

32003L0063

L 159/46

ÚRADNÝ VESTNÍK EURÓPSKEJ ÚNIE

27.6.2003

SMERNICA KOMISIE 2003/63/ES

z 25. júna 2003,

ktorou sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES Európskeho parlamentu a Rady, ktorou sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánných liekoch

(Text s významom pre EHP)

KOMISIA EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu 2001/83/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánných liekoch ⁽¹⁾, naposledy zmenenú a doplnenú smernicou 2002/98/ES ⁽²⁾, a najmä na jej článok 120,

kedže:

- (1) každý humánný liek, ktorý je určený na umiestnenie na trh Európskeho spoločenstva, musí mať udelené povolenie na umiestnenie na trh, ktoré je vydané príslušným orgánom. S cieľom získania povolenia na umiestnenie na trh, sa musí predložiť spisová dokumentácia k žiadosti, ktorá obsahuje údaje a doklady, ktoré sa týkajú výsledkov skúšok a pokusov uskutočnených v súvislosti s týmto liekom;
- (2) je potrebné prispôsobiť podrobné vedecké a technické požiadavky prílohy I k smernici 2001/83/ES tak, aby zohľadňovali vedecký a technický pokrok a najmä rozsiahly súbor nových požiadaviek, ktoré vyplývajú zo súčasných právnych predpisov. Musí sa vylepšiť forma a obsah spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, aby sa uľahčilo jej posúdenie a aby sa lepšie využili niektoré časti spisovej dokumentácie, ktoré sú spoločné pre viaceré lieky;
- (3) v rámci Medzinárodnej konferencie o harmonizácii (ICH) bol v roku 2000 dosiahnutý konsenzus o zosúladiení formátu a terminológii pre spoločný technický dokument, pomocou ktorého by sa mohlo dosiahnuť jednotné usporiadanie a forma spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie humánných liekov na trh. Preto by sa mali zaviesť normalizované požiadavky na spisovú dokumentáciu povolenia na umiestnenie na trh, aby sa bezodkladne zaviedol spoločný technický dokument;

- (4) normalizované požiadavky na spisovú dokumentáciu povolenia na umiestnenie na trh (zosúladený formát) by mal byť použiteľný na každý druh humánneho lieku, bez ohľadu na postup vydania povolenia na umiestnenie na trh. Avšak niektoré lieky majú také špecifické vlastnosti, že nemôžu byť splnené všetky tieto požiadavky. Na zohľadnenie týchto jednotlivých prípadov by mala byť ustanovená zjednodušená forma spisovej dokumentácie;

- (5) bezpečnosť biologických liekov sa zakladá na prísnej kontrole ich vstupných surovín. Požiadavky na vhodnosť darcov a kontrolu darovaných vstupných surovín pre lieky vyrobené z plazmy sú ustanovené smernicou 2002/98/ES, ktorou sa ustanovujú normy kvality a bezpečnosti pre odber, skúšanie, spracovanie, uskladňovanie a distribúciu ľudskej krvi a zložiek krvi a ktorou sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES. Zmenený a doplnený bol článok 109 smernice 2001/83/ES. Lieky vyrobené z ľudskej plazmy, výroba ktorých je založená na opatrnom spracovaní ľudskej plazmy ako vstupnej suroviny sú biologické lieky. Na zohľadnenie skutočnosti, že tá istá plazmová surovina sa vo väčšine prípadov používa pre viaceré lieky a ako dôsledok toho, že podstatná časť ich spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh je spoločná pre veľký počet inej spisovej dokumentácie pre úplne rozdielne lieky z plazmy, je vhodné vytvoriť nový systém, ktorý pomôže zjednodušiť postupy nielen na povoľovanie liekov vyrobených z plazmy, ale aj pre následné zmeny v povoleniach pre tieto lieky. Za týmto účelom by mala byť zavedená koncepcia základnej spisovej dokumentácie o plazme (ZSDP), najmä, aby sa umožnil spoločný postup pri posudzovaní na vnútroštátnej úrovni a pri koordinácii s Európskou agentúrou na hodnotenie liekov (EMA) jednotné vyhodnotenie. ZSDP by mal slúžiť ako samostatný dokument, ktorý je oddelený od spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a prostredníctvom ktorej by sa mohol dosiahnuť súlad kontroly príslušných informácií, ktoré sa týkajú vstupnej suroviny použitej na výrobu liekov z plazmy. Systém ZSDP by mal pozostávať z dvojstupňového posúdenia: na prvom stupni z posúdenia ZSDP, ktoré sa uskutoční na úrovni spoločenstva, t. j. osvedčenie o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre každý ZSDP, v dôsledku ktorého musí byť toto zohľadnené ktorýmkoľvek príslušným vnútroštátnym orgánom, aby sa predišlo akémukoľvek opätovnému posudzovaniu; na druhom stupni z posúdenia hotového lieku z plazmy, ktorý obsahuje modifikovanú časť ZSDP (dve základné obsahové

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 311, 28. 11. 2001, s. 67.⁽²⁾ Ú. v. EÚ L 33, 8. 2. 2003, s. 30.

- časti, pôvod plazmy a kvalitu a bezpečnosť plazmy). Toto by malo zostať úlohou príslušného orgánu, ktorý vydáva povolenie na umiestnenie liekov z plazmy na trh;
- (6) v prípade humánnych vakcín, viaceré lieky (vakcíny) môžu mať spoločný rovnaký antigén a akákoľvek zmena takéhoto konkrétneho antigénu, *ipso facto*, môže mať dopad na ďalšie vakcíny, ktoré sa povoľujú rozdielnymi postupmi. Aby sa zjednodušili existujúce postupy na posúdenie takých vakcín, či už ide o vydávanie prvého povolenia na umiestnenie na trh alebo o následné zmeny v ňom v dôsledku zmeny výrobného procesu a skúšania jednotlivých antigénov, ktoré sa nachádzajú v zložených vakcínach, mal by sa vytvoriť nový systém založený na koncepcii základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu (ZSDVA). Takýto ZSDVA umožní spoločný postup pri posudzovaní na vnútroštátnej úrovni a pri koordinácii s EMEA jednotné vyhodnotenie príslušného antigénu vakcíny. ZSDVA by mal slúžiť ako samostatná časť spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a poskytovať všetky potrebné informácie o biologických a chemických vlastnostiach, ktoré sa týkajú každého špecifického antigénu, ktorý predstavuje jednu z účinných látok v jednej alebo viacerých zložených vakcínach;
- (7) systém ZSDVA by mal pozostávať z dvojstupňového posúdenia: na prvom stupni z posúdenia ZSDVA uskutočneného na úrovni spoločenstva, t. j. osvedčenia o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre každý ZSDVA, v dôsledku ktorého musí byť toto zohľadnené ktorýmkoľvek príslušným vnútroštátnym orgánom, aby sa predišlo akémukoľvek opätovnému posudzovaniu; na druhom stupni z posúdenia hotového lieku (zloženej vakcíny), ktorá obsahuje modifikovaný antigén, čo je úlohou príslušného orgánu, ktorý vydáva povolenie na umiestnenie liekov z plazmy na trh;
- (8) rastlinné lieky sa podstatne líšia od bežných liekov do tej miery, že sú neoddeliteľne zviazané s veľmi konkrétnou predstavou rastlinnej látky a rastlinných prípravkov. Je preto vhodné stanoviť špecifické požiadavky, ktoré sa týkajú týchto výrobkov so zreteľom na štandardizované požiadavky povolenia na umiestnenie na trh;
- (9) liečenie rôznych získaných a dedičných patologických dysfunkcií (porúch) u ľudí vyzýva k novokoncipovaným prístupom, ktoré sú založené na rozvoji biotechnologických techník. Tieto zahŕňajú použitie inovatívnych terapeutických postupov, ktoré sú založené na rôznych biomolekulách pomocou prenosu génov (lieky na génovú terapiu) a na manipulovaných alebo spracovaných bunkách (lieky na bunkovú terapiu) ako účinných látkach;
- (10) keďže základný mechanizmus účinku týchto liekov je založený na metabolickom, fyziologickom a imunologickom pôsobení pri obnovení, úprave alebo zmene fyziologických funkcií u ľudí, tieto nové komplexné terapeutické výrobky predstavujú novú kategóriu biologických liekov v zmysle článkov 1 a 2 smernice 2001/83/ES. Všeobecné zásady už uplatňované na tieto lieky by sa mali špecifikovať z vedeckého a technického hľadiska a mali by sa určiť všeobecné požiadavky so zreteľom na štandardizované požiadavky na spisovú dokumentáciu pre povolenie na umiestnenie na trh;
- (11) smernica 2001/83/ES by sa mala vzhľadom na uvedené zmeniť a doplniť;
- (12) opatrenia stanovené v tejto smernici sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre humánne lieky,

