduļos. 1. moduļi ietver Eiropas Kopienas specifiskos administratīvos datus; 2. moduļi ietver kvalitātes, pirmsklīniskās izpētes un klīniskās izpētes kopsavilkumu; 3. moduļi ietver ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko informāciju; 4. moduļi ietver ziņojumus par pirmsklīnisko izpēti un 5. moduļi – ziņojumus par klīnisko izpēti. Šeit ir noteikta vienota forma visiem SSK (*) reģioniem (Eiropas Kopiena, Amerikas Savienotās Valstis, Japāna). Šos piecus moduļus iesniedz, stingri ievērojot formu, saturu un numurēšanas sistēmu, kas sīki izklāstīti 2. sējuma B daļā iepriekšminētajā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem.
- 3) Eiropas Kopienas KTD noformējums ir attiecināms uz visu veidu tirdzniecības atļaujas pieteikumiem neatkarīgi no piemērojamās procedūras (t. i., centralizētā, savstarpējas atzišanas vai valsts) un no tā, vai tie ir pilnīgi vai saīsināti pieteikumi. Tas attiecināms arī uz visu veidu produktiem, tostarp jaunām ķīmiskām vielām, radiofarmaceitiskiem produktiem, no plazmas iegūtām zālēm, vakcīnām, augu izcelsmes zālēm utt.
- 4) Komplektējot tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, pieteikuma iesniedzēji ņem vērā arī zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētu zāļu kvalitāti, drošību un iedarbīgumu, kā to pieņēmusi Patentēto zāļu komiteja (CPMP) un publicējusi Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūra (EMA), kā arī pārējās Kopienas farmaceitiskās pamatnostādnes, ko Komisija publicējusi dažādos "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" sējumos.
- 5) Uz dokumentācijas kvalitātes daļu (ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko) attiecināmas visas Eiropas Farmakoceļas monogrāfijas, tostarp vispārīgās monogrāfijas, un vispārīgās sadaļas.
- 6) Ražošanas process atbilst prasībām Komisijas Direktīvā 91/356/EEK, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto zāļu ražošanas prakses principus un pamatnostādnes (?), kā arī labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādņēm, ko publicējusi Komisija "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 4. sējumā.
- 7) Pieteikumā iekļauj visu informāciju, kas attiecas uz konkrēto zāļu novērtēšanu, neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Jo īpaši sniedz visu attiecīgo informāciju par šo zāļu nepabeigtiem vai pārtrauktiem farmakotoksikoloģiskiem vai klīniskiem testiem vai izpēti un/vai pabeigtu izpēti par terapeitiskajām indikācijām, uz kurām neattiecas pieteikums.
- 8) Eiropas Kopienā veiktajai klīniskajai izpētei jāatbilst prasībām, kas noteiktas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm (?). Lai, izskatot pieteikumu, ņemtu vērā klīnisko izpēti, kas veikta ārpus Eiropas Kopienas zālēm, kuras paredzēts izmantot Eiropas Kopienā, to plāno, veic un par to ziņo atbilstoši labas klīniskās prakses un ētikas principiem, pamatojoties uz principiem, kas ir līdzvērtīgi Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem. Tos veic saskaņā ar ētiskajiem principiem, kas ir noteikti, piemēram, Helsinku Deklarācijā.

- 9) Pirmsklīniskos (farmakotoksikoloģiskos) pētījumus veic saskaņā ar labas laboratorijas prakses noteikumiem, kas noteikti Padomes Direktīvā 87/18/EEK par normatīvo un administratīvo aktu saskaņošanu attiecībā uz labas laboratorijas prakses piemērošanas principiem un pārbaudēm saistībā ar to piemērošanu ķīmisko vielu testos ⁽⁴⁾ un Padomes Direktīvā 88/320/EEK par labas laboratoriju prakses (LLP) pārbaudi un apstiprināšanu ⁽⁵⁾.
- 10) Dalībvalstis nodrošina, lai visus pētījumus ar dzīvniekiem veiktu saskaņā ar Padomes Direktīvu 86/609/EEK (1986. gada 24. novembris) par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz to dzīvnieku aizsardzību, kurus izmanto izmēģinājumiem un citiem zinātniskiem mērķiem.
- 11) Lai pārbaudītu ieguvumu un riska novērtējumu, visu jauno informāciju, kas nav sākotnējā pieteikumā, kā arī visu farmakoloģiskās uzraudzības informāciju iesniedz kompetentajai iestādei. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas visas izmaiņas dokumentācijas datos iesniedz kompetentajām iestādēm saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 1084/2003 ⁽⁶⁾ un (EK) Nr. 1085/2003 ⁽⁷⁾ prasībām vai, attiecīgā gadījumā, saskaņā ar valsts noteikumiem, kā arī ar prasībām, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 9. sējumā.

Šo pielikumu sadala četrās dažādās daļās:

- I daļā aprakstītas pieteikuma formas, zāļu apraksta, marķējuma, lietošanas instrukcijas un noformējuma prasības standarta pieteikumiem (1. līdz 5. modulis).
- II daļā noteiktas atkāpes "Īpašiem pieteikumiem", t. i., medicīnā plaši lietotām zālēm, ļoti līdzīgām zālēm, zālēm ar nemainīgu saturu, līdzīgām bioloģiskas izcelsmes zālēm, ārkārtas apstākļiem un jaukta tipa pieteikumiem (daļēji bibliogrāfiski un daļēji pašu veikti pētījumi).
- III daļā noteiktas "Īpašas prasības pieteikumiem" par bioloģiskas izcelsmes zālēm (plazmas pamatlieta; vakcīnas antigēnu pamatlieta), radiofarmaceitiskiem produktiem, homeopātiskām zālēm, augu izcelsmes zālēm un zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai.
- IV daļa attiecas uz "Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zālēm" – un tajā noteiktas īpašas prasības par gēnu terapijas zālēm (izmantojot cilvēku autologu vai alogēnu sistēmu vai ksenogēnu sistēmu) – un gan cilvēka, gan dzīvnieku izcelsmes šūnu terapijas zālēm, kā arī ksenogēnu transplantācijas zālēm.

I DAĻA

STANDARTIZĒTAS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJAS PRASĪBAS

1. 1. MODULIS. ADMINISTRATĪVA INFORMĀCIJA

1.1. Satura rādītājs

Sniedz visaptverošu iesniegtā tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 1. līdz 5. moduļa satura rādītāju.

1.2. Pieteikuma veidlapa

Zāles, uz kurām attiecas pieteikums, identificē, norādot nosaukumu un aktīvās(-o) vielas(-u) nosaukumu, kā arī zāļu formu, lietošanas veidu, stiprumu un galīgo noformējumu, arī iepakojumu.

Uzrāda pieteikuma iesniedzēja nosaukumu un adresi, ražotāju nosaukumus un adreses un objektus, kas iesaistīti dažādos ražošanas posmos, arī galaprodukta ražotāju un aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāju(-us), un attiecīgā gadījumā – ievēdēja nosaukumu un adresi.

Pieteikuma iesniedzējs norāda pieteikuma veidu, kā arī iesniegtos paraugus, ja tādi ir.

Administratīvo datu pielikumā iekļauj 40. pantā noteiktās ražošanas atļaujas kopijas un to valstu sarakstu, kuras piešķirušas atļauju, dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. pantu, un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums.

Kā norādīts pieteikuma veidlapā, pieteikuma iesniedzēji, *inter alia*, sniedz sīku informāciju par zālēm, uz kurām attiecas pieteikums, pieteikuma juridisko pamatu, paredzamo tirdzniecības atļaujas turētāju un ražotāju(-us), kā arī informāciju par to, kāds ir status zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, zinātnisku informāciju un pediatrijas attīstības programmu.

1.3. Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija

1.3.1. Zāļu apraksts

Pieteikuma iesniedzējs piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar 11. pantu.

1.3.2. Marķējums un lietošanas instrukcija

Sniedz piedāvāto marķējuma tekstu tiešajam un ārējam iepakojumam, kā arī lietošanas instrukcijai. Teksts ir saskaņā ar visiem obligātajiem punktiem, kas uzskaitīti V sadaļā par cilvēkiem paredzēto zāļu marķēšanu (63. pants) un par lietošanas instrukcijām (59. pants).

1.3.3. Maketi un paraugi

Pieteikuma iesniedzējs sniedz attiecīgo zāļu tiešā un ārējā iepakojuma, etiķešu un lietošanas instrukciju paraugus un/vai maketus.

1.3.4. Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti

Pieteikuma veidlapas administratīvo datu pielikumā attiecīgā gadījumā iekļauj dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. un 21. pantu, un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums, ja tādas ir.

1.4. Informācija par ekspertiem

Saskaņā ar 12. panta 2. punktu ekspertiem jāsniedz sīki izstrādāti novērojumu ziņojumi par dokumentiem un datiem, kuri veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un jo īpaši par 3., 4. un 5. moduli (attiecīgi ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija, pirmsklīniskās izpētes dokumentācija un klīniskās izpētes dokumentācija). Ekspertiem jāpievērš uzmanība kritiskajiem punktiem, kas saistīti ar zāļu kvalitāti un pētījumiem, kuri veikti ar dzīvniekiem un cilvēkiem, kā arī jānorāda visi novērtējumam svarīgie dati.

Šīs prasības izpilda, sniedzot vispārēju kvalitātes kopsavilkumu, pirmsklīniskās izpētes pārskatu (dati no pētījumiem, kas veikti ar dzīvniekiem) un klīniskās izpētes pārskatu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 2. modulim. Ekspertu parakstītu deklarāciju kopā ar īsu informāciju par viņu izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi sniedz 1. modulī. Ekspertiem vajadzīga piemērota tehniskā vai profesionālā kvalifikācija. Jāatspoguļo eksperta un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

1.5. Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem

Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem ir sniegtas šā pielikuma II daļā.

1.6. Vides riska novērtējums

Attiecīgā gadījumā tirdzniecības atļauju pieteikumos iekļauj riska novērtējuma pārskatu, kurā novērtēts iespējamais vides risks zāļu lietošanas un/vai apglabāšanas dēļ, un sniedz priekšlikumus attiecīga marķējuma noteikumiem. Jāpievērš uzmanība vides riskam, kas saistīts ar tādu zāļu izlaišanu vidē, kas satur ĢMO (ģenētiski modificētus organismus) tādā nozīmē, kāda noteikta 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/18/EK (2001. gada 12. marts) par ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē un Padomes Direktīvas 90/220/EEK atcelšanu (*), vai kas no tiem sastāv.

Informāciju, kas attiecas uz vides risku, pievieno 1. moduļa papildinājumā.

Informāciju sniedz saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK noteikumiem, ņemot vērā visas Komisijas publicētās metodiskas norādes saistībā ar minētās direktīvas īstenošanu.

Informācijā ietilpst:

- ievads;
- rakstveida piekrišanas vai piekrišanu kopijas par ĢMO apzinātu izplatīšanu vidē izpētes un attīstības nolūkā saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK B daļu;
- Direktīvas 2001/18/EK II līdz IV pielikumā noteiktā informācija, arī ĢMO atklāšanas un identificēšanas metodes un kods, un visa vides riska novērtēšanai svarīgā papildu informācija par ĢMO vai produktu;
- vides risku novērtējuma (VRN) ziņojums, kas sagatavots, pamatojoties uz Direktīvas 2001/18/EK III un IV pielikumā noteikto informāciju un saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK II pielikumu;
- ņemot vērā iepriekšminēto informāciju un VRN, slēdziens, kurā ieteikta atbilstoša riska pārvaldības stratēģija, kurā ietverts plāns attiecīgo ĢMO un produktu uzraudzībai pēc laišanas tirgū un norādīti visi īpašie dati, kuriem jābūt iekļautiem zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā;
- attiecīgi sabiedrības informēšanas pasākumi.

Ietver arī autora parakstu ar datumu, informāciju par autora izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi, un paziņojumu par autora attiecībām ar pieteikuma iesniedzēju.

2. 2. MODULIS: KOPSAVILKUMI

Šī moduļa mērķis ir apkopot ķīmiskos, farmaceitiskos un bioloģiskos datus, pirmsklīniskās izpētes datus un klīniskās izpētes datus, kas sniegti tirdzniecības atļaujas dokumentācijā 3., 4. un 5. modulī, kā arī sniegt šīs direktīvas 12. pantā aprakstītos ziņojumus/pārskatus.

Uzmanību pievērš kritiskajiem punktiem un analizē tos. Sniedz faktu kopsavilkumus, arī tabulas veidā. Ziņojumos sniedz savstarpējas norādes uz tabulām vai uz informāciju, kas ietverta 3. moduļa galvenajā dokumentācijā (ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija), 4. moduļa galvenajā dokumentācijā (pirmsklīniskās izpētes dokumentācija) un 5. moduļa galvenajā dokumentācijā (klīniskās izpētes dokumentācija).

Informāciju, kas ietverta 2. modulī, sniedz, ievērojot formu, saturu un numerācijas sistēmu, kas norādīta 2. sējumā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem. Pārskati un kopsavilkumi atbilst turpmāk norādītajiem pamatprincipiem un pamatprasībām.

2.1. **Kopējais satura rādītājs**

2. modulī iekļauj 2. līdz 5. modulī iesniegtās zinātniskās dokumentācijas satura rādītāju.

2.2. **Ievads**

Sniedz informācija par to zāļu farmakoloģisko klasi, darbības veidu un paredzēto klīnisko izmantošanu, kurām pieprasa tirdzniecības atļauju.

2.3. **Vispārējais kvalitātes kopsavilkums**

Vispārējā kvalitātes kopsavilkumā sniedz pārskatu par ķīmiskajiem, farmaceitiskajiem un bioloģiskajiem datiem.

Uzsver galvenos kritiskos parametrus un ar kvalitāti saistītos jautājumus, kā arī pamatojumu gadījumos, kad netiek ievērotas attiecīgās pamatnostādnes. Šajā dokumentā ievērota attiecīgo 3. modulī sniegto detalizēto datu joma un izklāsts.

2.4. **Pirmsklīniskās izpētes pārskats**

Nepieciešams integrēts un kritisks zāļu pirmsklīniskās izpētes ar dzīvniekiem/*in vitro* novērtējums. Iekļauj testēšanas stratēģijas un atkāpju no attiecīgajām pamatnostādnēm izklāstu un pamatojumu.

Izņemot bioloģiskas izcelsmes zālēm, iekļauj piemaisījumu un sadalīšanās produktu un to iespējamās farmakoloģiskās un toksikoloģiskās iedarbības novērtējumu. Jāizskata visas hilaritātes, ķīmiskās formas un piemaisījumu sastāva atšķirības starp pirmsklīniskajā izpētē izmantoto savienojumu un tirgū laižamajām zālēm.

Jānovērtē bioloģiskas izcelsmes zāļu pirmsklīniskajā izpētē un klīniskajā izpētē izmantotā materiāla un pārdodamo zāļu salīdzināmība.

Visas jaunās palīgvielas ir īpaši jānovērtē drošības ziņā.

Nosaka zāļu īpašības atbilstoši pirmsklīniskajai izpētei, kā arī izskata iegūtos datus par zāļu drošību paredzētajā klīniskajā izmantojumā cilvēkiem.

2.5. **Klīniskās izpētes pārskats**

Klīniskās izpētes pārskats paredzēts, lai sniegtu klīniskajā kopsavilkumā un 5. modulī iekļauto klīnisko datu kritisku analīzi. Paredz zāļu klīniskās izstrādes metodi, arī kritisku pētījuma plānu, un ar pētījumiem saistītos lēmumus un pētījumu veikšanu.

Sniedz īsu pārskatu par iegūtajiem klīniskajiem datiem, tostarp par būtiskiem ierobežojumiem, kā arī ieguvumu un risku novērtējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu secinājumiem. Vajadzīgs skaidrojums par to, kā iegūtie dati par iedarbīgumu un drošību pamato paredzēto devu un mērķindikācijas, kā arī novērtējums par to, kā zāļu apraksts un citi paņēmieni optimizēs ieguvumus un pārvaldīs riskus.

Izskata iedarbīguma un drošības jautājumus, kas radušies zāļu izstrādes laikā, kā arī neatrisinātos jautājumus.