PRIJALA TÚTO SMERNICU:

Článok 1

Smernica 2001/83/ES sa mení a dopĺňa takto:

- a) v druhom odseku článku 22 sa slová „Časť 4 (G)“ nahrádzajú týmito slovami:
- „Druhá časť, bod 6“;
- b) príloha I sa nahrádza znením, ktoré je uvedené v prílohe k tejto smernici.

Článok 2

Najneskôr do 31. októbra 2003 členské štáty prijímajú zákony, iné právne predpisy a správne opatrenia potrebné na dosiahnutie súladu s touto smernicou. Bezodkladne o tom informujú Komisiu.

Členské štáty uvedú priamo v prijatých ustanoveniach alebo pri ich úradnom uverejnení odkaz na túto smernicu. Podrobnosti o odkaze upravia členské štáty.

Táto smernica sa uplatňuje od 1. júla 2003.

Článok 3

Táto smernica nadobúda účinnosť tretí deň po jej uverejnení v Úradnom vestníku Európskej únie.

V Bruseli 25. júna 2003

Článok 4

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

Za Komisiu
Erkki LIIKANEN
člen Komisie

PRÍLOHA

Príloha I k smernici 2001/83/ES sa nahrádza týmto znením:

„PRÍLOHA I

**ANALYTICKÉ, TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ A KLINICKÉ NORMY A PROTOKOLY
VZŤAHUJÚCE SA NA SKÚŠANIE LIEKOV**

OBSAH

Úvod a všeobecné zásady.	259
Časť I: Štandardizované požiadavky na spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.	260
1. Modul 1: Administratívne údaje.....	260
1.1. Obsah	260
1.2. Tlačivo žiadosti.	260
1.3. Súhrnné vlastnosti výrobku, označovanie a príbalový leták	261
1.3.1. Súhrnné vlastnosti výrobku.....	261
1.3.2. Označovanie a príbalový leták	261
1.3.3. Modely a vzorky	261
1.3.4. Súhrnné vlastnosti výrobkov už schválených v členských štátoch.....	261
1.4. Správy odborníkov	261
1.5. Špecifické požiadavky na jednotlivé druhy žiadostí.	262
1.6. Posúdenie environmentálneho rizika	262
2. Modul 2: Súhrny	262
2.1. Celkový obsah.....	263
2.2. Úvod	263
2.3. Celkový súhrn o kvalite	263
2.4. Neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn	263
2.5. Klinický súhrn	263
2.6. Podrobný toxikologicko-farmakologický súhrn	264
2.7. Podrobný klinický súhrn	264
3. Modul 3: Chemické, farmaceutické a biologické informácie o liekoch obsahujúcich chemické a/alebo biologické účinné látky	264
3.1. Formát a prezentácia	264
3.2. Obsah: základné zásady a požiadavky	267
3.2.1. Účinné látky	268

3.2.1.1.	Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a zostatkové suroviny...	268
3.2.1.2.	Výrobný postup pre účinnú látku (látky)	269
3.2.1.3.	Vlastnosti účinnej látky (látok)	270
3.2.1.4.	Kontrola účinnej látky (látok)	270
3.2.1.5.	Normy alebo referenčné látky	270
3.2.1.6.	Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky	270
3.2.1.7.	Stálosť účinnej látky (látok)	270
3.2.2.	Hotový liek	270
3.2.2.1.	Opis a zloženie hotového lieku	270
3.2.2.2.	Farmaceutický vývoj	271
3.2.2.3.	Výrobný postup hotového lieku	272
3.2.2.4.	Kontrola pomocných látok	273
3.2.2.5.	Kontrola hotového lieku	273
3.2.2.6.	Normy alebo referenčné materiály	274
3.2.2.7.	Balenie a uzáver hotového lieku.	274
3.2.2.8.	Stálosť hotového lieku	274
4.	Modul 4: Neklinické (toxikologicko–farmakologické) správy	274
4.1.	Formát a prezentácia.	274
4.2.	Obsah: základné zásady a požiadavky	275
4.2.1.	Farmakológia	276
4.2.2.	Farmakokinetika	276
4.2.3.	Toxicita	277
5.	Modul 5: Správy z klinických štúdií	278
5.1.	Formát a prezentácia	278
5.2.	Obsah: základné zásady a požiadavky	279
5.2.1.	Správy z biofarmaceutických štúdií	281
5.2.2.	Správy zo štúdií vzťahujúcich sa na farmakokinetiku pri použití na ľudských biomateriáloch... ..	282
5.2.3.	Správy z farmakokinetických štúdií na človeku.....	282
5.2.4.	Správy z farmakodynamických štúdií na človeku	282
5.2.5.	Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti.....	283
5.2.5.1	Správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie	283
5.2.5.2.	Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách.	283
5.2.6.	Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh	283
5.2.7.	Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov	283

Časť II: Osobitná spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh a požiadavky	284
1. Osvedčené lekárske použitie	284
2. Podstatou podobné lieky	285
3. Doplnujúce údaje vyžadované za špecifických okolností	285
4. Podobné biologické lieky.....	285
5. Viazané kombinácie liekov	286
6. Dokumentácia k žiadosti o povolenie za výnimočných podmienok.	286
7. Kombinované žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.	286
Časť III: Osobitné druhy liekov	287
1. Biologické lieky	287
1.1. Lieky vyrobené z plazmy.....	287
1.2. Vakcíny.....	289
2. Rádioaktívne lieky a ich prekurzory	290
2.1. Rádioaktívne lieky	290
2.2. Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne značenie.	291
3. Homeopatické lieky	292
4. Rastlinné lieky	293
5. Lieky na ojedinelé ochorenia	294
Časť IV: Lieky na inovatívnu liečbu.....	295
1. Lieky na génovú terapiu (humánne a xenogénové)	295
1.1. Rozmanitosť liekov na génovú terapiu	295
1.2. Špecifické požiadavky týkajúce sa modulu 3	296
2. Lieky na somatickú bunkovú terapiu (humánne a xenogénové)	297
3. Špecifické požiadavky na lieky na génovú terapiu a na lieky na somatickú bunkovú terapiu (humánne a xenogénové) týkajúce sa modulov 4 a 5.	299
3.1. Modul 4	299
3.2. Modul 5	299
3.2.1. Štúdie humánnej farmakológie a účinnosti	300
3.2.2. Bezpečnosť	300
4. Špecifické údaje o liekoch na xenotransplantáciu	301