2.6. Pirmsklīniskās izpētes kopsavilkums

Ar dzīvniekiem/*in vitro* veikto farmakoloģijas, farmakokinētikas un toksikoloģijas pētījumu rezultātus sniedz kā faktu rakstveida un tabulas veida kopsavilkumus, ko iesniedz šādā secībā:

- ievads,
- rakstveida kopsavilkums par farmakoloģiju,
- kopsavilkums par farmakoloģiju tabulas veidā,
- rakstveida kopsavilkums par farmakokinētiku,
- kopsavilkums par farmakokinētiku tabulas veidā,
- rakstveida kopsavilkums par toksikoloģiju,
- kopsavilkums par toksikoloģiju tabulas veidā.

2.7. Klīniskās izpētes kopsavilkums

Sniedz detalizētu faktu kopsavilkumu par zāļu klīnisko informāciju, kas iekļauta 5. modulī. Tajā iekļauj visu biofarmaceitisko pētījumu, klīniskās farmakoloģijas pētījumu un klīniskā iedarbīguma un drošības pētījumu rezultātus. Vajadzīgs atsevišķo pētījumu konspekts.

Apkopoto informāciju par klīnisko izpēti iesniedz šādā secībā:

- kopsavilkums par biofarmaceitiskajiem pētījumiem un saistītajām analīzes metodēm,
- klīnisko farmakoloģijas pētījumu kopsavilkums,
- kopsavilkums par klīnisko iedarbīgumu,
- kopsavilkums par klīnisko drošību,
- atsevišķo pētījumu konspekts.

3. 3. MODULIS: ĶĪMISKĀ, FARMACEITISKĀ UN BIOĻĢISKĀ INFORMĀCIJA PAR ZĀLĒM, KAS SATUR ĶĪMISKI UN/VAI BIOĻĢISKI AKTĪVAS VIELAS

3.1. Forma un noformējums

Vispārīgs 3. moduļa izklāsts ir šāds.

- Satura rādītājs
- Datu kopums
- *Aktīvā viela*

Vispārīga informācija

- Nomenklatūra
- Struktūra
- Vispārīgas īpašības

Ražošana

- Ražotājs(-i)
- Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts
- Izejvielu kontrole

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai novērtējums

— Ražošanas procesa uzlabošana

Raksturojums

— Struktūras un citu raksturīgo pazīmju izskaidrojums

— Piemaisījumi

Aktīvās vielas kontrole

— Specifikācija

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Specifikācijas pamatojums

References standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Gatavās zāles*

Zāļu apraksts un sastāvs

Farmaceitiskā izstrāde

— Zāļu sastāvdaļas

— Aktīvā viela

— Palīgvielas

— Zāles

— Preparāta izstrāde

— Devas palielināšana

— Fizikālķīmiskās un bioloģiskās īpašības

— Ražošanas procesa uzlabošana

— Iepakojuma noslēgšanas sistēma

— Mikrobioloģiskās īpašības

— Saderība

Ražošana

- Ražotājs(-i)
- Sērijas sastāvs
- Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts
- Kritisko posmu un starpposmu kontrole
- Procesa validācija un/vai novērtējums

Palīgvielu kontrole

- Specifikācijas
- Analītiskās procedūras
- Analītisko procedūru validācija
- Specifikāciju pamatojums
- Cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielas
- Jaunas palīgvielas

Gatavo zāļu kontrole

- Specifikācija(-as)
- Analītiskās procedūras
- Analītisko procedūru validācija
- Sēriju analīzes
- Piemaisījumu raksturojums
- Specifikācijas(-u) pamatojums

References standarti vai materiāli**Iepakojuma noslēgšanas sistēma****Stabilitāte**

- Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti
- Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības
- Dati par stabilitāti

— Papildinājumi

- Aprīkojums un iekārtas (tikai bioloģiskas izcelsmes zālēm)
- Iespējamā ierosinātāja drošības novērtējums
- Palīgvielas
- Eiropas Kopienas papildu informācija
- Zāļu procesa validācijas shēma
- Medicīnas ierīce
- Atbilstības

— Zāles, kuras satur vai kuru ražošanas procesā izmanto dzīvnieku un/vai cilvēka izcelsmes izejvielas (TSE procedūra)

— Literatūras atsauces

3.2. Saturs: pamatprincipi un pamatprasības

- 1) Sniedzamajos ķīmiskajos, farmaceitiskajos un bioloģiskajos datos iekļauj šādu attiecīgo informāciju par aktīvo(–ajām) vielu(–ām) un par gatavajām zālēm: izstrāde, ražošanas process, raksturojums un īpašības, kvalitātes kontroles darbības un prasības, stabilitāte, kā arī gatavo zāļu sastāva un noformējuma apraksts.
- 2) Sniedz divas galvenās informācijas paketes attiecīgi par aktīvo(–ajām) vielu(–ām) un par gatavajām zālēm.
- 3) Šajā modulī papildus sniedz detalizētu informāciju par izejvielām un jēlvielām, kuras izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanā, un par palīgvielām, kuras iekļauj gatavajās zālēs.
- 4) Visas procedūras un metodes, kuras izmanto aktīvās vielas un gatavo zāļu ražošanā un kontrolē, sīki apraksta, lai tās varētu atkārtot testos, kurus veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma. Visas testa procedūras atbilst jaunākajām zinātnes atziņām un ir validētas. Tiek sniegti validācijas pētījumu rezultāti. Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās testu procedūras, šo aprakstu aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(–ām) un vispārējo(–ējām) nodaļu(–ām).
- 5) Eiropas Farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visām tajā iekļautajām vielām, preparātiem un zāļu formām. Attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var prasīt, lai tiktu ievērota tās nacionālā farmakopeja.

Tomēr tad, ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā minētais materiāls ir pagatavots ar tādu metodi, kuras dēļ tajā var palikt piemaisījumi, uz kuriem neattiecas farmakopejas monogrāfija, jābūt norādītiem šiem piemaisījumiem un to maksimālajiem pieļaujamajiem daudzumiem un jābūt aprakstītai piemērotai testa procedūrai. Ja specifikācija, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, varētu nebūt pietiekama, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, kompetentās iestādes var pieprasīt no tirdzniecības atļaujas turētāja piemērotākas specifikācijas. Kompetentās iestādes informē iestādes, kas ir atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepilnību un par papildus izmantotajām specifikācijām.

Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās analītiskās procedūras, šo aprakstu katrā attiecīgajā sadaļā aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(–ām) un vispārējo(–ām) nodaļu(–ām).

- 6) Ja izejvielas un jēlvielas, aktīvā(–ās) viela(–as) vai palīgviela(–as) nav aprakstītas ne Eiropas Farmakopejā, ne dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt atbilstību monogrāfijai kādas trešās valsts farmakopejā. Šādos gadījumos pieteikuma iesniedzējs iesniedz monogrāfijas eksemplāru kopā ar monogrāfijā ietvertu analītisko procedūru validējumu un attiecīgā gadījumā – tulkojumu.
- 7) Ja aktīvā viela un/vai jēlviela un izejviela(–as) vai palīgviela(–as) ir iekļauta(–as) kādā Eiropas Farmakopejas monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt atbilstības sertifikātu, kuru uzrāda attiecīgajā šā moduļa sadaļā, ja to piešķir Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts. Jāuzskata, ka šie Eiropas Farmakopejas monogrāfijas atbilstības sertifikāti aizstāj attiecīgos atbilstošo šajā modulī aprakstīto iedaļu datus. Ražotājs pieteikuma iesniedzējam sniedz rakstveida apstiprinājumu, ka ražošanas process nav mainīts kopš Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts izdevis atbilstības sertifikātu.

- 8) Par noteiktu aktīvo vielu aktīvās vielas ražotājs vai pieteikuma iesniedzējs var vienoties, ka informāciju par:

- i) ražošanas procesa sīku aprakstu;
- ii) kvalitātes kontroli ražošanas laikā; un
- iii) procesa validāciju,

ko aktīvās vielas ražotājs iesniedz atsevišķā dokumentā kā aktīvās vielas pamatlietu tieši kompetentajām iestādēm.

Tomēr šajā gadījumā ražotājs sniedz pieteikuma iesniedzējam visas ziņas, kas iesniedzējam var būt vajadzīgas, lai varētu uzņemties atbildību par attiecīgajām zālēm. Ražotājs rakstiski apstiprina pieteikuma iesniedzējam to, ka viņš nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un ka viņš bez pieteikuma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifiskācijas. Kompetentajām iestādēm iesniedz dokumentus un ziņas, kas pamato pieteikumu attiecībā uz šādām izmaiņām; minētos dokumentus un ziņas iesniedz arī pieteikuma iesniedzējam, izskatot aktīvās vielas pamatlīstas atklāto daļu.

- 9) Īpaši pasākumi, kas saistīti ar dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārvešanas nepieļaušanu (atgremotāju izcelsmes materiāli): pieteikuma iesniedzējam jāpierāda katrā ražošanas procesa posmā izmantoto materiālu atbilstība "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*. Atbilstību minētajiem Norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot Eiropas Zāļu kvalitātes direktorātā sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakocejas monogrāfijai, vai arī sniedzot zinātniskus datus, kas šo atbilstību pamato.

- 10) Par iespējamajiem ierosinātajiem sniedz informāciju, kurā novērtēts iespējamo vīrusu vai nevērusu ierosinātāju piemaisījumu risks, kā noteikts attiecīgajās pamatnostādnēs, kā arī attiecīgajā Eiropas Farmakocejas vispārīgajā monogrāfijā un vispārīgajā nodaļā.

- 11) Pieteikami sīki apraksta zāļu ražošanas procesa posmos un pārbaudēs izmantojamās speciālās iekārtas un aprīkojumu.

- 12) Attiecīgā gadījumā un ja nepieciešams, sniedz CE marķējumu, kas prasīts Kopienas tiesību aktos par medicīnas ierīcēm.

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem atsevišķajiem elementiem.

3.2.1. Aktīvā(-ās) viela(-as)

3.2.1.1. Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām

- a) Sniedz informāciju par aktīvās vielas nomenklatūru, arī ieteikto starptautisko nepatentēto nosaukumu (SNN), Eiropas Farmakocejas nosaukumu, attiecīgā gadījumā ķīmisko(-os) nosaukumu(-us).

Norāda struktūrformulu, arī relatīvo un absolūto stereoķīmiju, molekulformulu un relatīvo molekulmasu. Biotehnoloģiskām zālēm piemērotos gadījumos norāda shematisko aminoskābju sekvenci un relatīvo molekulmasu.

Sniedz sarakstu ar aktīvās vielas fizikālķīmiskajām un citām attiecīgām īpašībām, kā arī bioloģiskas izcelsmes zālēm norāda bioloģisko aktivitāti.

- b) Šajā pielikumā "izejvielas" nozīmē visus materiālus, no kā ražo vai ekstrahē aktīvo vielu.

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm "izejvielas" nozīmē visas bioloģiskas izcelsmes vielas, piemēram, mikroorganismus, vai nu augu vai dzīvnieku izcelsmes orgānus un audus, cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes šūnas vai šķidrumus (arī asins vai plazmu), un šūnu biotehnoloģisko uzbūvi (šūnu substrāti, kas ir rekombinanti vai nav, arī cilmes šūnas).

Bioloģiskās izcelsmes zāles ir preparāts, kurā aktīvā viela ir bioloģiska viela. Bioloģiskas izcelsmes viela ir tāda, kuru ražo vai ekstrahē no bioloģiska avota un kuras raksturojumam un kvalitātes noteikšanai jāveic fizikālos, ķīmiskos un bioloģiskos testus, kā arī jākontrolē ražošanas process. Par bioloģiskas izcelsmes zālēm uzskata: imunoloģiskas zāles un no cilvēka asins un plazmas iegūtas zāles, kas definētas attiecīgi 1. panta 4. un 10. punktā; zāles, uz kurām attiecas Regulas (EEK) Nr. 2309/93 pielikuma A daļa; šā pielikuma IV daļā definētās uzlabotās terapeitiskās iedarbības zāles.

Citas vielas, ko izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanā vai ekstrahēšanā, bet no kurām tieši šo aktīvo vielu neiegūst, piemēram, reaģenti, barotnes, teļu embrionālais serums, piedevas, hromatogrāfijā izmantojamās bufervielas utt., sauc par jēlvielām.

3.2.1.2. Aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanas process

- a) Aktīvās vielas ražošanas procesa apraksts nosaka pieteikuma iesniedzēja saistības attiecībā uz aktīvās vielas ražošanu. Lai pienācīgi aprakstītu ražošanas procesu un procesa vadību, sniedz atbilstošu informāciju, kas noteikta Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.
- b) Uzskaita visus aktīvās(–o) vielas(–u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Uzskaita jēlvielas, kā arī dokumentē to kvalitāti un kontroli.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

- c) Uz bioloģiskas izcelsmes zālēm attiecas šādas papildu prasības.

Tiek aprakstīta un dokumentēta izejmateriālu izcelsme un vēsture.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārvešanas novēršanai pieteikuma iesniedzējam jāpierāda, ka aktīvā viela atbilst “Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm” un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī.

Ja izmanto šūnu bankas, tad jāatspoguļo tas, ka šūnu īpašības palikušas nemainītas pirms un pēc ražošanā lietotās pasāžas.

Ar testiem pārbauda, vai sējmateriālos, šūnu bankās, serumu vai plazmas fondos un citos bioloģiskas izcelsmes materiālos un, ja iespējams, materiālos, no kuriem tie iegūti, nav iespējamo slimības ierosinātāju.

Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, ja papildu apstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija.

Vakcīnas ražošanu cik iespējams balsta uz sējmateriālu sēriju sistēmu un uz izveidotajām šūnu bankām. Bakteriālajām un vīrusu vakcīnām infekcijas izraisītāja raksturīgās pazīmes pierāda sējmateriālā. Dzīvām vakcīnām sējmateriālā papildus pierāda vājināšanās raksturīgo pazīmju stabilitāti; ja ar šo pierādījumu nepietiek, vājināšanās raksturīgās pazīmes pierāda arī ražošanas posmā.

Zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, saskaņā ar šī pielikuma III daļas noteikumiem apraksta un dokumentē izejvielas izcelsmi, kritērijus un savākšanas, transportēšanas un uzglabāšanas procedūras.

Apraksta ražošanas iekārtas un aprīkojumu.

- d) Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par katrā kritiskajā posmā veiktajiem testiem un pieņemšanas kritērijiem, par starpsavienojumu kvalitāti un kontroli un procesa validāciju un/vai novērtējumu.
- e) Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, kad turpmāka pārstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija iedaļā par vīrusu drošības novērtējumu.
- f) Apraksta un izskaidro tās nozīmīgās izmaiņas, kas aktīvās vielas izstrādes laikā izdarītas attiecībā uz ražošanas procesu un/vai ražošanas vietu.

3.2.1.3. Aktīvās(–o) vielas(–u) raksturojums

Sniedz datus par aktīvās(–o) vielas(–u) struktūru un citām raksturīgajām pazīmēm.

Sniedz apstiprinājumu par aktīvās(–o) vielas(–u) struktūru, pamatojoties uz fizikālķīmiskajām un/vai imūnķīmiskajām un/vai bioloģiskajām metodēm, un sniedz arī informāciju par piemaisījumiem.

3.2.1.4. Aktīvās(–o) vielas(–u) kontrole

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, ko izmanto aktīvās(–o) vielas(–u) regulārai kontrolei, pamatojot šo specifikāciju izvēli, kā arī par analīzes metodēm un to validāciju.

Atspoguļo atsevišķu izstrādes laikā ražotu sēriju pārbaužu rezultātus.

3.2.1.5. References standarti vai materiāli

Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus. Attiecīgā gadījumā izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko references materiālu.

3.2.1.6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(–u) aprakstu un to specifikācijas.

3.2.1.7. Aktīvās(–o) vielas(–u) stabilitāte

- a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.
- b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju.
- c) Iesniedz pēcātļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

3.2.2. Gatavās zāles

3.2.2.1. Gatavo zāļu apraksts un sastāvs

Iesniedz gatavo zāļu aprakstu un norāda to sastāvu. Informācijā ietver zāļu formas un sastāva aprakstu, norādot visus gatavo zāļu komponentus, to daudzumu vienībā, to, kādas ir funkcijas šādiem komponentiem:

- kas veido aktīvo(–ās) vielu(–as),
- palīgvielu komponentiem neatkarīgi no to īpašībām vai lietotā daudzuma, tostarp krāsvielām, konservantiem, palīgvielām, stabilizatoriem, biezinātājiem, emulgatoriem, aromatizētājiem un aromātiskajām vielām utt.,

- tādu zāļu ārējā apvalka komponentiem, kas paredzētas pacientam norīšanai vai citādi lietošanai, (cietās kapsulas, mīksts kapsulas, supozitoriji, apvalkātas tabletes, tabletes plēves iepakojumā u. c.),
- šīm ziņām pievieno visus attiecīgos datus par iepakojuma veidu un, attiecīgā gadījumā, par tā aizvēršanas veidu, kopā ar datiem par zāļu lietošanas un ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar zālēm.