Úvod a všeobecné zásady

- (1) Údaje a dokumenty pripojené k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh podľa článku 8 a 10 ods. 1 sa uvedú v súlade s požiadavkami ustanovenými v tejto prílohe a riadia sa metodickými pokynmi uverejnenými Komisiou v *Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 2 B, Pokyny pre žiadateľov, Humánne lieky, Forma a obsah spisovej dokumentácie, spoločný technický dokument (STD)*.
- (2) Údaje a dokumenty sa predkladajú v piatich moduloch: modul 1 poskytuje komunitárne špecifické administratívne údaje; modul 2 poskytuje súhrny o kvalite, o neklinických (toxikologicko–farmakologických) a klinických skúškach; modul 3 poskytuje chemické, farmaceutické a biologické informácie; modul 4 poskytuje správy o toxikologicko–farmakologických štúdiách a modul 5 poskytuje správy o klinických štúdiách. Na prezentáciu údajov a dokumentov sa zavádza spoločný formát pre všetky krajiny ICH⁽¹⁾ (Európske spoločenstvo, Spojené štáty americké a Japonsko). Týchto päť modulov je presne v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania, podrobne vymedzeným vo vyššie uvedenom zväzku 2 B, *Pokyny pre žiadateľov*.
- (3) Prezentácia STD Európskeho spoločenstva je uplatniteľná pre všetky druhy žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh bez ohľadu na uplatňovaný postup (t. j. centralizovaný, vzájomného uznávania alebo vnútroštátny) a či sú založené na úplnej alebo skrátenej forme žiadosti. Je tiež uplatniteľná na všetky druhy výrobkov, vrátane nových chemických látok (NCHL), rádioaktívnych liekov, derivátov z plazmy, vakcín, rastlinných liekov, atď.
- (4) Pri zostavovaní spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, žiadatelia zohľadnia tiež metodické pokyny vzťahujúce sa na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť humánneho lieku prijaté Výborom pre lieky (CPMP) a uverejnené Európskou agentúrou na hodnotenie liekov (EMA) a ďalšie metodické pokyny spoločenstva uverejnené Komisiou v jednotlivých zväzkoch *Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve*.
- (5) Pokiaľ ide o spisovú dokumentáciu, ktorá sa týka kvality (chemickej, farmaceutickej a biologickej), vzťahujú sa na ňu všetky monografie, vrátane všeobecných monografií a všeobecných kapitol *Európskeho liekopisu*.
- (6) Výrobcovia musia spĺňať všetky požiadavky smernice Komisie 91/356/EHS ustanovujúcej zásady a usmernenia správnej výrobných praxe (SVP) pre humánne lieky⁽²⁾ a zásady a usmernenia k SVP, uverejnené Komisiou v *Nariadení o liekoch v Európskom spoločenstve, zväzok 4*.
- (7) Do žiadosti sa zahrnú všetky informácie podstatné pre posudzovanie príslušného lieku bez ohľadu na to, či sú pre tento liek pozitívne alebo negatívne. Uvedú sa najmä všetky podstatné údaje o všetkých neúplných alebo pozastavených neklinických alebo klinických skúškach alebo o skúšaníach týkajúcich sa tohto lieku a/alebo o úplných skúškach týkajúcich sa terapeutických indikácií nezhrnutých v žiadosti.
- (8) Všetky klinické skúšky, uskutočňované v rámci Európskeho spoločenstva, musia byť v súlade s požiadavkami smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi⁽³⁾. Pri posudzovaní žiadosti sa prihliadne na výsledky klinických skúšok, uskutočnených mimo Európskeho spoločenstva, ktoré sa týkajú liekov určených na použitie v Európskom spoločenstve, ak sú navrhnuté, uskutočnené a zdokumentované podľa zásad správnej klinickej praxe a etických zásad, ktoré sú rovnocenné s ustanoveniami smernice 2001/20/ES. Tieto sa uskutočnia v súlade s etickými zásadami, ktoré sú vyjadrené napríklad v Helsinskej deklarácii.

- (9) Neklinické (toxikologicko–farmakologické) štúdie sa uskutočnia v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe uvedenými v smerniciach Rady 87/18/EHS o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení, ktorými sa upravuje uplatňovanie zásad správnej laboratórnej praxe a jej overovania pri testovaní chemických látok ⁽⁴⁾ a 88/320/EHS o overovaní a kontrole správnej laboratórnej praxe (SLP) ⁽⁵⁾.
- (10) Členské štáty tiež zabezpečia, aby sa všetky skúšky na zvieratách uskutočňovali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS z 24. novembra 1986 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa ochrany zvierat používaných na pokusné a iné vedecké účely.
- (11) Na účely posudzovania pomeru výhody/riziká sa má každá nová informácia, ktorá nie je v pôvodnej žiadosti a všetky informácie týkajúce sa dohľadu nad liekmi (farmakobdelosti) predložiť príslušnému orgánu. Po vydaní povolenia na umiestnenie na trh sa každá zmena údajov v spisovej dokumentácii predkladá príslušným orgánom v súlade s požiadavkami nariadení Komisie (ES) č. 1084/2003 ⁽⁶⁾ a (ES) č. 1085/2003 ⁽⁷⁾ alebo, ak je to vhodné, v súlade s vnútroštátnymi opatreniami, ako aj s požiadavkami zväzku 9 publikácie Komisie *Nariadenia o liekoch v Európskom spoločenstve*.

Táto príloha je rozdelená do štyroch častí:

- Časť I opisuje formát žiadosti, súhrn charakteristických vlastností výrobku, označovanie obalov, príbalový leták a požiadavky na formu štandardnej žiadosti (moduly 1 až 5).
- Časť II ustanovuje výnimky pre „špecifické žiadosti“, t. j. osvedčené lekárske použitie, v podstate podobné výrobky, viazané kombinácie, výrobky biologicky podobné, výnimočné okolnosti a kombinované žiadosti (založené z časti na bibliografických a z časti na vlastných štúdiách).
- Časť III sa zaoberá „Požiadavkami na osobitnú žiadosť“ pre biologické lieky (základná spisová dokumentácia o plazme, základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu), pre rádioaktívne lieky, homeopatické lieky, rastlinné lieky a špecifické lieky.
- Časť IV sa zaoberá „Liekmi na inovatívnu liečbu“ a pojednáva o špecifických požiadavkách na lieky na génovú terapiu (využívajúce humánny autológový alebo alogénový systém alebo xenogénový systém), na lieky na bunkovú terapiu ľudského, ako aj živočíšneho pôvodu a na lieky na xenogénovú transplantáciu.