Neatkarīgi no citu 8. panta 3. punkta c) apakšpunkta noteikumu piemērošanas "parastā terminoloģija" zāļu komponentu aprakstīšanai ir:

- attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas Farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, –galvenais nosaukums attiecīgās monogrāfijas augšdaļā, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju,
- attiecībā uz citām vielām – Pasaules Veselības organizācijas ieteiktais starptautiskais nepatentētais nosaukums (SNN) vai, ja tā nav, zinātniskais nosaukums; vielas, kam nav starptautiska nepatentēta nosaukuma vai zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citām svarīgām ziņām,
- attiecībā uz krāsvielām – apzīmējums ar kodu E, kas tam piešķirts Padomes Direktīvā 78/25/EEK (1977. gada 12. decembris) par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz zālēm pievienojamām krāsvielām ⁽⁹⁾ un/vai Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 94/36/EK (1994. gada 30. jūnijs) par krāsvielām, kuras lieto pārtikas produktos ⁽¹⁰⁾.

Lai norādītu gatavo zāļu aktīvās(–o) vielas(–u) "kvantitatīvo sastāvu", atkarībā no attiecīgās zāļu formas jāprecizē katras aktīvās vielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits – vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.

Aktīvās vielas savienojumu vai atvasinājumu veidā apzīmē kvantitatīvi, norādot kopējo masu un vajadzības gadījumā – molekulas aktīvās vienības vai vienību masu.

Zālēm, kurās ir tāda aktīvā viela, uz kuru pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieteikums jebkurā dalībvalstī, tādas aktīvās vielas kvantitatīvo novērtējumu, kas ir sāls vai hidrāts, sistemātiski izsaka ar molekulas aktīvās vienības vai vienību masu. Visām vēlāk atļautajām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz vienu un to pašu aktīvo vielu norāda vienā un tajā pašā veidā.

Bioloģiskās aktivitātes vienības izmanto vielām, kam nevar definēt molekulāro formulu. Ja Pasaules veselības organizācija ir noteikusi starptautisku bioloģiskās aktivitātes vienību, tad lieto to. Ja nav noteikta Starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas Farmakopejas vienības.

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde

Šajā nodaļā sniedz informāciju par zāļu izstrādes pētījumiem, kas veikti, lai noteiktu, ka dozējuma veids, sastāvs, ražošanas process, iepakojuma noslēgšanas sistēma, mikrobioloģiskās īpašības un lietošanas instrukcija atbilst paredzētajam lietojumam, kas norādīts tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā.

Šajā nodaļā aprakstītie pētījumi atšķiras no regulārajiem kontroles testiem, kas veikti saskaņā ar specifikācijām. Nosaka un apraksta preparāta un procesa īpašību kritiskos parametrus, kas var ietekmēt sērijas reproducējamību, zāļu darbību un zāļu kvalitāti. Attiecīgā gadījumā par papildu datiem atsaucas uz attiecīgajām tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 4. moduļa (ziņojumi par pirmsklīnisko izpēti) un 5. moduļa (ziņojumi par klīnisko izpēti) nodaļām.

- a) Dokumentē aktīvās vielas saderību ar palīgvielām, kā arī aktīvās vielas galvenos fizikālķīmiskos rādītājus, kas var ietekmēt gatavā produkta darbību vai dažādu aktīvo vielu saderību savienojumos.
- b) Dokumentē palīgvielu izvēli, jo sevišķi attiecībā uz to attiecīgajām funkcijām un koncentrāciju.
- c) Sniedz gatavā produkta izstrādes aprakstu, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu.
- d) Devas palielināšana vienmēr jāpamato.
- e) Raksturo un dokumentē visus parametrus, kas attiecas uz gatavā produkta darbību, ciktāl tas attiecas uz fizikālķīmiskajām un bioloģiskajām īpašībām.
- f) Norāda ražošanas procesa izvēli un optimizāciju, kā arī atšķirības starp ražošanas procesu(-iem), ko izmanto, ražojot galvenās klīniskās sērijas, un procesu, kuru izmanto, ražojot paredzētās gatavās zāles.
- g) Dokumentē iepakojuma un noslēgšanas sistēmas piemērotību gatavā produkta glabāšanai, pārvadāšanai un izmantošanai. Var būt vajadzība apsvērt zāļu un iepakojuma iespējamo mijiedarbību.
- h) Nesterilo un sterilo produktu dozējuma veida mikrobioloģiskās īpašības atbilst Eiropas Farmakopejai, un tās dokumentē, kā noteikts Eiropas Farmakopejā.
- i) Lai sniegtu lietderīgu informāciju par marķējumu, dokumentē gatavā produkta saderību ar atjaunošanas šķīdinātāju(-iem) vai dozatoriem.

3.2.2.3. Gatavo zāļu ražošanas process

- a) Ražošanas metodes aprakstu, kas atbilstīgi 8. panta 3. punkta d) apakšpunktam jāpievieno tirdzniecības atļaujas saņemšanas pieteikumam, sagatavo tādu, lai tas sniegtu pietiekamu pārskatu par izmantoto operāciju būtību.

Tālab tajā iekļauj vismaz:

- norādi uz dažādiem ražošanas posmiem, tostarp procesa vadību un attiecīgajiem pieņemšanas kritērijiem, lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz to, vai zāļu formas ražošanā lietotais process varētu izraisīt nevēlamas pārmaiņas komponentos,
- ja ražošana ir nepārtraukta – pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu gatavā produkta viendabīgumu,
- ražošanas procesa validācijai izmantoto eksperimentālo pētījumu rezultātus, ja izmanto nestandarta ražošanas metodi vai ja tiem ir izšķirīga nozīme attiecībā uz zālēm,
- sterilām zālēm – informāciju par izmantotajiem sterilizēšanas procesiem un/vai aseptiskām procedūrām,
- sīku informāciju par sērijas sastāvu.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražošanas vietas vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

- b) Iekļauj datus par produkta kontroles testiem, kas var tikt veikti ražošanas procesa starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa atbilstību.

Šiem testiem ir svarīga nozīme, pārbaudot zāļu atbilstību formulai, ja izņēmuma kārtā pieteikuma iesniedzējs piedāvā pārbaudīt gatavās zāles ar analīzes metodi, kas neietver visu aktīvo vielu noteikšanu (vai visu palīgvielu komponentu pārbaudi, kam piemēro tādas pašas prasības kā aktīvajām vielām).

Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad gatavo zāļu kvalitātes kontrole ir atkarīga no procesa kontroles testiem ražošanas gaitā, jo īpaši ja zāles galvenokārt definē pēc to izgatavošanas metodes.

- c) Iesniedz validācijas pētījumu aprakstu, dokumentāciju un rezultātus par ražošanas procesā izmantotajiem kritiskajiem posmiem vai kritiskajām noteikšanām.

3.2.2.4. Palīgvielu kontrole

- a) Uzskaita visus palīgvielas(-u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvu 78/25/EEK un/vai 94/36/EK prasībām. Krāsvielas turklāt atbilst grozītajā Direktīvā 95/45/EK noteiktajiem tīrības kritērijiem.

- b) Sīki izklāsta katras palīgvielas specifiskācijas un tās pamato. Apraksta un pienācīgi validē analītiskās procedūras.
- c) Īpašu uzmanību pievērš cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielām.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārvešanas novēršanai pieteikuma iesniedzējam jāpierāda arī attiecībā uz palīgvielām, ka zāles tiek ražotas saskaņā ar "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Atbilstību minētajiem Norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai par transmisīvajām sūkļveida encefalopātijām, vai arī sniedzot zinātniskus datus, ar ko šo atbilstību pamato.

- d) Jaunas palīgvielas

Par palīgvielu(-ām), ko zālēs izmanto pirmo reizi vai ja zāļu lietošanas veids ir jauns, atbilstoši iepriekš aprakstītajai formai, ko izmanto aktīvajai vielai, sniedz sīku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz drošības datiem, kas iegūti gan pirmsklīniskajā, gan klīniskajā izpētē.

Iesniedz dokumentu ar sīku ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko informāciju. Šo informāciju noformē tāpat, kā 3. moduļa nodaļu par aktīvo(-ajām) vielu(-ām).

Informāciju par jaunu(-ām) palīgvielu(-ām) var iesniegt kā atsevišķu dokumentu atbilstoši iepriekšējās rindkopās aprakstītajai formai. Ja pieteikuma iesniedzējs nav jaunās palīgvielas ražotājs, minēto atsevišķo dokumentu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam, lai to iesniegtu kompetentajai iestādei.

Dokumentācijas 4. modulī sniedz papildu informāciju par toksicitātes pētījumiem ar jauno palīgvielu.

Informāciju par klīniskajiem pētījumiem sniedz 5. modulī.

3.2.2.5. Gatavo zāļu kontrole

Gatavo zāļu kontroles mērķiem zāļu sērijā ietilpst visas zāļu formas vienības, kas izgatavotas no vienāda sākotnējā materiāla daudzuma un ar ko ir veiktas vienādas ražošanas un/vai sterilizēšanas darbības, vai – ja ražošanas process ir nepārtraukts – visas vienības ir ražotas noteiktā laikā.

Ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavās produkcijas aktīvās vielas satura maksimālā pieļaujamā novirze ražošanas laikā nepārsniedz $\pm 5\%$.

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, (izlaide un glabāšanas laiks) pamatojumu par to izvēli, norāda analīzes metodes un to validāciju.

3.2.2.6. References standarti vai materiāli

Nosaka un sīki apraksta references preparātus un references standartus, kas izmantoti gatavo zāļu testēšanā, ja šī informācija nav sniegta iedaļā par aktīvo vielu.

3.2.2.7. Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(-u) aprakstu un to specifikācijas, identificējot arī visus primārā iepakojuma materiālus. Specifikācijās iekļauj aprakstu un identifikāciju. Attiecīgā gadījumā iekļauj farmakopējā neiekļautas metodes (ar validāciju).

Par nefunkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz tikai īsu aprakstu. Par funkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz papildu informāciju.

3.2.2.8. Gatavo zāļu stabilitāte

- a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.
- b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju; attiecībā uz vakcīnām vajadzības gadījumā sniedz informāciju par kopējo stabilitāti.
- c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

4. 4. MODULIS: ZIŅOJUMI PAR PIRMSKLĪNISKO IZPĒTI

4.1. Forma un noformējums

Vispārīgs 4. moduļa izklāsts ir šāds:

- Satura rādītājs
- Ziņojumi par pētījumiem
- Farmakoloģija
 - *Primārā farmakodinamika*
 - Sekundārā farmakodinamika
 - Farmakodrošība
 - Farmakodinamiskā mijiedarbība
 - *Farmakokinētika*
 - Analīzes metodes un validācijas ziņojumi
 - Absorbēcija
 - Izplatīšanās
 - Vielmaiņa
 - Izvadišana no organisma
 - Farmakokinētiskā mijiedarbība (pirmsklīniskā izpēte)
 - Citi farmakokinētiskie pētījumi

- Toksikoloģija
 - Vienas devas toksicitāte
 - Atkārtotas devas toksicitāte
 - Genotoksicitāte
 - *In vitro*
 - *In vivo* (iekļaujot toksikokinētikas novērtējumus)
 - Kancerogenitāte
 - Ilglaicīgi pētījumi
 - Īslaicīgi vai vidēji ilgi pētījumi
 - Citi pētījumi
 - Reproductīvā toksicitāte un toksicitātes ontogēze
 - Auglība un agrīnā embrionālā attīstība
 - Embrija/augļa attīstība
 - Prenatālā un postnatālā attīstība
 - Pētījumi, kuros zāļu deva tiek dota pēcnācējiem (dzīvnieku mazuļiem) un/vai tie tiek novērtēti papildus
 - Vietējā panesamība
- Citi toksicitātes pētījumi
 - Antigenitāte
 - Imūntoksicitāte
 - Mehānismu izpēte
 - Atkarība
 - Metabolīti
 - Piemaisījumi
 - Pārējie
- Literatūras atsauces

4.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem atsevišķajiem elementiem.

- 1) Farmakoloģiskajiem un toksikoloģiskajiem testiem jāparāda:
 - a) zāļu potenciālā toksicitāte un jebkura bīstamā vai nevēlamā toksiskā iedarbība, kas var rasties cilvēkiem tās lietojot saskaņā ar ieteiktajiem nosacījumiem; tā jānovērtē saistībā ar attiecīgo patoloģisko stāvokli;
 - b) zāļu farmakoloģiskās īpašības gan kvalitatīvā, gan kvantitatīvā saistībā ar lietojumu, kāds ieteikts cilvēkiem. Visiem rezultātiem jābūt ticamiem un vispārēji piemērojamiem. Ja vien iespējams, eksperimenta metodes izstrādāšanā un rezultātu novērtēšanā attiecīgā gadījumā lieto matemātikas un statistikas metodes.

Turklāt informācija par zāļu ārstniecisko un toksikoloģisko potenciālu jāsniedz klīnicistiem.

- 2) Šā moduļa prasības var pielāgot atsevišķām bioloģiskām zālēm, piemēram, imunoloģiskām zālēm un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm; tādēļ pieteikuma iesniedzējs pamato izdarīto testu programmu.

Izstrādājot testu programmu, ņem vērā šādas prasības:

plāno visus testus, kam vajadzīga zāļu atkārtota lietošana, ņemot vērā antivielu iespējamo indukciju un mijietekmi;

paredz reproduktīvo funkcijas, embrija/augļa un perinatālās toksicitātes, mutagēnu potenciāla un kancerogēnu potenciāla pārbaudi. Ja par iemeslu uzskata citus komponentus, kas nav aktīvā viela(-as), šo vielu izņemšanas validācija var aizstāt izpēti.

- 3) Pēta pirmo reizi farmācijā lietotas palīgvielas toksikoloģiju un farmakokinētiku.
- 4) Ja zāļu glabāšanas laikā iespējama ievērojama sadalīšanās, izskata sadalīšanās produktu toksikoloģiju.

4.2.1. Farmakoloģija

Farmakoloģijas pētījumā izmanto divas atšķirīgas pieejas.

- Pirmkārt, pienācīgi pēta un apraksta ar iecerēto terapeitisko lietošanu saistītās darbības. Ja iespējams, izmanto atzītas un validētas noteikšanas gan *in vivo*, gan *in vitro*. Jaunas eksperimentālas metodes jāapraksta tik sīki, lai tās varētu atkārtot. Rezultātus izsaka kvantitatīvi, izmantojot, piemēram, devas – iedarbības līknes, laika – iedarbības līknes u. c. Ja vien iespējams, tos salīdzina ar datiem, kas attiecas uz vielu vai vielām, kuru terapeitiskā iedarbība ir līdzīga.
- Otrkārt, pieteikuma iesniedzējs pēta vielas iespējamo nevēlamo farmakodinamisko iedarbību uz fizioloģiskajām funkcijām. Šos pētījumus veic ar paredzēto un lielāku terapeitiskās devas iedarbību. Eksperimentālās metodes, ja vien tās nav standarta procedūras, jāraksturo tik sīki, lai tās varētu atkārtot, un pētniekam jānosaka, vai tās ir derīgas. Pēta visas tādu reakciju iespējamās pārmaiņas, kas varētu rasties, vielu atkārtoti lietojot.

Farmakoloģisko pieņēmumu vai terapeitiskās iedarbības indikāciju dēļ var būt vajadzīgi steidzami aktīvo vielu kombināciju testi attiecībā uz zāļu farmakodinamisko mijiedarbību. Pirmajā gadījumā farmakodinamikas pētījums parāda mijiedarbības, kuru dēļ kombināciju ir vērts izmantot ārstēšanā. Otrajā gadījumā, ja kombinācijas zinātnisko pamatojumu meklē terapeitisko eksperimentu ceļā, izpētē nosaka, vai sagaidāmo kombinācijas iedarbību var parādīt ar dzīvniekiem, un ir vismaz jāizpēta visu blakņu nozīmīgums.

4.2.2. Farmakokinētika

Farmakokinētika nozīmē aktīvās vielas un tās metabolītu darbības organismā izpēti un attiecas uz šo vielu absorbcijas, izplatīšanās, vielmaiņas (biotransformācijas) un izdalīšanas pētījumiem.

Minēto dažādo posmu izpēti var veikt galvenokārt ar fizikālām, ķīmiskām vai, iespējams, bioloģiskām metodēm, kā arī novērojot pašas vielas faktisko farmakodinamisko darbību.

Informācija par izplatīšanos un izvadišanu ir vajadzīga visos gadījumos, kad minētie dati ir obligāti vajadzīgi, lai noteiktu devas cilvēkiem, kā arī attiecībā uz ķīmijterapeitiskām vielām (antibiotikas u. c.) un vielām, kuru lietojums atkarīgs no to nefarmakodinamiskās iedarbības (piem., vairāki diagnostikas reaģenti u. c.).

Var veikt arī *in vitro* pētījumus ar tādu priekšrocību, ka salīdzinājumam ar dzīvnieku materiālu tiek izmantots cilvēku materiāls (t. i., olbaltumvielu saistīšana, vielmaiņa, zāļu mijiedarbība).

Vajadzīga visu farmakoloģiski aktīvo vielu farmakokinētiskā izpēte. Gadījumos, kad veido jaunas kombinācijas no zināmām vielām, kas ir pētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, farmakokinētiskie pētījumi var nebūt vajadzīgi, ja toksicitātes testi un terapeitiskie eksperimenti pamato šo pētījumu neveikšanu.

Farmakokinētisko programmu plāno, lai varētu salīdzināt datus par dzīvniekiem un cilvēkiem un to attiecīgi ekstrapolēt.

4.2.3. Toksikoloģija

a) Vienas devas toksicitāte

Vienas devas toksicitātes tests ir tādu toksisko reakciju kvalitatīvs un kvantitatīvs pētījums, ko var izraisīt zālēs ietilpstošās aktīvās vielas vai vielu vienreizēja lietošana tādās proporcijās un tādā fizikālķīmiskajā stāvoklī, kādā tās faktiski sastopamas zālēs.

Vienas devas toksiskuma tests jāveic saskaņā ar attiecīgajām Aģentūras publicētajām pamatnostādnēm.

b) Atkārtotas devas toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes testi paredzēti tādu fizioloģisku un/vai anatomopatoloģisku pārmaiņu atklāšanai, ko rada pārbaudāmās aktīvās vielas vai aktīvo vielu kombinācijas atkārtota lietošana, un lai noteiktu, kā šīs pārmaiņas ir saistītas ar devām.

Vispār ir vēlams veikt divus testus: īslaicīgu, kas ilgst divas līdz četras nedēļas, un ilglaicīgu. Ilglaicīgā testa ilgums ir atkarīgs no klīniskās izmantošanas nosacījumiem. Tās nolūks ir aprakstīt iespējamo kaitīgo ietekmi, kam klīniskajos pētījumos jāpievērš uzmanība. Ilgums ir noteikts attiecīgajās Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

c) Genotoksicitāte

Mutagēnā un klastogēnā potenciāla izpētes nolūks ir atklāt izmaiņas, kādas viela var izraisīt indivīdu vai šūnu ģenētiskajā materiālā. Mutagēnas vielas var apdraudēt veselību, jo mutagēna iedarbība rada risku, kas ierosina cilmes šūnu līnijas mutāciju ar iespējamiem pārmantotiem traucējumiem, kā arī somatisku mutāciju risku, arī tādu, kas izraisa vēzi. Visām jaunām vielām šie pētījumi ir obligāti.

d) Kancerogenitāte

Parasti ir vajadzīgi testi, kas atklāj kancerogēnu iedarbību.

1. Šādus pētījumus veic ar visām zālēm, kuras pacientam paredzēts klīniski lietot ilgāku laiku vai nu nepārtraukti, vai atkārtoti ik pa laikam.
2. Šādus pētījumus ieteicams veikt ar zālēm, ja to iedarbība, iespējams, ir kancerogēna, piem., preparātiem no tās pašas klases vai ar līdzīgu struktūru, vai ja kancerogenitāte pierādīta atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.
3. Ar nepārprotami genotoksiskiem savienojumiem pētījumi nav jāveic, jo tos uzskata par starpsugu kancerogēniem, kas apdraud cilvēkus. Ja šādas zāles ir paredzēts lietot cilvēkiem pastāvīgi, var būt nepieciešams veikt ilglaicīgu pētījumu, lai noteiktu agrīno tumorogēno iedarbību.

e) Reproductīvā toksicitāte un toksicitātes ontogēnēze

Ar attiecīgiem testiem veic iespējamās vīriešu un sieviešu reproductīvās funkcijas pasliktināšanās, kā arī kaitīgās ietekmes uz pēcnācējiem izpēti.

Šajos testos ietilpst pētījumi par iedarbību uz pieaugušu vīriešu un sieviešu reproductīvo funkciju, toksiskās un teratogēnās iedarbības pētījumi visās cilvēka attīstības stadijās no ieņemšanas līdz dzimungatavībai, kā arī pētījumi par attiecīgo zāļu latentu iedarbību, sievietei tās lietojot grūtniecības laikā.

Ja šos testus neveic, tas pienācīgi jāpamato.

Atkarībā no zāļu paredzētā lietojuma attiecībā uz lietošanu bērniem var būt nepieciešami papildu pētījumi par bērnu attīstību.

Embrija/augļa toksicitātes pētījumus parasti veic divām zīdītāju sugām, no tām viena nav grauzēju suga. Vismaz vienai sugai veic perinatālos un postnatālos pētījumus. Ja zināms, ka zāļu metabolisms konkrētā sugā ir līdzīgs kā cilvēkam, vēlams izvēlēties šo sugu. Vēlams arī, lai viena suga būtu tā pati, kas izmantota atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

Plānojot pētījumu, ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniedz pieteikumu.

f) Vietējā panesamība

Vietējās panesamības pētījumu mērķis ir noteikt, vai tās ķermeņa vietas, kas var saskarties ar zālēm, tās lietojot klīniski, panes zāles (gan aktīvās vielas, gan palīgvielas). Testu stratēģija ir tāda, ka jebkuru mehānisko iedarbību, kas ir zāļu lietošanai, vai tikai fizikālķīmisko darbību nodala no toksikoloģiskās vai farmakodinamiskās iedarbības.

Vietējās panesamības pētījumus veic ar preparātu, ko izstrādā lietošanai cilvēkiem, kontroles grupas(–u) ārstēšanā izmantojot saistvielas un/vai palīgvielas. Vajadzības gadījumā izmanto pozitīvas kontroles/references vielas.

Vietējās panesamības testu plāns (sugu izvēle, ilgums, lietošanas biežums un veids, devas) ir atkarīgs no pētāmās problēmas un klīniskās lietošanas paredzētajiem apstākļiem. Attiecīgā gadījumā novērs lokālus bojājumus.

Pētījumus ar dzīvniekiem var aizstāt ar validētiem *in vitro* testiem ar nosacījumu, ka testu rezultātu kvalitāte un drošības novērtējuma lietderīgums ir salīdzināmi.

Ķīmiskajām vielām, ko aplicē uz ādas (piem., dermāli, rektāli, vagināli), novērtē iespējamo jutīgumu veicinošo aspektu vismaz pēc vienas no pašlaik pieejamajām testu sistēmām (jūscūciņām vai limfmezglos).

5. 5. MODULIS: ZIŅOJUMI PAR KLĪNISKO IZPĒTI

5.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 5. moduļa izklāsts ir šāds.

- Klīnisko pētījumu ziņojumu satura rādītājs
- Visu klīnisko pētījumu uzskaitījums tabulā
- Ziņojumi par klīnisko izpēti
- Ziņojumi par biofarmaceutiskajiem pētījumiem
 - Ziņojumi par biopieejamības pētījumiem
 - Salīdzinoši ziņojumi par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem
 - Ziņojumi par *in vivo* – *in vitro* atbilstības pētījumiem
 - Ziņojumi par bioanalīzes un analīzes metodēm

- Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kuros izmanto cilvēka biomateriālus
 - Ziņojumi par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem
 - Ziņojumi par aknu vielmaiņas un mijiedarbības pētījumiem
 - Ziņojumi par pētījumiem, kuros izmanto citus cilvēka biomateriālus
- Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem
 - Ziņojumi par veselu subjektu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību
 - Ziņojumi par pacientu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību
 - Ziņojumi par raksturīgo farmakokinētiku
 - Ziņojumi par neraksturīgo farmakokinētiku
 - Ziņojumi par populācijas farmakokinētiku
- Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem
 - Ziņojumi par veselu subjektu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem
 - Ziņojumi par pacientu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem
- Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem
 - Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums
 - Ziņojumi par nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem
 - Ziņojumi par vairāk nekā viena pētījuma datu analīzi, iekļaujot visas oficiālās integrētās analīzes, metaanalīzes un laipošanas analīzes
 - Ziņojumi par citiem pētījumiem
- Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū
- Literatūras atsauces

5.2. Saturs: pamatprincipi un pamatprasības

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem izraudzītajiem elementiem.

- a) Klīniskajiem datiem, ko sniedz, ievērojot 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, jābūt pietiekamiem, lai varētu izveidot pietiekami labi pamatotu un zinātniski derīgu atzinumu par to, vai zāles atbilst kritērijiem, kuri reglamentē tirdzniecības atļaujas piešķiršanu. Tādējādi svarīga prasība ir, ka visi klīniskās izpētes rezultāti jādara zināmi – gan zālēm labvēlīgie, gan nelabvēlīgie.
- b) Pirms klīniskās izpētes vienmēr veic farmakoloģiskus un toksikoloģiskus testus ar dzīvniekiem saskaņā ar šā pielikuma 4. moduļa prasībām. Pētītajam jāiepazīstas ar farmakoloģisko un toksikoloģisko pētījumu secinājumiem, un tāpēc pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz viņam vismaz pētītajam brošūra, kurā ir visa būtiskā informācija, kas zināma pirms klīniskās izpētes uzsākšanas, arī ķīmiskie, farmaceitiskie un bioloģiskie dati, toksikoloģiskie, farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati par dzīvniekiem un iepriekšējās klīniskās izpētes dati, kā arī atbilstīgi dati, kas pamato paredzētās izpētes raksturu, mērogu un ilgumu; pēc pieprasījuma sniedz pilnīgus farmakoloģiskos un toksikoloģiskos ziņojumus. Cilvēku un dzīvnieku izcelsmes materiāliem izmanto visus iespējamus līdzekļus, lai nodrošinātu aizsardzību pret infekcijas izraisītāju pārnesanu pirms izpētes sākuma.

- c) Tirdzniecības atļaujas turētājiem jānodrošina, lai svarīgus klīniskās izpētes dokumentus (tostarp datu reģistrācijas veidlapas), kas nav subjekta slimības vēsture, datu īpašnieki glabātu:

- vismaz 15 gadus pēc izpētes pabeigšanas vai pārtraukšanas,
- vai vismaz divus gadus pēc pēdējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas Eiropas Kopienā, ja Eiropas Kopienā vairs nav izskatāmu vai plānotu tirdzniecības atļaujas pieteikumu,
- vai vismaz divus gadus pēc pētāmā preparāta klīniskās izstrādes oficiālas pārtraukšanas.

Subjekta slimības vēsturi uzglabā saskaņā ar piemērojamajiem tiesību aktiem un maksimāli ilgi, cik to ļauj slimnīca, iestāde vai privātprakse.

Dokumentus var uzglabāt arī ilgāk, ja tas paredzēts piemērojamajās normatīvajās prasībās vai vienojoties ar sponzoru. Sponsora pienākums ir informēt slimnīcu, iestādi vai praksi par to, kad šie dokumenti vairs nav jāglabā.

Sponsors vai cits datu īpašnieks glabā visu pārējo dokumentāciju, kas attiecas uz izpēti, kamēr zāles ir atļautas. Šajā dokumentācijā ietilpst protokols, kurā ietverts izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā koncepcija un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmo preparātu, lietotajām references zālēm un/vai placebo; darbības standartprocedūras; visi rakstiskie atzinumi par protokolu un procedūrām; pētnieka brošūra; datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu; nobeiguma ziņojums; audita sertifikāts(-i), ja tāds(-i) ir. Sponsors vai turpmākais īpašnieks glabā nobeiguma ziņojumu piecus gadus pēc tam, kad zāles vairs nav atļautas.

Turklāt tirdzniecības atļaujas īpašnieks veic papildu pasākumus Eiropas Kopienā veiktu pētījumu dokumentācijas arhivēšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem un īstenojot sīki izstrādātas pamatnostādnes.

Datu īpašnieka maiņu vienmēr dokumentē.

Visus datus un dokumentus dara pieejamus, ja to pieprasa attiecīgās iestādes.

- d) Katras klīniskās izpētes datus jābūt pietiekamai informācijai, lai varētu veikt objektīvu novērtējumu:

- protokols, kurā ietverts izpētes pamatojums, mērķi un statistiskā koncepcija un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par pētāmajām zālēm,
- audita sertifikāts(-i), ja tāds(-i) ir,
- pētnieka(-u) saraksts, un katrs pētnieks norāda savu vārdu, adresi, amatus, kvalifikāciju un klīniskos pienākumus, vietu, kur izpēte veikta, un apkopo informāciju par katru pacientu atsevišķi, iekļaujot datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu,
- nobeiguma ziņojumu paraksta pētnieks, un, ja izpēte ir veikta vairākās vietās – visi pētnieki vai koordinators (atbildīgais pētnieks).

- e) Iepriekšminētos klīniskās izpētes datus nosūta kompetentajām iestādēm. Tomēr pēc vienošanās ar kompetentajām iestādēm pieteikuma iesniedzējs var neiesniegt daļu šīs informācijas. Pēc pieprasījuma tūlīt iesniedz pilnīgu dokumentāciju.

Secinājumos par izpētē iegūtajiem pierādījumiem pētnieks izsaka atzinumu par zāļu drošību, ja tās lieto pareizi, to panesamību, iedarbīgumu un visu lietderīgo informāciju, kas attiecas uz indikācijām un kontrindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, kā arī par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas veicami ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajiem simptomiem. Ziņojot par daudzcentru izpētes rezultātiem, atbildīgais pētnieks secinājumos izsaka atzinumu par pētāmā preparāta drošību un iedarbību visu izpētes centru vārdā.

- f) Apkopo klīniskos novērojumus par katru izpēti, norādot:
- 1) ārstēto subjektu skaitu un dzimumu;
 - 2) pētāmo pacientu grupu atlasīšanu un sadalījumu pēc vecuma, un salīdzinošos testus;
 - 3) to pacientu skaitu, kuri pirms laika izslēgti no izpētes, un šādas izslēgšanas iemeslus;
 - 4) ja kontrolētā izpēte veikta saskaņā ar iepriekšminētajiem nosacījumiem – vai kontroles grupa:
 - nav ārstēta,
 - ir saņēmusi placebo,
 - ir saņēmusi citas zāles, kura iedarbība ir zināma,
 - ir ārstēta kā citādi – nevis ar zālēm,
 - 5) novēroto blakņu biežumu;
 - 6) informāciju par palielināta riska grupas pacientiem, piem., veciem ļaudīm, bērniem, sievietēm grūtniecības vai menstruāciju laikā, vai pacientiem, kuru fizioloģiskais vai patoloģiskais stāvoklis prasa īpašu uzmanību;
 - 7) iedarbības parametrus vai novērtēšanas kritērijus un rezultātus, ko izsaka ar minētajiem parametriem;
 - 8) rezultātu statistisko novērtējumu, ja tas paredzēts izpētes plānā, un ar to saistītos mainīgos faktorus.
- g) Turklāt pētnieks vienmēr sniedz savus novērojumus par:
- 1) pieraduma vai atkarības pazīmēm vai grūtībām, ko sagādā zāļu lietošanas pārtraukšana pacientiem;
 - 2) jebkuru mijiedarbību, kas novērota ar citām zālēm, kuras lieto vienlaikus;
 - 3) kritērijiem, kas nosaka zināmu pacientu izslēgšanu no izpētes;
 - 4) nāves gadījumiem izpētes laikā vai tās turpmākās uzraudzības laikā.
- h) Datiem, kas attiecas uz zāļu jaunu kombināciju, jābūt identiskiem tiem datiem, kas jāsniedz par jaunām zālēm, un ir jāpamato kombinācijas drošība un iedarbīgums.
- i) Ja datu nav nemaz vai tie ir daļēji, tas jāizskaidro. Ja izpētes gaitā iegūst negaidītus rezultātus, jāveic un jāpārskata papildu pirmsklīniskie toksikoloģiskie un farmakoloģiskie pētījumi.
- j) Ja zāles paredzēts lietot ilgstoši, sniedz datus par visām farmakoloģiskās iedarbības pārmaiņām pēc atkārtotas lietošanas, kā arī par devas noteikšanu ilgstošai lietošanai.