ČASŤ I

NORMALIZOVANÉ POŽIADAVKY NA SPISOVÚ DOKUMENTÁCIU K ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

1. MODUL 1: ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE

1.1. Obsah

Uvedie sa obsah modulov 1 až 5 spisovej dokumentácie k predkladanej žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

1.2. Tlačivo žiadosti

Liek, ktorý je predmetom žiadosti, sa identifikuje pomocou jeho názvu a názvu účinnej látky (látok), liekovou formou, spôsobom podávania, koncentráciou účinnej látky a konečnou prezentáciou, vrátane balenia.

Meno a adresa žiadateľa sa uvedie spolu s názvami a adresami výrobcov a miest zapojených do jednotlivých stupňov výroby (vrátane výrobcu hotového výrobku a výrobcu (výrobcov) účinnej látky (látok)) a v prípade potreby aj meno a adresa dovozcu.

Žiadateľ označí druh žiadosti a v prípade poskytnutia vzoriek uvedie, o aké vzorky ide.

K administratívnym údajom sa priložia kópie povolenia na výrobu, ako sú definované v článku 40, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo vydané povolenie, kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkom 11, ako boli schválené členskými štátmi a zoznamom krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

Žiadateľ poskytne, okrem iného, tak ako je určené v tlačive žiadosti, údaje o lieku, ktoré je predmetom žiadosti, právny základ pre žiadosť, navrhovaného držiteľa povolenia na umiestnenie na trh a výrobcu (výrobcov), informácie o štatúte lieku na ojedinelé ochorenia, vedecké stanoviská a pediatrický vývojový program.

1.3. Súhrnná charakteristika výrobku, označovanie a príbalový leták

1.3.1. Súhrnná charakteristika výrobku

Žiadateľ navrhne súhrnnú charakteristiku výrobku v súlade s článkom 11.

1.3.2. Označovanie a príbalový leták

Poskytne sa návrh textu na označenie vnútorného a vonkajšieho obalu, ako aj pre príbalový leták. Tieto majú byť v súlade s povinnými bodmi uvedenými v hlavě V o označovaní liekov na humánne použitie (článok 63) a o príbalovom letáku (článok 59).

1.3.3. Modely a vzorky

Žiadateľ poskytne vzorky a/alebo modely vnútorného a vonkajšieho obalu, etikiet a príbalových letákov pre príslušný liek.

1.3.4. Súhrnné vlastnosti výrobkov už povolených v členských štátoch

K administratívnym údajom sa priložia kópie všetkých súhrnných charakteristík výrobku v súlade s článkami 11 a 21, ako už boli prípadne schválené niektorými členskými štátmi a zoznam krajín, v ktorých bola žiadosť podaná.

1.4. Správy odborníkov

V súlade s článkom 12 ods. 2 sa musia poskytnúť podrobné správy odborníkov o ich poznámkach k dokumentácii a údajom, ktoré sú súčasťou spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a najmä o moduloch 3, 4 a 5 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia, toxikologicko-farmakologická a klinická dokumentácia). Vyžaduje sa, aby sa odborníci kriticky vyjadrili k otázkam vo vzťahu ku kvalite lieku a výskumom uskutočneným na zvieratách a ľuďoch a uviedli všetky údaje podstatné pre posudzovanie.

Tieto požiadavky sa naplnia poskytnutím úplného súhrnu o kvalite, podrobného toxikologicko-farmakologického súhrnu (údaje o štúdiách uskutočnených na zvieratách) a klinického súhrnu, ktoré sú súčasťou modulu 2 spisovej dokumentácie k žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V module 1 sa poskytne vyhlásenie podpísané odborníkmi, spolu so stručnou informáciou o ich vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi. Odborníci majú mať vhodnú odbornú alebo profesionálnu kvalifikáciu. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka k žiadateľovi.

1.5. Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí

Špecifické požiadavky pre jednotlivé druhy žiadostí sú uvedené v časti II tejto prílohy.

1.6. Posúdenie environmentálneho rizika

Ak je to vhodné, žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie na trh majú obsahovať prehľad posúdenia rizika vyhodnocujúceho environmentálne riziko v dôsledku používania liekov a/alebo ich zneškodňovania a tiež návrh opatrení na príslušné označenie. Na riziko pre životné prostredie súvisiace s uvedením liekov obsahujúcich alebo pozostávajúcich z GMO (geneticky modifikované organizmy) sa odkazuje v súlade s článkom 2 smernice 2001/18/ES Európskeho parlamentu a Rady z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS⁽⁸⁾.

Informácie týkajúce sa rizika pre životné prostredie sa uvedú ako príloha k modulu 1.

Informácie sa uvádzajú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/18/ES, berúc do úvahy všetky metodické pokyny uverejnené Komisiou v súvislosti so zavedením uvedenej smernice.

Informácia pozostáva z:

- úvodu;
- kópie každého písomného súhlasu alebo súhlasov s uváženým prepúšťaním GMO do životného prostredia pre výskumné a vývojové účely v súlade s časťou B smernice 2001/18/ES;
- informácií vyžadovaných v prílohách II až IV smernice 2001/18/ES, vrátane metód stanovenia a dôkazu, ako aj špecifický kód GMO, plus akúkoľvek doplňujúcu informáciu o GMO alebo o výrobku vo vzťahu k posúdeniu environmentálneho rizika;
- správu o vyhodnotení environmentálneho rizika (SVRŽP), pripravenej na základe informácií špecifikovaných v prílohách III a IV smernice 2001/18/ES a v súlade s prílohou II smernice 2001/18/ES;
- berúc do úvahy vyššie uvedené informácie a správu o vyhodnotení environmentálneho rizika, záver s návrhom vhodnej stratégie na reguláciu rizika, ktorá zahŕňa, v súvislosti s predmetným GMO a výrobkom, plán monitoringu po zavedení do predaja a určenie všetkých špecifických údajov, ktoré sa majú objaviť v súhrnnej charakteristike výrobku, na etikete a v príbalovom letáku;
- príslušné opatrenia na informovanie verejnosti.

Má obsahovať dátum a podpis autora, informáciu o autorovom vzdelaní, odbornej príprave a profesionálnej praxi a vyhlásenie o autorovom vzťahu k žiadateľovi.

2. MODUL 2: SÚHRNY

Cieľom tohto modulu je zhrnúť chemické, farmaceutické a biologické údaje, toxikologicko-farmakologické údaje a klinické údaje uvedené v moduloch 3, 4 a 5 spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh a poskytnúť správy/prehľady opísané v článku 12 tejto smernice.

Uvedú a analyzujú sa problémové body. Poskytnú sa súhrny faktov vrátane tabuliek. Tieto správy majú poskytovať odkazy na tabuľky alebo na informácie obsiahnuté v hlavnej dokumentácii v module 3 (chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia), module 4 (toxikologicko-farmakologická dokumentácia) a module 5 (klinická dokumentácia).

Informácie obsiahnuté v module 2 sa uvedú v súlade s formátom, obsahom a systémom číslovania určeným vo zväzku 2 v Pokynoch pre žiadateľov. Prehľady a súhrny majú byť v súlade so základnými zásadami a požiadavkami, ako sú tu ďalej stanovené:

2.1. Celkový obsah

Modul 2 má obsahovať obsah vedeckej dokumentácie predkladanej v moduloch 2 až 5.

2.2. Úvod

Dodajú sa informácie o farmakologickej skupine, type účinku a navrhovanom klinickom použití lieku, pre ktorý sa žiada povolenie na umiestnenie na trh.

2.3. Celkový súhrn o kvalite

V celkovom súhrne kvalitatívnych údajov sa poskytne prehľad informácií týkajúcich sa chemických, farmaceutických a biologických údajov.

Dôraz sa kladie na kľúčové problémové parametre a body týkajúce sa hľadiska kvality, ako aj zdôvodnenie, ak sa nepostupuje podľa príslušných smerníc. Po tomto dokumente nasleduje vymedzenie rozsahu a obmedzenia pre príslušné podrobné údaje uvedené v module 3.

2.4. Celkový neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn

Vyžaduje sa komplexné a kritické zhodnotenie toxikologicko-farmakologického vyhodnotenia lieku na zvieratách/in vitro. Má obsahovať diskusiu a zdôvodnenie stratégie skúšok a odchýlky od príslušných metodických pokynov.

S výnimkou biologických liekov má obsahovať vyhodnotenie nečistôt a rozkladných produktov a ich potenciálnych farmakologických a toxikologických účinkov. Diskutované majú byť dôsledky všetkých odchýlok stereoizomérskej a chemickej čistoty a druhu a obsahu nečistôt jednotlivých zlúčenín použitých v toxikologicko-farmakologických štúdiách a výrobu určeného na trh.

Pri biologických liekoch sa hodnotí porovnateľnosť materiálu použitého v neklinických štúdiách, klinických štúdiách a v lieku určenom na trh.

Každá nová pomocná látka má byť predmetom špecifického hodnotenia na bezpečnosť.

Na základe toxikologicko-farmakologických štúdií sa určia vlastnosti lieku a majú byť diskutované závery o bezpečnosti lieku pre zamýšľané klinické použitie u ľudí.

2.5. Celkový klinický súhrn

Cieľom celkového klinického súhrnu je poskytnúť kritickú analýzu klinických údajov obsiahnutých v klinickom súhrne a module 5. Poskytne sa prístup od klinického vývoja lieku, vrátane konceptu kritického štúdie, prijaté rozhodnutia a prevedenie štúdií.

Poskytne sa stručný prehľad klinických zistení, vrátane dôležitých obmedzení, ako aj vyhodnotenie výhod a rizík založené na záveroch klinických štúdií. Vyžaduje sa interpretácia takým spôsobom, pri ktorom pozorovania (zistenia) vzťahujúce sa na účinnosť a bezpečnosť odôvodnia navrhované dávkovanie výrobu a navrhované indikácie, ako aj hodnotenie spôsobu, ktorým súhrnná charakteristika výrobu a iné postupy prispievajú k optimalizácii ziskov (výhod) a k zvládnutiu rizík.

Vysvetlia sa sporné otázky účinnosti alebo bezpečnosti, ku ktorým sa došlo pri vývoji a sporné nevyriešené otázky.

2.6. Podrobný neklinický (toxikologicko-farmakologický) súhrn

Výsledky farmakologických, farmakokinetických a toxikologických štúdií uskutočnených na zvieratách/in vitro sa poskytnú ako faktové textové a tabuľkové súhrny, ktoré sa uvedú v tomto poradí:

- Úvod
- Textový farmakologický súhrn
- Tabuľkový farmakologický súhrn
- Textový farmakokinetický súhrn
- Tabuľkový farmakokinetický súhrn
- Textový toxikologický súhrn
- Tabuľkový toxikologický súhrn

2.7. Podrobný klinický súhrn

Poskytne sa podrobný súhrn faktov klinických informácií o lieku, ktorý je uvedený v module 5. Tento má obsahovať výsledky všetkých biofarmaceutických štúdií, klinických farmakologických štúdií a štúdií klinickej účinnosti a bezpečnosti. Vyžaduje sa zhrnutie jednotlivých štúdií.

Súhrnné klinické informácie sa uvedú v tomto poradí:

- Biofarmaceutický súhrn a priradené analytické metódy
- Súhrn klinických farmakologických štúdií
- Súhrn klinickej účinnosti
- Súhrn klinickej bezpečnosti
- Zhrnutie jednotlivých štúdií

3. MODUL 3: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ INFORMÁCIE O LIEKOKH OBSAHUJÚCICH CHEMICKÉ A/ALEBO BIOLOGICKÉ ÚČINNÉ LÁTKY

3.1. Formát a prezentácia

Všeobecný charakter modulu 3 je takýto:

- Obsah
- Modul údajov
 - Účinná látka

Všeobecné informácie

- Názov
- Štruktúra
- Všeobecné vlastnosti

Výroba

- Výrobca (výrobcovia)
- Opis výrobného postupu a kontrolného postupu
- Kontrola surovín

- Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov
- Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov
- Vývoj výrobného postupu
- Charakterizácia
- Určenie štruktúry a iných charakteristík
- Nečistoty
- Kontrola účinnej látky
- Špecifikácia
- Analytické postupy
- Validácia analytických postupov
- Analýzy šarží
- Zdôvodnenie špecifikácie
- Normy alebo referenčné materiály
- Systém uzatvorenia balenia
- Stálosť
- Súhrn o stálosti a závery
- Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie
- Údaje o stálosti
- *Hotový liek*
- Opis a zloženie lieku
- Farmaceutický vývoj
- Zložky lieku
 - Účinná látka
 - Pomocné látky
- Liek
 - Vývoj zloženia
 - Prekročenie dávkovania
 - Fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti
- Vývoj výrobného postupu
- Systém uzatvorenia balenia
- Mikrobiologické vlastnosti
- Kompatibilita

Výroba

- Výrobca (výrobcovia)
- Zloženie šarže
- Opis výrobného postupu a kontrolného postupu
- Kontrola kľúčových stupňov a medziproduktov
- Postup validácie a/alebo hodnotenie procesov

Kontrola pomocných látok

- Špecifikácie
- Analytické postupy
- Validácia analytických postupov
- Zdôvodnenie špecifikácií
- Pomocné látky humánneho a živočíšneho pôvodu
- Nové pomocné látky

Kontrola hotového liečiva

- Špecifikácia
- Analytické postupy
- Validácia analytických postupov
- Analýzy šarží
- Charakterizácia nečistôt
- Odôvodnenie špecifikácie (-í)

Normy alebo referenčné materiály**Systém uzatvorenia balenia****Stálosť**

- Súhm o stálosti a závery
- Poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie
- Údaje o stálosti
- *Prílohy*
 - Zariadenia a vybavenie (iba pre biologické lieky)
 - Zhodnotenie bezpečnosti cudzorodých látok
 - Pomocné látky
- *Komunitárne doplňujúce informácie*
 - Schéma validácie postupu hodnotenia lieku
 - Zdravotnícke pomôcky
 - Osvedčenia o vhodnosti

- Lieky obsahujúce alebo pri výrobe, ktorých sa používajú vo výrobnom postupe suroviny živočíšneho a/alebo ľudského pôvodu (postup prenosnej spongiformnej encefalitídy)
- Odkazy na literatúru