5.2.1. Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem

Iesniedz ziņojumus par biopieejamības pētījumiem, salīdzinošus ziņojumus par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem, ziņojumus par *in vitro* un *in vivo* atbilstības pētījumiem, kā arī par bioanalīzes un analīzes metodēm.

Turklāt biopieejamības novērtējumu veic, ja jāpierāda 10. panta 1. punkta a) apakšpunktā minēto zāļu bioekvivalence.

5.2.2. *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kur tiek izmantoti cilvēka biomateriāli*

Šajā pielikumā cilvēka biomateriāli nozīmē cilvēka izcelsmes olbaltumvielas, šūnas, audus un saistītos materiālus, ko izmanto *in vivo* vai *ex vivo*, lai novērtētu zāļu farmakokinētiskās īpašības.

Tādēļ sniedz ziņojumus par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem, aknu vielmaiņas un aktīvās vielas mijiedarbības pētījumiem un par pētījumiem, kuros izmanto citus cilvēka biomateriālus.

5.2.3. *Ziņojumi par cilvēku farmakokinētikas pētījumiem*

a) Apraksta šādus farmakokinētikas rādītājus:

- absorbcija (līmenis un pakāpe),
- izplatīšanās,
- vielmaiņa,
- izdalīšana.

Apraksta klīniski nozīmīgas pazīmes, tostarp kinētisko datu saistību ar devām, jo īpaši riska grupas pacientiem, kā arī atšķirības starp pirmsklīniskajos pētījumos izmantotajiem cilvēkiem un dzīvnieku sugām.

Papildus standarta farmakokinētikas pētījumiem ar daudziem eksemplāriem, populācijas farmakokinētikas analīze, kuras pamatā ir retu eksemplāru atlase, klīniskā izpēte var arī attiekties uz jautājumiem par to, kā raksturīgie un neraksturīgie faktori var ietekmēt devas un farmakokinētikas attiecību. Sniedz ziņojumus par farmakokinētikas un sākotnējās panesamības pētījumiem veseliem subjektiem un pacientiem, ziņojumus par farmakokinētikas pētījumiem, lai novērtētu raksturīgo un neraksturīgo faktoru iedarbību, un ziņojumus par populācijas farmakokinētikas pētījumiem.

b) Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem lietošanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakokinētisko mijiedarbību.

5.2.4. *Ziņojumi par cilvēku farmakodinamikas pētījumiem*

a) Parāda farmakodinamisko darbību saistībā ar iedarbību, ieskaitot:

- devas un reakcijas attiecību, kā arī tās izmaiņas laikā,
- devas un lietošanas nosacījumu pamatojumu,
- ja iespējams, darbības veidu.

Apraksta farmakodinamisko darbību, kas nav saistīta ar iedarbīgumu.

Lai pamatotu secinājumus par jebkuru konkrētu potenciālo terapeitisko iedarbību, nepietiek parādīt farmakodinamisko iedarbību uz cilvēkiem.

- b) Ja zāles parasti paredzēts lietot kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem lietošanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakodinamisko mijiedarbību.

5.2.5. Ziņojumi par iedarbīguma un drošības pētījumiem

5.2.5.1. Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums

Parasti klīnisko izpēti veic kā "kontrolētu klīnisko izpēti", ja iespējams, izmanto nejaušības metodi un attiecīgi salīdzinot ar placebo un ar apstiprinātām zālēm, kam ir pierādīta terapeitiskā vērtība; visus citus plānus pamato. Kontroles grupu ārstēšana katrā ziņā būs atšķirīga un būs atkarīga arī no ētiskiem apsvērumiem un terapijas nozares; tādējādi dažos gadījumos var būt noderīgi salīdzināt jauno zāļu iedarbīgumu ar tādu apstiprinātu zāļu iedarbīgumu, kurām ir pierādīta terapeitiskā vērtība, nevis ar placebo iedarbīgumu.

- 1) Ciktāl iespējams un jo īpaši izpētē, kur zāļu iedarbīgumu nevar objektīvi izmērīt, attiecīgi rīkojas, lai nepieļautu neobjektivitāti – izmanto arī nejaušības metodi un aklo metodi.
- 2) Izpētes protokolā jāietver izmantojamo statistikas metožu sīks apraksts, pacientu skaits un viņu iesaistīšanas iemesli (tostarp aprēķini par izpētes apjomu), nozīmīgums un statistiskās vienības apraksts. Pasākumus, ko veic, lai nepieļautu neobjektivitāti, jo īpaši nejaušības metodi, dokumentē. Ja izpētē iesaistīti daudzi subjekti, nedrīkst uzskatīt, ka tas pietiekami aizstāj kontrolētu izpēti.

Datus par drošību izskata, ņemot vērā Komisijas publicētās pamatnostādnes, īpašu uzmanību pievēršot gadījumiem, kuru dēļ mainīta deva vai bijis nepieciešams vienlaikus lietot citas zāles, novēroti nopietni nevēlami notikumi, pacients izslēgts no pētījuma vai nomiris. Norāda visus palielināta riska grupas pacientus vai pacientu grupas un īpašu uzmanību pievērš potenciāli mazāk aizsargātiem pacientiem, kuru skaits var būt neliels, piem., bērni, grūtnieces, slimīgi vecāka gadagājuma cilvēki, cilvēki, kuriem ir izteikti vielmaiņas vai ekskrēcijas traucējumi utt. Apraksta drošības novērtējuma saistību ar zāļu iespējamo lietošanu.

5.2.5.2. Ziņojumi par tādu nekontrolētas klīniskās izpētes datu analīzi, kuri atteicas uz vairāk nekā vienu pētījumu, un citi ziņojumi par klīnisko izpēti

Iesniedz šos ziņojumus.

5.2.6. Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū

Ja zāles jau ir atļautas trešās valstīs, sniedz informāciju par attiecīgo zāļu un tādu(–as) pašu(–as) aktīvo(–ās) vielu(–as) saturošu zāļu blaknēm, ja iespējams – kopā ar datiem par lietojuma apmēriem minētajās valstīs.

5.2.7. Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti

Datu reģistrācijas formas un sarakstus ar datiem par atsevišķiem pacientiem, tos iesniedzot saskaņā ar Aģentūras publicētajām attiecīgajām pamatnostādnēm, sniedz tādā pašā kārtībā kā klīnisko pētījumu ziņojumus, indeksējot pēc pētījumiem.

II DAĻA

ĪPAŠA TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJA UN ĪPAŠAS PRASĪBAS

Dažām zālēm ir tādas raksturīgas pazīmes, ka attiecīgi jāpielāgo visas šī pielikuma I daļā noteiktās tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas prasības. Lai ņemtu vērā šīs konkrētās situācijas, pieteikuma iesniedzēji ievēro atbilstīgu un pielāgotu dokumentācijas noformējumu.

1. PLAŠA LIETOŠANA MEDICĪNĀ

Uz zālēm, kuru aktīvā(-ās) viela(-as) tiek plaši lietota(-as) medicīnā atbilstīgi 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļai un kuru iedarbīgums ir atzīts un drošības līmenis ir pieņemams, attiecas šādi īpaši noteikumi.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedz šā pielikuma I daļā aprakstīto 1., 2. un 3. moduli.

4. un 5. modulī sīki izstrādātā zinātniskā bibliogrāfijā norāda pirmsklīniskos un klīniskos rādītājus.

Lai pierādītu plašo lietošanu medicīnā, piemēro šādus īpašus noteikumus.

a) Faktori, kas jāņem vērā, lai pierādītu zāļu komponentu plašu lietošanu medicīnā, ir šādi:

- laiks, cik ilgi viela ir lietota,
- vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti,
- zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā) un
- zinātnisko novērtējumu saskaņība.

Tādēļ atšķirīgām vielām var būt vajadzīgi atšķirīgi laikposmi, lai noteiktu, ka tās tiek plaši lietotas. Tomēr katrā ziņā laiks, kas vajadzīgs, lai noteiktu, ka zāļu komponentu plaši lieto medicīnā, nedrīkst būt mazāks par desmit gadiem, sākot no pirmā sistemātiskā un dokumentētā minētās vielas kā zāļu lietojuma Kopienā.

- b) Pieteikuma iesniedzēja iesniegtajai dokumentācijai jāattiecas uz visiem drošības un/vai iedarbīguma novērtējuma aspektiem un jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģiskos pētījumos un jo īpaši salīdzinošos epidemioloģiskos pētījumos. Jādara zināma visa dokumentācija neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Attiecībā uz noteikumiem par "plašu lietošanu medicīnā" jo īpaši ir jāprecizē, ka "bibliogrāfiskā atsauce" uz citiem pierādījumu avotiem (pētījumi pēc laišanas tirgū, epidemioloģiskie pētījumi utt.) un nevis tikai uz datiem, kas saistīti ar testiem un izpēti, var būt derīgs preparāta drošības un iedarbīguma apliecinājums, ja pieteikumā šo informācijas avotu izmantošana ir pietiekami paskaidrota un pamatota.
- c) Īpaša uzmanība jāpievērš visai trūkstošajai informācijai un jāsniedz pamatojums, kāpēc var uzskatīt, ka drošības un/vai iedarbīguma pakāpe ir pieņemama, kaut arī trūkst dažu pētījumu.
- d) Pirmsklīniskās un/vai klīniskās izpētes pārskatos jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīme, kas attiecas uz produktu, kurš atšķiras no produkta, kas paredzēts tirdzniecībai. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām zālēm, par ko iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums, kaut arī starp tām pastāv atšķirības.
- e) Pieredzei, kas gūta pēc tam, kad laistas tirgū citas zāles, kuras satur tos pašus komponentus, ir īpaša nozīme, un pieteikuma iesniedzējiem īpaši jāizskata šis jautājums.

2. ĻOTI LĪDZĪGAS ZĀLES

- a) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta i) daļa (ļoti līdzīgas zāles), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus ar nosacījumu, ka oriģinālās tirdzniecības atļaujas turētājs pieteikuma iesniedzējam ir piekritis izmantot savstarpējas norādes uz turētāja iesniegto 4. un 5. moduļa saturu.
- b) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļa (ļoti līdzīgas zāles, t. i., patentētie medikamenti), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus un datus, kas parāda biopieejamību un bioekivalenci ar oriģinālajām zālēm ar nosacījumu, ka oriģinālās zāles nav bioloģiskas izcelsmes zāles (sk. II daļas 4. punktu "Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles").

Attiecībā uz šiem produktiem pirmsklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos galveno uzmanību pievērš šādiem elementiem:

- pamatojums, kādēļ tiek pieprasīta ļoti liela līdzība;
- kopsavilkums par piemaisījumiem, kas atrodami tās (to) aktīvās (–o) vielas(–u), kā arī gatavo zāļu sērijās (un attiecīgā gadījumā sadalīšanās produkti, kas rodas glabāšanas laikā), kuras iecerēts izmantot tirgū laižamajā produktā, un šo piemaisījumu novērtējums;
- bioekivalences pētījumu novērtējums vai pamatojums šādu pētījumu neveikšanai attiecībā uz pamatnostādņēm par "Biopieejamības un bioekivalences izpēti";
- atjaunināta publicētā literatūra, kas attiecas uz vielu un konkrēto pieteikumu. Var būt pieņemami, ka šādā nolūkā anotē rakstus no profesionālajiem žurnāliem;
- jebkurš apgalvojums zāļu aprakstā, par ko nav zināms vai par ko nevar secināt no zāļu raksturīgajām pazīmēm un/vai to terapeitiskās grupas, jāaplūko pirmsklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos un jāpamato ar publicēto literatūrā un/vai papildu pētījumiem.
- attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējam, ja tā pieteikums attiecas uz ļoti lielu līdzību, jāsniedz papildu dati, lai pierādītu dažādu atļautās aktīvās vielas sāļu, esteru vai atvasinājumu drošības un iedarbīguma īpašību līdzvērtīgumu.

3. ĪPAŠĀS SITUĀCIJĀS VAJADZĪGIE PAPILDU DATI

Ja ļoti līdzīgu zāļu aktīvā viela satur vienu un to pašu ārstniecisko sastāvdaļu, ko oriģinālais atļautais produkts, kas saistīts ar atšķirīgu sāļa/estera kompleksu/atvasinājumu, pierāda, ka sastāvdaļu farmakokinētikā, farmakodinamikā un/vai toksicitātē nav izmaiņu, kas varētu mainīt drošības/iedarbīguma raksturojumu. Ja izmaiņas ir, šo savienojumu uzskata par jaunu aktīvo vielu.

Ja zāles paredzētas citādei terapeitiskai lietošanai vai zāļu forma ir citāda vai tās paredzēts lietot citādos veidos un devās, vai zāļu devas ir atšķirīgas, sniedz attiecīgu toksikoloģisko un farmakoloģisko testu un/vai klīniskās izpētes rezultātus.

4. LĪDZĪGAS BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļas noteikumi var būt nepietiekami. Ja ar informāciju, kas vajadzīga par ļoti līdzīgiem produktiem (patentētie medikamenti), nevar pierādīt divu bioloģiskas izcelsmes zāļu līdzīgo būtību, sniedz papildu datus, jo īpaši toksikoloģisko un klīnisko raksturojumu.

Ja neatkarīgs pieteikuma iesniedzējs pēc datu aizsardzības perioda beigām iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikumu šā pielikuma I daļas 3.2 punktā noteiktām bioloģiskas izcelsmes zālēm, par ko ir dota atsauce uz oriģinālajām zālēm, kam Kopienā ir piešķirta tirdzniecības atļauja, piemēro šādu pieeju.

- Iesniedzamā informācija neierobežojas ar 1., 2. un 3. moduli (farmaceitiskie, ķīmiskie un bioloģiskie dati), ko papildina ar datiem par bioekvivalenci un biopieejamību. Papildu datu veidu un apjomu (t. i., toksikoloģiskie un citi pirmsklīniskās un attiecīgas klīniskās izpētes dati) nosaka katrā gadījumā atsevišķi saskaņā ar attiecīgajām zinātniskajām pamatnostādnēm.
- Bioloģiskas izcelsmes zāļu dažādības dēļ nepieciešamību pēc noteiktiem 4. un 5. modulī paredzētiem pētījumiem nosaka kompetentā iestāde, ņemot vērā katru atsevišķu zāļu īpašās raksturīgās pazīmes.

Vispārīgie piemērojamie principi, ņemot vērā konkrēto bioloģiskas izcelsmes zāļu raksturīgās pazīmes, ir norādīti pamatnostādnēs, ko publicējusi Aģentūra. Gadījumā, ja sākotnēji atļautajām zālēm ir vairāk par vienu indikāciju, to zāļu iedarbīgums un drošība, uz kurām attiecas pieteikums par līdzīgumu, ir jāpamato vai vajadzības gadījumā atsevišķi jāpierāda katra indikācija, uz kuru attiecas pieteikums.

5. ZĀLES AR NEMAINĪGU SASTĀVU

Pieteikumi, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta b) apakšpunkts, attiecas uz tādām jaunām zālēm, kas pagatavotas no vismaz divām aktīvajām vielām un kas nav iepriekš atļautas kā zāles ar nemainīgu sastāvu.

Attiecībā uz šādiem pieteikumiem iesniedz pilnīgu dokumentāciju (1. līdz 5. modulis) par zālēm ar nemainīgu sastāvu. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par ražošanas vietu un iespējamo ierosinātāju drošības novērtējumu.

6. DOKUMENTĀCIJA PIETEIKUMIEM ĀRKĀRTAS APSTĀKĻOS

Ja pieteikuma iesniedzējs atbilstīgi 22. pantā norādītajam var pierādīt, ka nespēj sniegt visaptverošus datus par iedarbīgumu un drošību pareizas lietošanas apstākļos, tāpēc ka:

- indikācijas, kam attiecīgās zāles ir paredzētas, sastopamas tik reti, ka nevar gaidīt, lai pieteikuma iesniedzējs sniegtu visaptverošus pierādījumus, vai
- visaptverošu informāciju nevar sniegt pašlaik uzkrātās zinātniskās pieredzes dēļ, vai
- šādas informācijas vākšana būtu pretrunā vispārpieņemtiem medicīnas ētikas principiem,

tirdzniecības atļaujas var piešķirt, ievērojot noteiktas īpašas saistības.

Šīs saistības var iekļaut:

- kompetentās iestādes noteiktajā laikā pieteikuma iesniedzējs pabeidz noteikto pētījumu programmu, kuras rezultāti būs atkārtota ieguvumu/riska novērtējuma pamatā,
- attiecīgās zāles drīkst pārdot tikai ar ārsta recepti, un dažos gadījumos to var lietot tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā, iespējams, slimnīcā, un attiecībā uz radiofarmaceitisku preparātu uzraudzību veic pilnvarota persona,
- lietošanas instrukcija un visa medicīniska informācija vērš ārsta uzmanību uz to, ka par attiecīgajām zālēm pieejamie dati dažos precizētos aspektos vēl nav pietiekami.

7. JAUKTIE TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMI

Jaukti tirdzniecības atļaujas pieteikumi ir tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācija, ja 4. un/vai 5. modulis sastāv no ziņojumiem par ierobežotu pirmsklīnisko un/vai klīnisko izpēti, ko veicis pieteikuma iesniedzējs, un bibliogrāfiskām norādēm. Visi pārējie moduļi atbilst šā pielikuma I daļā aprakstītajai struktūrai. Kompetentā iestāde akceptē pieteikuma iesniedzēja piedāvāto formu, katru gadījumu izskatot atsevišķi.

III DAĻA

SPECIFISKAS ZĀLES

Šajā daļā ir noteiktas īpašas prasības attiecībā uz noteiktu zāļu īpašībām.

1. BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

1.1. No plazmas iegūtās zāles

Atkāpjoties no 3. moduļa noteikumiem, zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, dokumentācijas prasības, kas minētas daļā "Informācija par izejvielām un jēlvielām", attiecībā uz izejvielām, kuras ražotas no cilvēka asins/plazmas, var aizstāt ar plazmas pamatlīetu, kas ir apstiprināta saskaņā ar šo daļu.

a) *Principi*

Šajā pielikumā:

- plazmas pamatlīeti ir no tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas atsevišķa dokumentācija, kurā sniegta sīka visa attiecīgā informācija par raksturīgajām pazīmēm cilvēka plazmai, kas kā izejviela un/vai jēlviela izmantota apakšfrakciju/starpfrakciju, palīgvielas(-u) un aktīvās(-o) vielas(-u) komponentu ražošanā, kas ir daļa zālēs vai medicīnas ierīcēs, kuras minētas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2000/70/EK (2000. gada 16. novembris), ar ko groza Padomes Direktīvu 93/42/EK par medicīniskām ierīcēm, kurās izmanto stabilus cilvēka asins vai cilvēka asins plazmas atvasinājumus ⁽¹⁾,
- katrs cilvēka plazmas frakcionēšanas/apstrādes centrs vai iestāde sagatavo un atjaunina plazmas pamatlīetā minēto attiecīgās detalizētās informācijas kopumu,
- plazmas pamatlīetu Aģentūrai vai kompetentajai iestādei iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs. Ja tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs nav plazmas pamatlīetas turētājs, plazmas pamatlīetu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam, lai varētu to iesniegt kompetentajai iestādei. Katrā ziņā pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs uzņemas atbildību par zālēm,
- kompetentā iestāde, kas novērtē tirdzniecības atļaujas pieteikumu, pirms lēmuma pieņemšanas sagaida, līdz Aģentūra izdod sertifikātu,
- tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas attiecas uz komponentu, kurš iegūts no cilvēka plazmas, vienmēr atsaucas uz plazmas pamatlīetu par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela.

b) *Saturs*

Saskaņā ar 109. panta noteikumiem, kurā grozījumi izdarīti ar Direktīvu 2002/98/EK, ar ko nosaka prasības donoriem un donoru nodoto materiālu testēšanai, plazmas pamatlīetā iekļauj informāciju par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela, un konkrēti par šādiem jautājumiem:

- 1) plazmas izcelsme:
 - i) informācija par centriem vai iestādēm, kur savāc asinis/plazmu, tostarp par inspekcijām un apstiprinājumu, kā arī epidemioloģiskie dati par infekcijām, ko pārnēsā ar asinīm,
 - ii) informācija par centriem vai iestādēm, kur veic donoru materiālu un plazmas fondu testēšanu, iekļaujot arī datus par inspekcijām un apstiprinājumu,
 - iii) asins/plazmas donoru izvēles/izslēgšanas kritēriji,
 - iv) izmantotā sistēma, kas nodrošina, ka var izsekot katra donora nodotā materiāla ceļu no asins/plazmas savākšanas līdz gatavajam produktam un otrādi;
- 2) plazmas kvalitāte un drošība:
 - i) atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijām,
 - ii) asins/plazmas materiālu un fondu testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, arī informācija par testa metodēm un attiecībā uz plazmas fondu – validācijas dati par izmantotajiem testiem,
 - iii) asins un plazmas savākšanai lietoto maisiņu tehniskais raksturojums, arī informācija par lietoto antikoagulanta šķīdumu,
 - iv) plazmas glabāšanas un transportēšanas apstākļi,
 - v) veiktās inventarizācijas procedūras un/vai karantīnas periods,
 - vi) plazmas fonda raksturojums;
- 3) izmantotā sistēma, kas nosaka no plazmas iegūto zāļu ražotāja un/vai plazmas fracionētāja/apstrādātāja, no vienas puses, un asins/plazmas savākšanas un testēšanas centru vai iestāžu, no otras puses, mijiedarbības nosacījumus un specifikācijas, par ko panākta vienošanās.

Papildus tam plazmas pamatlietā iekļauj to zāļu sarakstu, uz kurām plazmas pamatlietā attiecas, neatkarīgi no tā, vai zālēm ir piešķirta tirdzniecības atļauja vai arī šādas atļaujas piešķiršana ir procesā, arī par zālēm, kas minētās 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm.

c) *Novērtēšana un sertificēšana*

- Par vēl neatļautām zālēm tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs kompetentajai iestādei iesniedz pilnīgu dokumentāciju un atsevišķu plazmas pamatlietu, ja tāda jau nav iesniegta.
- Plazmas pamatlietu zinātniski un tehniski novērtē Aģentūra. Ja novērtējums ir pozitīvs, par plazmas pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem, un arī novērtējuma ziņojumu. Izdots sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.
- Plazmas pamatlietu atjaunina un katru gadu sertificē atkārtoti.

- Vēlāk veiktās izmaiņas plazmas pamatlīnijas noteikumos jānovērtē atbilstoši procedūrai, kas noteikta Komisijas Regula (EK) Nr. 542/95 ⁽¹²⁾ par izmaiņu izskatīšanu tirdzniecības atļaujas nosacījumos, uz ko attiecas Padomes Regula (EEK) Nr. 2309/93 (1993. gada 22. jūlijs), ar ko nosaka kārtību, kā Kopienā apstiprina un pārbauda cilvēkiem paredzētas zāles un veterinārās zāles, kā arī izveido Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūru ⁽¹³⁾. Šo izmaiņu novērtēšanas nosacījumi ir noteikti Regulā (EK) Nr. 1085/2003.
- Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu plazmas pamatlīnijas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.
- Ja plazmas pamatlīnija attiecas tikai uz tām no asins/plazmas iegūtajām zālēm, kuru tirdzniecības atļauja ir derīga tikai vienā dalībvalstī, tad, atkāpjoties no šā punkta (novērtēšana un sertifikācija) otrā ievilkuma noteikumiem, minētās plazmas pamatlīnijas zinātnisko un tehnisko novērtējumu veic šīs dalībvalsts kompetentā iestāde.

1.2. **Vakcīnas**

Attiecībā uz cilvēkiem paredzētām vakcīnām, atkāpjoties no 3. moduļa "Aktīvā(-ās) viela(-as)" noteikumiem, ja izmanto vakcīnas antigēnu pamatlīnijas sistēmu, piemēro šādas prasības.

Tādas vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas nav paredzēta cilvēkiem, jāiekļauj katra tā vakcīnas antigēna pamatlīnija, kurš ir šīs vakcīnas aktīvā viela.

a) *Principi*

Šajā pielikumā:

- vakcīnas antigēnu pamatlīnija ir atsevišķa vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas daļa, kurā ietverta visa attiecīgā informācija par to aktīvo vielu bioloģiskajām, farmaceutiskajām un ķīmiskajām īpašībām, kas ir šo zāļu sastāvdaļa. Atsevišķā sastāvdaļa var attiekties uz vienu vai vairākām monovakcīnām un/vai kombinētajām vakcīnām, ko iesniedz viens un tas pats pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs.
- Vakcīna var saturēt vienu vai vairākus atšķirīgus vakcīnas antigēnus. Vakcīnā ir tikpat daudz aktīvās(-o) vielas(-u), cik vakcīnas antigēna(-u).
- Kombinēta vakcīna satur vismaz divus atšķirīgus vakcīnas antigēnus, kas aizsargā no vienas vai vairākām infekcijas slimībām.
- Monovakcīna ir tāda, kas satur vienu vakcīnas antigēnu, kas aizsargā no vienas infekcijas slimības.

b) *Saturs*

Vakcīnas antigēnu pamatlīnija ietver šādu informāciju no 3. moduļa attiecīgās daļas (Aktīvā viela) par "Kvalitātes datiem", kā noteikts šā pielikuma I daļā.

Aktīvā viela

1. Vispārīga informācija, tostarp atbilstība attiecīgajai(-ajām) Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(-ām).
2. Informācija par aktīvās vielas ražošanu. Šajā sadaļā jāietver ražošanas procesa apraksts, informācija par izejvielām un jēlvielām, īpašiem pasākumiem saistībā ar TSE un iespējamo ierosinātāju drošības novērtējumu, kā arī iekārtām un aprīkojumu.

3. Aktīvās vielas raksturojums
4. Aktīvās vielas kvalitātes kontrole
5. References standarti un materiāli
6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma
7. Aktīvās vielas stabilitāte

c) *Novērtēšana un sertifikācija*

- Par jaunām vakcīnām, kas satur jaunu vakcīnas antigēnu, pieteikuma iesniedzējs kompetentai iestādei iesniedz pilnīgu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, iekļaujot visas vakcīnas antigēnu pamatlīetas par katru atsevišķu vakcīnas antigēnu, kas ir jaunās vakcīnas daļa, ja šāda atsevišķa vakcīnas antigēna pamatlīeta jau nav iesniegta. Aģentūra veic visu vakcīnas antigēnu pamatlīetu zinātnisko un tehnisko novērtējumu. Ja novērtējums ir pozitīvs, par katru vakcīnas antigēnu pamatlīetu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Eiropas tiesību aktiem, un arī novērtējuma ziņojumu. Sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.
- Pirmā ievilkuma noteikumi attiecas arī uz visām vakcīnām, kas sastāv no jaunas vakcīnas antigēnu kombinācijas, neatkarīgi no tā, vai viens vai vairāki šie vakcīnas antigēni ir Kopienā jau atļautu vakcīnu daļa.
- Aģentūra saskaņā ar Komisijas Regulā (EK) Nr. 1085/2003 noteikto procedūru zinātniski un tehniski novērtē satura izmaiņas, kas veiktas Kopienā atļautas vakcīnas antigēnu pamatlīetā. Ja novērtējums ir pozitīvs, Aģentūra par vakcīnas antigēnu pamatlīetu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem. Izdots sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.
- Ja vakcīnas antigēnu pamatlīeta attiecas tikai uz vakcīnu, kam tirdzniecības atļauja nav/netiks piešķirta saskaņā ar Kopienas procedūru, tad, atkāpjoties no šā punkta (novērtēšana un sertifikācija) pirmā, otrā un trešā ievilkuma noteikumiem un ar nosacījumu, ka atļautajā vakcīnā ietilpst vakcīnas antigēni, kas nav novērtēti saskaņā ar Kopienas procedūru, minētās vakcīnas antigēnu pamatlīetas un no tās izrietošo izmaiņu zinātnisko un tehnisko novērtējumu veic valsts kompetentā iestāde, kas piešķirusi tirdzniecības atļauju.
- Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķirusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu vakcīnas antigēnu pamatlīetas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.

2. RADIOFARMACEITISKIE PRODUKTI UN PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceutiskie produkti**

Šajā nodaļā pieteikumiem, kuru pamatā ir 6. panta 2. punkts un 9. pants, iesniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādu īpašu informāciju.

3. *modulis*

- a) Attiecībā uz radiofarmaceutisko komplektu, kam ražotājs pēc piegādes veic radioaktīvo iezīmēšanu, aktīvo vielu uzskata par preparāta daļu, kurai paredzēts nest vai saistīt radionuklīdu. Radiofarmaceutisko komplektu ražošanas metodes aprakstā iekļauj informāciju par komplekta ražošanu un informāciju par ieteicamo galīgo apstrādi, kurā iegūst radiofarmaceutisko produktu. Vajadzīgās radionuklīda specifikācijas attiecīgā gadījumā apraksta saskaņā ar Eiropas Farmakopejas vispārīgo monogrāfiju vai īpašajām monogrāfijām. Turklāt apraksta visus savienojumus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā. Apraksta arī radioaktīvi iezīmētā savienojuma struktūru.

Attiecībā uz radionuklīdiem apraksta attiecīgās kodolreakcijas.

Ģeneratorā par aktīvajām vielām uzskata gan primāros, gan sekundāros radionuklīdus.

- b) Norāda radionuklīda īpašības, izotopa identitāti, iespējamās piemaisījumus, nesēju, lietošanu un konkrēto iedarbību.
- c) Izejvielas ietver apstarošanas mērķa izejvielas.
- d) Sniedz apsvērumus par ķīmisko/radioķīmisko tīrību un tās saistību ar bioloģisko sadalījumu.
- e) Apraksta radionuklīda tīrību, radioķīmisko tīrību un īpašo aktivitāti
- f) Attiecībā uz ģeneratoriem jānorāda informācija par primāro un sekundāro radionuklīdu testiem. Attiecībā uz ģeneratoru eluātiem sniedz informāciju par primāro radionuklīdu un citu ģeneratora sistēmas komponentu testiem.
- g) Prasību izteikt aktīvo vielu saturu ar aktīvo vienību masu attiecina tikai uz radiofarmaceitisko preparātu iepakojumiem. Attiecībā uz radionuklīdiem radioaktivitāti izsaka bekerelos konkrētā dienā un vajadzības gadījumā – laikā, norādot laika zonu. Norāda radiācijas veidu.
- h) Attiecībā uz komplektiem gatavo zāļu specifikācijās iekļauj zāļu iedarbīguma testus pēc radioaktīvās iezīmēšanas. Iekļauj atbilstīgas radioaktīvi iezīmētā savienojuma radioķīmiskās un radionuklīda tīrības pārbaudes. Identificē un nosaka visus materiālus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā.
- i) Sniedz informāciju par radionuklīdu ģeneratoru, radionuklīdu komplektiem un radioaktīvi iezīmētu produktu stabilitāti. Dokumentē vairāku devu pudelītēs iepakotu radiofarmaceitisko produktu stabilitāti lietošanas laikā.

4. modulis

Toksicitāti vēlamā saistīt ar radiācijas devu. Diagnostē tās ir radiofarmaceitisko produktu lietošanas sekas; terapijā – vēlamā īpašība. Tādēļ radiofarmaceitisko preparātu drošības un iedarbīguma novērtējumā pievēršas prasībām attiecībā uz zālēm un radiācijas dozimetrijas aspektiem. Dokumentē radiācijas iedarbību uz orgāniem/audiem. Absorbētās radiācijas devas novērtējumu aprēķina saskaņā ar konkrētu starptautiski atzītu sistēmu atbilstoši konkrētajam lietošanas veidam.

5. modulis

Attiecīgā gadījumā sniedz klīniskās izpētes rezultātus, kas citādi pamatoti klīniskās izpētes pārskatos.

2.2. Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai

Radiofarmaceitiskam prekursoram, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai, galvenais mērķis ir sniegt informāciju par iespējamām vājas radioaktīvās iezīmēšanas iedarbības sekām vai *in vivo* radioaktīvi iezīmēta konjugāta disociāciju, t. i., par jautājumiem, kas saistīti ar iedarbību, ko pacientam rada brīvie radionuklīdi. Turklāt jāsniedz arī attiecīgā informācija par arodapdraudējumu, t. i., radiācijas iedarbību uz slimnīcas personālu un vidi.

Jo īpaši attiecīgā gadījumā norāda šādu informāciju.

3. modulis

Attiecīgā gadījumā 3. moduļa noteikumi atbilstīgi iepriekš noteiktajam (a) līdz i) ievilkums) attiecas uz radiofarmaceitisko prekursoru reģistrāciju.