3.2. Obsah: základné zásady a požiadavky

- (1) Poskytnú sa chemické, farmaceutické a biologické údaje, ktoré majú zahŕňať všetky podstatné informácie o účinnej látke (látkach) a hotovom lieku o vývoji, výrobnom postupe, charakteristikách a vlastnostiach, o operáciách a požiadavkách na kontrolu kvality, ako aj opis zloženia a prezentácie lieku.
- (2) Poskytnú sa dva hlavné moduly informácií týkajúce sa účinnej látky (látok) a hotového lieku.
- (3) Tento modul má navyše poskytnúť podrobné informácie o vstupných surovinách použitých počas výrobných operácií účinnej látky (látok) a pomocných látok hotového lieku.
- (4) Všetky postupy a metódy použité pri výrobe a kontrole účinnej látky a hotového lieku majú byť opísané dostatočne podrobne, aby umožnili reprodukovateľnosť kontrolných skúšok, uskutočnených na požiadanie kompetentného orgánu. Všetky postupy skúšok majú zodpovedať súčasnému stavu vedeckého pokroku a majú byť validované. Poskytnú sa výsledky validačných štúdií. V prípade skúšobných postupov obsiahnutých v *Európskom liekopise* sa tento opis nahradí vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).
- (5) Monografie *Európskeho liekopisu* sa uplatnia na všetky látky, prípravky a liekové formy, ktoré obsahuje. Čo sa týka ostatných látok, každý členský štát môže vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

Ak sa však látka zaradená do *Európskeho liekopisu* alebo do liekopisu členského štátu pripravila metódou vedúcou k vzniku nečistôt nekontrolovaných v monografii liekopisu, musia byť uvedené tieto prímеси a ich maximálna prípustná medza obsahu a musí byť pre ne opísaný vhodný skúšobný postup. V prípadoch, keď špecifikácia obsiahnutá v *Európskom liekopise* alebo v národnom liekopise členského štátu môže byť nedostatočná na zabezpečenie kvality látky, príslušné orgány môžu od držiteľa povolenia na umiestnenie na trh požadovať viac vhodných špecifikácií. Príslušné orgány budú o tom informovať zodpovedné orgány pre predmetný liekopis. Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh poskytne orgánom zodpovedným pre daný liekopis údaje o potvrdených nedostatkoch monografie a použité doplňujúce špecifikácie.

V prípade analytických postupov obsiahnutých v *Európskom liekopise* sa opis nahradí v každom príslušnom odseku vhodným podrobným odkazom na monografiu (monografie) a všeobecnú kapitolu (kapitoly).

- (6) V prípade vstupných surovín pre účinnú látku (látky) alebo pomocnú látku (látky) neopísaných ani v *Európskom liekopise* ani v liekopise členského štátu, môže byť akceptovaný súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny. V týchto prípadoch žiadateľ predloží kópiu monografie doplnenú zhodnotením analytických postupov obsiahnutých v monografii a v prípade potreby preklady.
- (7) Ak je účinná látka a/alebo vstupná surovina predmetom monografie *Európskeho liekopisu*, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie zhody, ak je vydávaný Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov a uviesť ho v príslušnej časti tohto modulu. Tieto osvedčenia o zhode s monografiou *Európskeho liekopisu* sa považujú za náhradu príslušných údajov zodpovedajúcich častí opísaných v tomto module. Výrobca vydá žiadateľovi písomnú záruku, že výrobný postup nebol pozmenený od vydania osvedčenia o zhode Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov.

- (8) Pre presne definované účinné látky môže výrobca účinnej látky alebo žiadateľ zostaviť podrobný opis:
- i) výrobného postupu,
 - ii) kontroly kvality počas výroby a
 - iii) procesu validácie,
- aby ich výrobca účinnej látky predložil ako samostatný dokument priamo príslušným orgánom ako základná spisová dokumentácia účinnej látky.
- V takomto prípade však výrobca môže poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť potrebné pri neskoršom prevzatí zodpovednosti za liek. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí reprodukovateľnosť jednotlivých šarží a nepozmení výrobný postup alebo špecifikácie bez toho, aby o tom informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje dokladané k žiadosti pri takejto zmene sa poskytnú príslušným orgánom; tieto dokumenty a údaje budú tiež doložené žiadateľovi, ak sa týkajú zmenenej časti základnej spisovej dokumentácie účinnej látky.
- (9) Žiadateľ musí preukázať, že osobitné opatrenia týkajúce sa prevencie prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií (materiály pochádzajúce z prežúvavcov) v každom stupni výrobného postupu sú v súlade s materiálmi použitými v *Metodických pokynoch pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a v ich aktualizovaných dodatkoch, uverejnených Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*. Súlad s uvedenými metodickými pokynmi sa môže preukázať buď, prednostne, osvedčením o zhode s príslušnou monografiou *Európskeho liekopisu*, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.
- (10) Pre cudzorodé látky sa poskytnú informácie vyhodnocujúce riziko so zreteľom na potenciálne znečistenie cudzorodými látkami, či už vírusového alebo iného charakteru, v súlade s príslušnými metodickými pokynmi a príslušnými všeobecnými monografiami a všeobecnými kapitolami *Európskeho liekopisu*.
- (11) Opíšu sa primerané podrobnosti o každom špeciálnom zariadení a vybavení, ktoré môže byť použité v ktoromkoľvek stupni výrobného postupu a pri kontrolných operáciách.
- (12) Ak je to vhodné a potrebné, poskytne sa značka CE vyžadovaná legislatívou spoločenstva o zdravotníckych pomôckach.

Osobitná pozornosť sa venuje výberu týchto prvkov.

3.2.1. Účinná látka (látky)

3.2.1.1. Všeobecné informácie a informácie vzťahujúce sa na vstupné suroviny a ostatné suroviny

- a) Poskytne sa informácia o názve účinnej látky, vrátane odporúčaného medzinárodného nechráneného názvu (INN), prípadne názvu podľa *Európskeho liekopisu*, v prípade potreby, chemický názov (názvy).

Poskytne sa štruktúrny vzorec, vrátane relatívnej a absolútnej stereochemie, molekulový vzorec a relatívna molekulová hmotnosť. Pre biotechnologické lieky sa prípadne uvedie schematická sekvencia aminokyselín a relatívna molekulová hmotnosť.

Poskytne sa zoznam fyzikálno-chemických a iných podstatných vlastností účinnej látky, vrátane biologickej účinnosti biologických liekov.

- b) Na účely tejto prílohy sa ‚vstupnými surovinami‘ rozumejú všetky suroviny, z ktorých sa účinná látka vyrába alebo extrahuje.

Pri biologických liekoch sa ‚vstupnými surovinami‘ rozumie akákoľvek látka biologického pôvodu ako sú mikroorganizmy, orgány a tkanivá, či už rastlinného alebo živočíšneho pôvodu, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi alebo plazmy) humánneho alebo živočíšneho pôvodu a biotechnologické bunkové konštrukcie (bunkové substráty, ako aj rekombinantné, vrátane primárnych buniek).

Biologický liek je liek, ktorého účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, ktorá je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja a na ktorej charakterizáciu a stanovenie kvality je potrebná kombinácia fyzikálnych, chemických a biologických skúšok, ako aj znalosť výrobného postupu a jeho kontroly. Za biologické lieky sa považujú: imunologické lieky a lieky získané z ľudskej krvi a plazmy, definované v odsekoch 4 a 10 článku 1, lieky v pôsobnosti časti A prílohy nariadenia (EHS) č. 2309/93 a lieky na inovatívnu terapiu definované v časti IV tejto prílohy.