4. modulis

Sniedz tādu pētījumu rezultātus par vienreizējas devas un atkārtotas devas toksicitāti, kas veikti saskaņā ar Padomes Direktīvu 87/18/EEK un 88/320/EEK noteikumiem par labu laboratorijas praksi, ja vien nav pamatoti rīkoti citādi.

Šajā konkrētajā gadījumā mutagenitātes pētījumi ar radionuklīdu nav uzskatāmi par derīgiem.

Sniedz informāciju par attiecīgā "aukstā" nuklīda ķīmisko toksicitāti un dispozīciju.

5. modulis

No paša prekursora klīniskās izpētes iegūtā klīniskā informācija nav uzskatāma par nozīmīgu attiecībā uz konkrēto prekursoru, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai.

Tomēr sniedz informāciju, kas pierāda radiofarmaceitiskā prekursora lietderību, ja tas ir piesaistīts attiecīgajām nesēj molekulām.

3. HOMEOPĀTISKĀS ZĀLES

Šajā iedaļā ietverti īpaši noteikumi par 3. un 4. moduļa piemērošanu 1. panta 5. punktā noteiktajām homeopātiskajām zālēm.

3. modulis

3. moduļa noteikumi attiecas uz dokumentiem, kas iesniegti saskaņā ar 15. pantu, 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotajai reģistrācijai, kā arī uz dokumentiem citu 16. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reģistrācijai ar turpmākām izmaiņām.

a) Terminoloģija

Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā aprakstītās homeopātiskās izejvielas nosaukumam latīņu valodā jāaskan ar Eiropas Farmakopejā lietoto nosaukumu latīņu valodā vai, ja tur tāda nav – dalībvalsts oficiālajā farmakopejā. Attiecīgā gadījumā sniedz katrā dalībvalstī izmantoto(-os) tradicionālo(-os) nosaukumu(-us).

b) Izejmateriālu kontrole

Ar pieteikumu kopā iesniegtos datus un dokumentus par izejvielām, t. i., par visiem materiāliem, tostarp jēlvielām un starpsavienojumiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, papildina ar datiem par homeopātisko izejvielu.

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz visām izejvielām un jēlvielām, kā arī uz ražošanas procesa starpposmiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas iekļaujams gatavajās zālēs. Ja iespējams, ir vajadzīga iekļaujamā galīgā atšķaidījuma noteikšana, ja sastāvā ir toksiski komponenti un ja kvalitāti nevar kontrolēt augstās atšķaidījuma pakāpes dēļ. Katrs ražošanas procesa solis no izejvielām līdz galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, ir pilnībā jāapraksta.

Ja ir iekļauti atšķaidījumi, šie atšķaidīšanas soļi jāveic saskaņā ar homeopātiskās ražošanas metodēm, kas noteiktas Eiropas Farmakopejas attiecīgajā monogrāfijā vai, ja tur tādu nav – dalībvalsts oficiālajā farmakopejā.

c) Gatavo zāļu kontroles testi

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz gatavajām homeopātiskajām zālēm; jebkurš izņēmums pieteikuma iesniedzējam ir pienācīgi jāpamato.

Identificē un nosaka visus toksikoloģiski nozīmīgos komponentus. Ja var pamatot, ka visu toksikoloģiski nozīmīgo komponentu identificēšana un/vai noteikšana nav iespējama, piem., to atšķaidījuma gatavajās zālēs dēļ, kvalitāti pierāda ar ražošanas un atšķaidīšanas procesa pilnīgu validāciju.

d) Stabilitātes testi

Jāpierāda gatavo zāļu stabilitāte. Homeopātisko izejvielu stabilitātes dati parasti ir attiecināmi uz atšķaidījumiem/saberzto masu, ko no tām iegūst. Ja aktīvās vielas identifikācija vai noteikšana nav iespējama atšķaidījuma pakāpes dēļ, var ņemt vērā zāļu formas stabilitātes datus.

4. modulis

4. moduļa noteikumi attiecas uz 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotu reģistrāciju ar papildu specifikācijām.

Visa trūkstošā informācija jāpamato, piem., pamatojums jāsniedz par to, kādēļ pieņemama drošības līmeņa pierādījums ir pieņemams, kaut arī nav dažu pētījumu.

4. AUGU IZCELSMES ZĀLES

Augu izcelsmes zāļu reģistrācijas pieteikumos sniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādas konkrētas ziņas.

3. modulis

3. moduļa noteikumi, tostarp atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(-ām), attiecas uz augu izcelsmes zāļu reģistrāciju. Ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniegts pieteikums.

Izskata šādus augu izcelsmes zālēm specifiskus aspektus.

1) Augu izcelsmes vielas un augu izcelsmes preparāti

Šajā pielikumā termini "augu izcelsmes vielas un preparāti" ir pielīdzināti terminiem "augu izcelsmes zāles un preparāti", kas definēti Eiropas Farmakopejā.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes vielas definīciju, citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes preparāta definīciju, augu izcelsmes vielas attiecību pret augu izcelsmes preparātu, ekstrakcijas šķīdinātāju(-us), citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Lai attiecīgā gadījumā dokumentētu augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) struktūru, norāda fizikālo formu, to komponentu aprakstu, kuru terapeitiskā iedarbība ir zināma, vai marķieru (molekulformula, relatīvā molekulmasa, struktūrformula, arī relatīvā un absolūtā stereoķīmija, molekulformula un relatīvā molekulmasa) aprakstu, kā arī cita(-u) komponenta(-u) aprakstu.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes vielas ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu piegādātāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes vielas ražošanā/savākšanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes preparāta ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu ražotāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes preparāta ražošanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas ražošanas procesa un procesa vadības aprakstu sniedz informāciju, lai pienācīgi aprakstītu augu ražošanu un augu savākšanu, arī ārstniecības augu ģeogrāfisko izcelsmi un audzēšanas, novākšanas, kaltēšanas un glabāšanas apstākļus.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta ražošanas procesa un procesa kontroles aprakstu sniedz informāciju, kas pienācīgi apraksta augu izcelsmes preparāta ražošanas procesu, arī apstrādes, šķīdinātāju un reagentu, attīrīšanas posmu un standartizācijas aprakstus.

Attiecībā uz ražošanas procesa uzlabošanu attiecīgā gadījumā sniedz konspektīvu pārskatu par augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) apstrādi, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes vielu(-ām) un augu izcelsmes preparātu(-iem), kas kā aktīvā(-ās) viela(-as) ietilpst augu izcelsmes zālēs, par ko iesniegts pieteikums.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas struktūras un citu raksturlielumu izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par botānisko, makroskopisko, mikroskopisko, fitoķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta struktūras un citu raksturlielumu izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par fitoķīmisko un fizikālķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) specifiskās.

Attiecīgā gadījumā norāda augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) analītiskās procedūras.

Attiecībā uz analītisko procedūru validāciju attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par analītisko validāciju, iekļaujot augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) testēšanā izmantoto analītisko procedūru eksperimentālos datus.

Attiecībā uz sēriju analīzi attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) sēriju un sēriju analīžu rezultātu aprakstu, arī par farmakopējā iekļautajām vielām.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) specifiskās pamatojumu.

Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) testēšanā izmantotajiem references standartiem vai materiāliem.

Ja augu izcelsmes viela vai augu izcelsmes preparāts ir iekļauts monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izdotu atbilstības sertifikātu.

2) Augu izcelsmes zāles

Attiecībā uz zāļu formas izstrādi jāsniedz konspektīvs pārskats par augu izcelsmes zāļu izstrādi, ņemot vērā paredzēto lietošanas veidu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko produktu fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes zālēm, par ko iesniegts pieteikums.

5. ZĀLES RETI SASTOPAMU SLIMĪBU ĀRSTĒŠANAI

- Attiecībā uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai Regulas (EK) Nr. 141/2000 nozīmē var piemērot II daļas 6. punkta vispārīgos noteikumus (ārkārtas apstākļi). Tādā gadījumā pieteikuma iesniedzējs pirmsklīniskās un klīniskās izpētes kopsavilkumos pamato iemeslus, kādēļ nav iespējams sniegt pilnīgu informāciju, un pamato attiecīgo zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai ieguvumu/riska attiecību.
- Ja tādas tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs, kas attiecas uz zālēm reti sastopamu slimību ārstēšanai, atsaucas uz 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļas noteikumiem un šā pielikuma II daļas 1. punktu (plaša lietošana medicīnā), atkāpjoties no tiem saskaņā ar šīs direktīvas 5. panta noteikumiem sistematisko un dokumentēto attiecīgās vielas lietošanu var attiecināt uz minētās vielas lietošanu.

IV DAĻA

UZLABOTAS TERAPEITISKĀS IEDARBĪBAS ZĀLES

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāles iegūst ražošanas procesos, kur par aktīvajām vielām vai aktīvo vielu daļu izmanto galvenokārt dažādas gēnu pārnesei ceļā radītas biomolekulas un/vai bioloģiski uzlabotas terapeitiski pārveidotas šūnas.

Šādām zālēm tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas noformējums atbilst šā pielikuma I daļas prasībām.

Piemēro 1. līdz 5. moduli. Attiecībā uz ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē uzmanību pievērš ģenētiski modificēto organismu noturībai recipientā un arī ģenētiski modificēto organismu replikācijai un/vai pārveidojumiem, tos izplatot vidē. Informācija par vides risku jāatspoguļo 1. moduļa pielikumā.

1. GĒNU TERAPIJAS ZĀLES (CILVĒKU UN KSENOGĒNAS)

Šajā pielikumā gēnu terapijas zāles nozīmē produktu, kas iegūts no tāda ražošanas procesu kopuma, kuru mērķis ir pārnest profilaktisku, diagnostisku vai terapeitisku gēnu (t. i., nukleīnskābes daļu) uz cilvēka/dzīvnieka šūnām vai nu *in vivo* vai *ex vivo* un tā sekojošā izpausme *in vivo*. Gēnu pārnese ir ekspresijas sistēma, kas ietilpst pārnesei sistēmā, ko pazīst kā vektoru, kas var gan būt, gan nebūt vīrusu izcelsmes. Vektors var būt iekļauts arī cilvēka vai dzīvnieka šūnā.

1.1. Gēnu terapijas zāļu dažādība

a) *Gēnu terapijas zāles, kuru pamatā ir alogēnas vai ksenogēnas šūnas*

Vektors pirms pārnesei uz saimniekšūnām ir gatavs un tiek glabāts.

Šūnas ir iegūtas iepriekš un var tikt apstrādātas kā šūnu banka (bankas kolekcijas vai banka, kas izveidota no cilmes šūnām) ar ierobežotu dzīvotspēju.

Šūnas, kas ģenētiski modificētas ar vektoru, ir aktīvā viela.

Gatavo zāļu iegūšanai var veikt papildu darbības. Pēc būtības tādas zāles ir paredzētas lietot noteiktam skaitam pacientu.

b) *Gēnu terapijas zāles, kurās izmantotas autologas cilvēka šūnas*

Aktīvā viela ir gatava vektoru kopums, kas pirms pārnesei uz autologām šūnām tiek glabāts.

Lai iegūtu gatavās zāles, var veikt papildu darbības.

Šīs zāles gatavo no konkrēta pacienta iegūtām šūnām. Vēlāk šūnas tiek ģenētiski modificētas, izmantojot gatavu vektoru, kas satur attiecīgo gēnu, kurš iepriekš sagatavots un veido aktīvo vielu. Preparātu injicē pacientam, un tas ir paredzēts vienam pacientam. Visu ražošanas procesu no šūnu savākšanas no pacienta līdz pat injicēšanai pacientam uzskata par vienu intervenci.

c) *Gatavu vektoru lietošana ar iespraustu (profilaktisku, diagnostisku vai terapeitisku) ģenētisko materiālu.*

Aktīvā viela ir gatavu vektora kopums.

Lai iegūtu gatavās zāles, var veikt papildu darbības. Šāda veida zāles ir paredzētas lietošanai vairākiem pacientiem.

Ģenētiskā materiāla pārnesei var veikt, gatavo vektoru tieši injicējot recipientiem.

1.2. Īpašas prasības attiecībā uz 3. moduli

Gēnu terapijas zāles ir šādas:

- kailā nukleīnskābe,
- kompleksā nukleīnskābe vai vektori, kas nav vīrusu vektori,
- vīrusu vektori.
- ģenētiski modificētas šūnas.

Attiecībā uz citām zālēm izšķir trīs galvenos ražošanas procesa faktorus, t. i.,

- izejvielas – materiāli, no kā ražo aktīvo vielu, piem., attiecīgais gēns, ekspresijas plazmīdas, šūnu un vīrusu bankas vai vektori, kas nav vīrusu vektori,
- aktīvā viela: rekombinantais vektors, vīruss, kailās vai kompleksās plazmīdas, vīrusus ražojošās šūnas, *in vitro* ģenētiski modificētas šūnas,
- gatavās zāles: aktīvā viela galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Atkarībā no gēnu terapijas zāļu veida, lietošanas veida un nosacījumiem var būt nepieciešama pacienta šūnu ārstēšana *ex vivo* (sk. 1.1. punkta b) apakšpunktu).

Īpašu uzmanību pievērš šādiem jautājumiem:

- a) Sniedz informāciju par gēnu terapijas zāļu attiecīgajiem rādītājiem, tostarp par to izpausmi mērķa šūnu populācijā. Sniedz informāciju par kodētu gēnu secības avotu, uzbūvi, raksturojumu un verifikāciju, tostarp par tās viengabalainību un stabilitāti. Papildus terapeitiskajam gēnam norāda arī citu gēnu pilnīgu secību, regulētājelementus un vektora pamatzubūvi.
- b) Sniedz informāciju par tā vektora raksturojumu, kas izmantots gēna pārnesei un uzņemšanai. Šeit jāiekļauj tā fizikālķīmiskais un/vai bioloģiskais/imunoloģiskais raksturojums.

Par zālēm, kam gēnu pārnesei izmanto mikroorganismu, piem., baktērijas vai vīrusus (bioloģiskā gēnu pārnese), sniedz datus par vecāku celma patoģenēzi un par tā tropismu uz īpašiem audiem un šūnu tipiem, kā arī mijiedarbības šūnu atkarību no cikla.

Par zālēm, kam gēnu pārnesei neizmanto bioloģiskus līdzekļus, norāda atsevišķu komponentu un to kombināciju fizikālķīmiskās īpašības.

- c) Šūnu banku vai sējmateriāla sērijas izveidošanas principus un raksturojumu pēc vajadzības attiecina uz gēnu terapijas zālēm.
- d) Norāda rekombinantā vektora saimniekšūnu avotu.

Dokumentē cilvēka avota raksturojumu, piem., vecumu, dzimumu, mikrobioloģisko un vīrusu analīžu rezultātus, izslēgšanas kritērijus un izcelsmes valsti.

Par dzīvnieku izcelsmes šūnām norāda sīku informāciju šādos jautājumos:

- dzīvnieku izcelsmes noteikšana,
- lopkopība un aprūpe,
- transgēnie dzīvnieki (izveidošanas metodes, transgēno šūnu raksturojums, iesprausto gēnu īpašības),
- pasākumi izcelsmes/donoru dzīvnieku infekciju novēršanai un uzraudzībai,
- testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem,
- aprīkojums,
- izejvielu un jēlvielu kontrole.

Dokumentē šūnu savākšanas metožu aprakstu, arī atrašanās vietu, audu veidu, apstrādes procesu, transportēšanu, glabāšanu un izsekojamību, kā arī savākšanas procesa laikā veiktās pārbaudes.

- e) Vīrusu drošības novērtējums, kā arī produktu izsekojamība no donora līdz gatavajām zālēm ir būtiska iesniedzamās dokumentācijas daļa. Piem., jāizslēdz replicēties spējīgu vīrusu klātbūtne replicēties nespējīgu vīrusu vektoru bankās.

2. SOMATISKO ŠŪNU TERAPIJAS ZĀLES (CILVĒKU UN KSENOGĒNAS)

Šajā pielikumā somatisko šūnu terapijas zāles ir autologas (no paša pacienta), alogēnas (no cita cilvēka) vai ksenogēnas (no dzīvniekiem) somatiskas dzīvas šūnas, ko izmanto cilvēkiem un kā bioloģiskais raksturojums ir būtiski mainīts, ar tām manipulējot, lai gūtu terapeitisku, diagnostisku vai profilaktisku iedarbību ar metaboliskiem, farmakoloģiskiem vai imunoloģiskiem līdzekļiem. Šajā manipulācijā ir iekļauta autologo šūnu populāciju paplašināšana vai aktivizēšana *ex vivo* (piem., adoptīvā imūnterapija), ar medicīnas ierīcēm saistītu alogēno vai ksenogēno šūnu lietošana *ex vivo* vai *in vivo* (piem., mikro kapsulas, kompleksās matricas, kas bioloģiski noārdās vai nenoārdās).