Akékoľvek iné látky použité pri výrobe alebo extrakcii účinnej látky (látok), ale z ktorých nie je priamo odvodená účinná látka, ako sú činidlá, kultivačné média, plodové telacie sérum, prísady a tlmivé roztoky použité pri chromatografii, atď. sa považujú za zostatkové suroviny.

3.2.1.2. Výrobný postup účinnej látky (látok)

- a) Opis výrobného postupu účinnej látky predstavuje žiadateľov záväzok k výrobe účinnej látky. Primerane sa opíše výrobný postup a postup kontroly, poskytnú sa požadované informácie ustanovené v metodických pokynoch uverejnených agentúrou EMEA.
- b) Uvedú sa všetky suroviny potrebné na výrobu účinnej látky (látok), s určením, v ktorom stupni výroby sa každá surovina použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že suroviny vyhovujú normám, ktoré sú pre ne stanovené.

Uvedú sa zostatkové suroviny a tiež sa preukáže ich kvalita a kontrola.

Poskytnú sa názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane dodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zahrnuté vo výrobe a skúškach.

- c) Biologických liekov sa týkajú tieto doplňujúce požiadavky.

Opíše sa a preukáže pôvod a história vstupných surovín.

Vo vzťahu k osobitným opatreniam na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií musí žiadateľ preukázať, že účinné látky sú v súlade s *Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Ak sa používajú bunkové kultúry, preukáže sa, že vlastnosti buniek ostávajú nezmenené pri výrobe a po nej.

Semená, bunkové kultúry, zdroje séra a plazmy a iné materiály biologického pôvodu a vždy, keď je to možné, východiskové suroviny, z ktorých sú vyrobené, sa skúšajú na cudzorodé látky.

Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa preukáže, že ďalším spracovaním sa zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia; tento postup sa má validovať.

Vždy, keď je to možné, výroba vakcín vychádza zo systému šarží zárodokov a z potvrdených bunkových kultúr. Pri bakteriálnych a vírusových vakcínach sa charakteristika infekčnej látky preukáže na zárodkoch. Okrem toho, pri živých vakcínach sa na zárodkoch preukáže stálosť charakteristík; ak je tento dôkaz nedostatočný, stálosť charakteristík sa preukáže aj vo výrobnom štádiu.

Pri liekoch vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy sa v súlade s opatreniami ustanovenými v časti III tejto prílohy opíše a preukáže pôvod a kritéria a postupy odberov, dopravy a skladovania vstupných materiálov.

Opíšu sa výrobné zariadenia a vybavenie.

- d) Primerane sa opíšu skúšky a vstupné kritéria uskutočňované v každom kľúčovom stupni, informácie o kvalite a kontrole medziproduktov a validáciou procesov a/alebo hodnotiacich štúdií.
- e) Ak sa nedá vyhnúť prítomnosti patogénnych cudzorodých látok, príslušný materiál sa použije, iba ak sa ďalším spracovaním zabezpečí ich eliminácia a/alebo inaktivácia a v odseku zaoberajúcim sa vyhodnotením bezpečnosti voči vírusom sa preukáže validácia postupu.
- f) Poskytnú sa opis a diskusia podstatných zmien vo výrobnom postupe pri vývoji a/alebo pri výrobe v mieste výroby účinnej látky.

3.2.1.3. Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa údaje objasňujúce štruktúru a ostatné vlastnosti účinnej látky (látok).

Poskytnú sa potvrdenie štruktúry účinnej látky (látok) založené na akýchkoľvek fyzikálno–chemických a/alebo chemických a/alebo biologických metódach, ako aj informácie o nečistotách.

3.2.1.4. Kontrola účinnej látky (látok)

Poskytnú sa podrobné informácie o špecifikáciách použitých na rutinnú kontrolu účinnej látky (látok), zdôvodnenie výberu týchto špecifikácií, o analytických metódach a ich validácii.

Uvedú sa výsledky kontrol uskutočnených na jednotlivých šaržiach vyrobených počas vývoja.

3.2.1.5. Normy alebo referenčné látky

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky. Prípadne sa použije chemický a biologický referenčný materiál z *Európskeho liekopisu*.

3.2.1.6. Balenie a systém uzatvorenia účinnej látky

Poskytnú sa opis balenia a systému (systémov) uzatvorenia a ich špecifikácie.

3.2.1.7. Stálosť účinnej látky (látok)

- a) Zhrnú sa typy uskutočnených štúdií, použité protokoly a výsledky týchto štúdií.
- b) Vo vhodnom formáte sa uvedú podrobné výsledky štúdií stálosti, vrátane informácií o analytických postupoch použitých na získavanie údajov a validácie týchto postupov.
- c) Poskytnú sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

3.2.2. Hotový liek

3.2.2.1. Opis a zloženie hotového lieku

Poskytnú sa opis hotového lieku a jeho zloženia. Táto informácia má zahrňovať opis liekovej formy a zloženie s uvedením všetkých zložiek hotového lieku, ich množstva v jednotke balenia, funkcie zložiek:

- aktívnej látky (látok),
- pomocnej látky (látok), bez ohľadu na ich charakter alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, pomocných látok, stabilizátorov, zahusťujúcich látok, emulgátorov, látok upravujúcich chuť a vôňu atď.

- konštitučných látok na prípravu liekových foriem (tvrdé tobolky, mäkké tobolky, rektálne čapíky, obalované tablety, filmovou vrstvou poťahované tablety) určených na perorálne použitie,
- tieto údaje sa doplnia všetkými podstatnými údajmi týkajúcimi sa typu obalu a prípadne spôsobu uzatvorenia, spolu s podrobnými pokynmi na použitie a zaobchádzanie s liekom a ktoré sa budú dodávať spolu s liekom.

.Zvyčajnou terminológiou používanou pri opise zložiek lieku sa bez ohľadu na uplatňovanie ostatných ustanovení článku 8 ods. 3 písm. c) rozumie:

- pri výrobkoch uvedených v *Európskom liekopise* alebo, ak nie sú v ňom, tak v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov, podľa príslušnej monografie s odkazom na príslušný liekopis,
- pri iných látkach medzinárodný nechránený názov (INN) odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo, ak takýto názov nemá presné vedecké označenie (názov); látky, ktoré nemajú medzinárodný nechránený názov ani presné vedecké označenie, opíšu sa vo vyhlásení o tom, ako a z čoho sa pripravili a prípadne sa doplnia všetky iné dôležité podrobnosti,
- pri farbivách označenie kódom ‚E‘, ktorým im bol priradený v smernici Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa farbív, ktoré sa môžu pridávať do liekov ⁽⁹⁾ a/alebo smernice Európskeho parlamentu a Rady 94/36/ES z 30. júna 1994 o farbivách na použitie v potravinách ⁽¹⁰⁾.

Aby sa dalo uviesť ‚kvantitatívne zloženie‘ účinnej látky (látok) hotových liekov, je potrebné, v závislosti od príslušnej liekovej formy, určiť množstvo alebo počet jednotiek biologickej aktivity buď na jednotku dávky, alebo jednotku hmotnosti alebo objemu každej účinnej látky.