Īpašas prasības šūnu terapijas zālēm attiecībā uz 3. moduli

Somatisko šūnu terapijas zāles ir šādas:

- šūnas, ar ko manipulē, lai kvalitatīvi vai kvantitatīvi pārveidotu to imunoloģiskās, metaboliskās vai citas funkcionālās īpašības,
- šūnas, ko šķiro, atlasa un ar ko manipulē, lai vēlāk ražošanas procesā iegūtu gatavās zāles,
- šūnas, ar ko manipulē un ko kombinē ar bezšūnu komponentiem (piem., bioloģiskās vai inertās matricas vai medicīnas ierīces) un kas parāda vielas paredzēto darbību gatavajās zālēs,
- autologo šūnu atvasinājumi, kas īpašu kultūru apstākļos izpaužas *in vitro*,
- šūnas, kas ir ģenētiski modificētas vai ar ko izdarītas citādas manipulācijas, lai tām izpaustos iepriekš neizpaukušās homoloģiskas vai nehomoloģiskas funkcionālās īpašības.

Visu ražošanas procesu no šūnu savākšanas no pacienta (autologa situācija) līdz pat injicēšanai pacientam uzskata par vienu intervenci.

Par citām zālēm nosaka šādus trīs ražošanas procesus:

- izejvielas – vielas, no kā ražo aktīvo vielu, t. i., orgāni, audi, ķermeņa šķidrums vai šūnas,
- aktīvā viela – šūnas, ar ko izdarītas manipulācijas, šūnu lizāti, augoša šūnu kultūra un šūnas, ko izmanto kopā ar inertām matricām vai medicīnas ierīcēm,
- gatavās zāles – aktīvā viela tās galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā.

a) Vispārīga informācija par aktīvo(–ajām) vielu(–ām)

Šūnu terapijas zāļu aktīvās vielas sastāv no šūnām, kas pēc pārstrādāšanās *in vitro* uzrāda profilaktiskas, diagnostiskas vai terapeitiskas īpašības, kas atšķiras no sākotnējām fizioloģiskajām vai bioloģiskajām īpašībām.

Šajā iedaļā apraksta attiecīgo šūnu un kultūru veidu. Dokumentē audus, orgānus vai bioloģiskos šķidrumus, no kā šūnas iegūtas, kā arī donoru materiālu autologās, alogēnās vai ksenogēnās īpašības un to ģeogrāfisko izcelsmi. Sīki apraksta šūnu savākšanu, paraugu atlasi un glabāšanu pirms turpmākas apstrādes. Attiecībā uz alogēnajām šūnām īpašu uzmanību pievērš pašiem pirmajiem procesa posmiem, kuros ietilpst donoru atlase. Norāda veikto manipulāciju veidu un par aktīvo vielu izmantoto šūnu fizioloģisko funkciju.

b) Informācija par aktīvās(-o) vielas(-u) izejmateriāliem

1. *Cilvēka somatiskās šūnas*

Cilvēka somatisko šūnu terapijas zāles gatavo no noteikta skaita dzīvotspējīgu šūnu (šūnu fonds), ko iegūst ražošanas procesā, kas sākas vai nu no cilvēka iegūtu orgānu vai audu līmenī, vai noteiktas šūnu bankas sistēmas līmenī, kur šūnu fonda pamatā ir nepārtrauktas šūnu līnijas. Šajā nodaļā aktīvā viela nozīmē cilvēka šūnu kultūras fondu, un gatavās zāles ir cilvēka šūnu kultūras fonds, kas sagatavots paredzētajai lietošanai medicīnā.

Pilnībā dokumentē izejvielas un visus ražošanas procesa posmus, kā arī vīrusu drošības aspektus.

1) Cilvēka izcelsmes orgāni, audi, ķermeņa šķidrumi un šūnas

Dokumentē cilvēka avota raksturojumu, piem., vecumu, dzimumu, mikrobioloģisko stāvokli, izslēgšanas kritērijus un izcelsmes valsti.

Dokumentē paraugu atlases aprakstu, arī vietu, veidu, apstrādes procesu, fondus, transportēšanu, glabāšanu un izsekojamību, kā arī veiktās atlasīto paraugu pārbaudes.

2) Šūnu banku sistēmas

Attiecīgās I daļā aprakstītās prasības attiecinā uz šūnu banku sistēmas sagatavošanu un kvalitātes kontroli. Tas katrā ziņā var attiekties uz alogēnajām vai ksenogēnajām šūnām.

3) Palīgmateriāli vai medicīnas palīgierīces

Sniedz informāciju par visu jēlvielu izmantošanu (piem., citokīniem, augšanas faktoriem, barotnēm) vai par iespējamiem palīgproduktiem un medicīnas ierīcēm, piem., šūnu šķirošanas ierīcēm, bioloģiski saderīgiem polimēriem, matricām, šķiedrām, pērlītēm, un to bioloģisko saderību, funkcionalitāti, kā arī par infekcijas izraisītāju risku.

2. *Dzīvnieku somatiskās šūnas (ksenogēnās)*

Sniedz sīku informāciju par šādiem aspektiem:

- dzīvnieku izcelsmes noteikšana,
- lopkopība un aprūpe,
- ģenētiski modificēti dzīvnieki (izveidošanas metodes, transgēno šūnu raksturojums, iesprausto vai izņemto gēnu īpašības),
- pasākumi izcelsmes/donoru dzīvnieku infekciju novēršanai un pārraudzībai,
- testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, tostarp vertikāli pārnestajiem mikroorganismiem (arī endogēnajiem retrovīrusiem),
- aprīkojums,
- šūnu banku sistēmas,
- izejvielu un jēlvielu kontrole.

a) Informācija par aktīvās(-o) vielas(-u) un gatavā produkta ražošanas procesu

Dokumentē dažādos ražošanas procesa posmus, piem., orgānu/audu disociāciju, attiecīgo šūnu populācijas atlasī, *in vitro* šūnu kultūru, šūnu transformāciju vai nu ar fizikālķīmiskiem aģentiem, vai gēnu pārneši.

b) Aktīvās(-o) vielas(-u) raksturojums

Sniedz visu attiecīgo informāciju par attiecīgo šūnu populācijas identitāti (izcelsmes šūnas, saistītā citoģenētika, morfoloģiskā analīze), tīrību (nejaušas mikrobu vielas un šūnu piemaisījumi), potenci (noteikta bioloģiskā aktivitāte) un atbilstību (karioloģijas un tumoroģenēzes testi) paredzētajai lietošanai medicīnā.

c) Gatavo zāļu farmaceitiskā izstrāde

Papildus izmantotajai īpašajai lietošanas metodei (intravenozā infūzija, lokālā injekcija, transplantācijas ķirurģija) sniedz informāciju arī par iespējamo medicīnas palīgierīču izmantošanu (bioloģiski saderīgi polimēri, matricas, šķiedras, pērlītes) un to bioloģisko saderību un izturību.

d) Izsekojamība

Sniedz sīki izstrādātu shēmu, kas nodrošina produktu izsekojamību no donora līdz gatavajām zālēm.

3. ĪPAŠAS PRASĪBAS GĒNU TERAPIJAS UN ŠŪNU TERAPIJAS (CILVĒKU UN KSENOGĒNAS) ZĀLĒM
SAISTĪBĀ AR 4. UN 5. MODULI

3.1. **4. modulis**

Ir zināms, ka parastās 4. modulī noteiktās prasības par zāļu pirmsklīnisko testēšanu ne vienmēr var būt piemērotas attiecībā uz gēnu un somatisko šūnu terapijas zālēm to unikālās un daudzveidīgās struktūras un bioloģisko īpašību dēļ, tai skaitā sugu izteiktā specifiskuma, subjektu specifiskuma, imunoloģisko barjeru un atšķirīgo plejotropisko atbilžu dēļ.

Motīvus, kas pamato pirmsklīnisko izstrādi, un kritērijus, kas izmantoti attiecīgu sugu un modeļu izvēlei, pienācīgi apraksta 2. modulī.

Var būt nepieciešams noteikt vai izstrādāt jaunus izpētes modeļus dzīvniekiem, lai zāļu pētījumos *in vivo* par darbību cilvēka organismā palīdzētu ekstrapolēt īpašus datus par funkcionāliem mērķa raksturlielumiem un toksicitāti. Sniedz zinātnisko pamatojumu attiecībā uz šo slimības modeļu izmantošanu dzīvniekiem, lai pamatotu koncepcijas par iedarbīgumu drošību un ticamību.

3.2. **5. modulis**

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu iedarbīgums jāpierāda, kā noteikts 5. modulī. Dažām zālēm un dažām terapeitiskajām indikācijām tomēr var būt neiespējami veikt parasto klīnisko izpēti. Visas atkāpes no spēkā esošajām pamatnostādnēm pamato 2. modulī.

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu klīniskajai izstrādei būs dažas īpašas pazīmes, jo aktīvajām vielām ir komplikētas un labilas īpašības. Nepieciešami papildu apsvērumi par šūnu dzīvotspēju, proliferāciju, migrāciju un diferenciāciju (somatisko šūnu terapija), par īpašajiem klīniskajiem apstākļiem, kādos zāles lieto, vai par gēnu ekspresijas darbības īpašo veidu (somatisko gēnu terapija).

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu tirdzniecības atļaujas pieteikumā jānorāda ar šādiem produktiem saistītie riski, ko var radīt iespējami infekcijas izraisītāju piemaisījumi. Īpaša uzmanība jāpievērš gan izstrādes agrīnajiem posmiem, tostarp donoru izvēlei šūnu terapijas zālēm, gan visai terapeitiskajai intervencei kopumā, arī zāļu pareizai apstrādei un lietošanai.

Turklāt pieteikuma 5. modulī jāiekļauj attiecīgie dati par pasākumiem, ko veic, lai uzraudzītu un kontrolētu dzīvo šūnu funkciju un attīstību recipientā, lai novērstu infekcijas izraisītāju pārnesu uz recipientu un lai līdz minimumam samazinātu iespējamo risku sabiedrības veselībai.

3.2.1. Farmakoloģijas un iedarbīguma pētījumi ar cilvēkiem

Farmakoloģijas pētījumiem ar cilvēkiem jāsniedz informācija par paredzēto darbības veidu, paredzēto iedarbīgumu, pamatojoties uz pamatotiem mērķa raksturlielumiem, biosadalījumu, atbilstošu devu, grafiku un lietošanas paņēmieniem vai lietošanas veidu, kāds vēlams iedarbīguma pētījumos.

Parastie farmakokinētikas pētījumi var būt nebūtiski attiecībā uz dažām uzlabotas terapeitiskās iedarbības zālēm. Dažreiz pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem nav iespējami, un noteikt devu un kinētiku klīniskajos pētījumos būs grūti. Tomēr jāpēta produkta izplatīšanās un darbība *in vivo*, tostarp šūnu proliferācija un darbība ilgā laikā, kā arī gēnu preparāta apmērs, izplatīšanās un vēlamās gēnu ekspresijas ilgums. Veic un vajadzības gadījumā izstrādā atbilstošus testus, lai izsekotu šūnu preparātu vai šūnu, kas cilvēka ķermenī izpauž vēlamo gēnu, kā arī lai uzraudzītu lietoto vai transficēto šūnu darbību.

Uzlabotas terapeitiskās iedarbības zāļu iedarbīguma un drošības novērtējumā jāiekļauj rūpīgs terapeitiskās procedūras apraksts un novērtējums kopumā, arī īpaši lietošanas veidi (piem., šūnu transfekcija *ex vivo*, *in vitro* manipulācijas vai intervences metodes), kā arī iespējamo saistīto režīmu testēšana (tostarp imunitāti vājināšana, pretvīrusu, citotoksiskā apstrāde).

Visa procedūra ir jātestē klīniskajā izpētē un jāapraksta zāļu aprakstā.

3.2.2. Drošība

Izskata drošības jautājumus, kas saistīti ar imūnreakciju uz zālēm vai uz izpaustajiem proteīniem, imūno atgrūšanu, imūndepresiju un imūnizolācijas mehānismu iedalījumu.

Dažas uzlabotas gēnu terapijas zāles un somatisko šūnu terapijas zāles (piem., ksenogēno šūnu terapijas un dažas gēnu pārnese zāles) var saturēt daļiņas, kas spēj replicēties, un/vai infekcijas izraisītājus. Iespējams, jānovēro, vai pacientam neattīstās iespējamās infekcijas un/vai to patoloģiskas komplikācijas pirmsatļaujas un/vai pēcātlaujas posmā; iespējams, ka šī uzraudzība jāattiecina arī uz cilvēkiem, kam ir saskare ar pacientu, kā arī uz veselības aprūpes darbiniekiem.

Ja lieto dažas somatisko šūnu terapijas zāles un dažas gēnu pārnese zāles, pilnībā nevar izslēgt iespējami transmisīvu vielu piemaisījumu risku. Taču ar 3. moduli aprakstītajiem attiecīgajiem pasākumiem risku var mazināt.

Ražošanas procesā iekļautie pasākumi jāpapildina ar testēšanas metodēm, kvalitātes kontroles procesiem un atbilstošām uzraudzības metodēm, kas jāapraksta 5. modulī.

Iespējams, ka dažu uzlabotu somatisko šūnu terapijas zāļu lietošana uz laiku vai pastāvīgi atļaujama tikai iestādēs, kam ir dokumentēta kompetence un iekārtas, kas nodrošina īpašu pacientu drošības uzraudzību. Līdzīga pieeja iespējama noteiktām gēnu terapijas zālēm, ko saista ar tādu infekcijas izraisītāju iespējamo risku, kas spēj replicēties.

Attiecīgā gadījumā pieteikumā aplūko un pievērš uzmanību arī ilgstošas uzraudzības aspektiem par vēlinu komplikāciju attīstību.

Attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz sīki izstrādāts riska pārvaldības plāns, iekļaujot klīniskos un laboratorijas datus par pacientu, potenciālos epidemioloģiskos datus un, ja tas ir būtiski – datus no donora un recipienta audu paraugu arhīviem. Šāda sistēma ir nepieciešama, lai nodrošinātu zāļu izsekojamību un ātru reakciju uz šaubīgiem nevēlamiem notikumiem.

4. ĪPAŠAS PRASĪBAS KSENOTRANSPLANTĀCIJAS ZĀLĒM

Šajā pielikumā ksenotransplantācija nozīmē procedūru, kas ietver vai nu no dzīvniekiem iegūtu dzīvu audu vai orgānu, vai ar dzīvām ne cilvēka izcelsmes dzīvnieka šūnām, audiem vai orgāniem *ex vivo* saskarē bijušu cilvēka organisma šķidrumu, šūnu, audu vai orgānu transplantāciju, implantāciju vai infūziju recipientam cilvēkam.

Īpašu uzmanību pievērš izejvielām.

Tādēļ saskaņā ar īpašām pamatnostādnēm sniedz sīku informāciju par šādiem jautājumiem:

- dzīvnieku izcelsmes noteikšana,
- lopkopība un aprūpe,
- ģenētiski modificēti dzīvnieki (izveidošanas metodes, transgēno šūnu raksturojums, iesprausto vai izņemto gēnu īpašības),
- pasākumi izcelsmes/donoru dzīvnieku infekciju novēršanai un uzraudzībai,
- testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem,
- aprīkojums,
- izejvielu un jēlvielu kontrole,
- izsekojamība.

(¹) Starptautiskā konference par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto farmaceitisko produktu reģistrācijai.

(²) OV L 193, 17.7.1991., 30. lpp.

(³) OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

(⁴) OV L 15, 17.1.1987., 29. lpp.

(⁵) OV L 145, 11.6.1988., 35. lpp.

(⁶) OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.

(⁷) OV L 159, 27.6.2003., 24. lpp.

(⁸) OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp.

(⁹) OV L 11, 14.1.1978., 18. lpp.

(¹⁰) OV L 237, 10.9.1994., 13. lpp.

(¹¹) OV L 313, 13.12.2000., 22. lpp.

(¹²) OV L 55, 11.3.1995., 15. lpp.

(¹³) OV L 214, 24.8.1993., 1. lpp."