Účinné látky prítomné vo forme zlúčenín alebo ich derivátov sa kvantitatívne stanovia celkovou hmotnosťou a ak je to potrebné alebo významnejšie, hmotnosťou účinnej frakcie molekuly.

Pri liekoch obsahujúcich účinnú látku, ktorá je po prvý krát predmetom žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh v ktoromkoľvek členskom štáte, kvantitatívne zloženie účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, sa systematicky vyjadruje celkovou hmotnosťou účinnej frakcie molekuly. Všetky následne povolené lieky v členských štátoch majú mať kvantitatívne zloženie uvedené pre tú istú účinnú látku rovnakým spôsobom.

Jednotky biologickej aktivity sa použijú pri látkach, ktoré sa nemôžu definovať chemicky. V prípadoch, keď bola Svetovou zdravotníckou organizáciou definovaná jednotka biologickej aktivity, použije sa táto jednotka. Keď medzinárodná jednotka nebola definovaná, jednotky biologickej aktivity sa vyjadria takým spôsobom, aby sa poskytli jednoznačné informácie o aktivite použitej látky, v prípade potreby sa použijú jednotky *Európskeho liekopisu*.

3.2.2.2. Farmaceutický vývoj

Táto kapitola má byť venovaná informáciám o vývojových štúdiách uskutočnených tak, aby určenie zloženia, liekovej formy, výrobného postupu, systémov uzatvorenia balenia, mikrobiologických vlastností a návodu na použitie zodpovedali určenému účelu použitia uvedenému v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh.

Štúdie opísané v tejto kapitole sa odlišujú od rutinných kontrolných skúšok realizovaných v závislosti od špecifikácií. Kritické parametre formulácie a výrobné vlastnosti ovplyvňujúce reprodukovateľnosť šarží, účinnosť lieku a kvalitu lieku sa majú identifikovať a opísať. Doplnujúce podporné údaje, v prípade potreby, sa majú uviesť s odkazom na príslušné kapitoly modulu 4 (správy o neklinických štúdiách) a modulu 5 (správy o klinických štúdiách) spisovej dokumentácie k žiadosti o umiestnenie na trh.

- a) Preukáže sa znášanlivosť (kompatibilita) účinnej látky s pomocnými látkami a základné fyzikálno-chemické vlastnosti účinnej látky, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť hotového výrobku alebo v prípade kombinovaných výrobkov vzájomnú znášanlivosť jednotlivých účinných látok.
- b) Dokumentuje sa výber pomocných látok, najmä vo vzťahu k ich príslušným funkciám a koncentrácii.
- c) Poskytne sa opis vývoja hotového výrobku s ohľadom na navrhovaný spôsob podávania a použitia.
- d) Musí sa odôvodniť každé prekročenie dávkovania.
- e) Čo sa týka fyzikálno-chemických a biologických vlastností, uvedie sa a zdokumentuje každý parameter podstatný pre účinnosť hotového výrobku.
- f) Uvedie sa výber a optimalizácia výrobného postupu, ako aj rozdiely medzi výrobným postupom (postupmi) použitým na výrobu základných klinických šarží a postupom použitým na výrobu navrhovaného hotového lieku.
- g) Preukáže sa vhodnosť obalu a systému uzatvorenia použitého na skladovanie, prepravu a použitie hotového výrobku. Môže byť potrebné posúdiť možnú interakcia lieku s obalom.
- h) Mikrobiologické vlastnosti zloženia vo vzťahu k nesterilným a sterilným výrobkom majú byť v súlade s ustanoveniami *Európskeho liekopisu* a majú byť zdokumentované.
- i) Aby sa poskytla primeraná a podporná informácia pri označovaní, doloží sa znášanlivosť (kompatibilita) hotového výrobku s roztokom na rekonštitúciu alebo dávkovacím zariadením.

3.2.2.3. Výrobný postup hotového liečiva

- a) Opis spôsobu výroby priložený k žiadosti o povolenie umiestnenia na trh podľa článku 8 ods. 3 písm. d) sa vypracuje takým spôsobom, aby poskytoval primeraný prehľad o povahe použitých operácií.

Na tento účel má obsahovať aspoň:

- zmienku o rôznych štádiách výroby, vrátane kontrolných operácií a zodpovedajúcich kritériách akceptovateľnosti, aby bolo možné posúdiť, či by postupy použité pri výrobe liekovej formy mohli vyvolať negatívne zmeny zložiek,
- v prípade nepretržitej výroby všetky údaje týkajúce sa opatrení na zabezpečenie homogenity hotového výrobku,
- experimentálne štúdie vyhodnocujúce výrobný postup, ak sa použije neštandardný spôsob výroby alebo kde je kritický pre výrobok,
- pri sterilných liekoch podrobnosti o procese sterilizácie a/alebo použitých aseptických postupoch,
- podrobné zloženie šarže.

Poskytne sa názov, adresa a miera zodpovednosti každého výrobcu, vrátane zmluvných dodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zahrnuté do výroby a skúšok.

- b) Zahrnú sa údaje týkajúce sa kontrolných skúšok výrobku, ktoré sa môžu uskutočniť v medzistupňoch výrobného postupu s cieľom zabezpečenia konzistentnosti výrobného postupu.

Keď žiadateľ výnimočne navrhuje analytickú metódu na skúšky hotového výrobku, ktorá nezahŕňa stanovenie všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, ktoré sú predmetom rovnakých požiadaviek ako aktívne látky), tieto skúšky sú nevyhnutné pre kontrolu zhody výrobku s uvádzaným zložením.

To isté sa platí, keď kontrola kvality hotového lieku závisí od kontrolných skúšok v priebehu výroby, najmä ak kvalita lieku je závislá od spôsobu jeho výroby.

- c) Poskytnú sa opis, dokumentácia a výsledky štúdií vyhodnocovania kritických stupňov alebo kritických skúšok použitých vo výrobe.

3.2.2.4. Kontrola pomocných látok

- a) Uvedie sa zoznam všetkých surovín potrebných na výrobu pomocných látok s uvedením, v ktorom štádiu výroby sa každá z nich použije. Poskytnú sa informácie o kvalite a kontrole týchto surovín. Poskytnú sa informácie preukazujúce, že tieto suroviny zodpovedajú normám primeraným k ich určenému použitiu.

Všetky farbivá musia spĺňať požiadavky smerníc 78/25/EHS a/alebo 94/36/ES. Okrem toho musia farbivá spĺňať zmenené a doplnené kritéria čistoty, ustanovené smernicou 95/45/ES.

- b) Pre každú pomocnú látku sa podrobne uvedú špecifikácie a ich zdôvodnenie. Opíšu sa analytické postupy a ich validácia.
- c) Osobitná pozornosť sa venuje pomocným látkam humánneho alebo živočíšneho pôvodu.

Čo sa týka osobitných opatrení na prevenciu prenosu zvieracích špongiformných encefalopatií, žiadateľ musí, aj pre pomocné látky, preukázať, z ktorých sa liek vyrába, že sú v zhode s *Metodickými pokynmi pre minimalizovanie rizika prenosu nositeľa (agensu) zvieracej špongiformnej encefalopatie prostredníctvom liekov* a s ich aktualizovanými dodatkami, uverejnenými Komisiou v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Zhoda s uvedenými metodickými pokynmi sa môže, najlepšie, preukázať predložením buď osvedčenia o zhode s príslušnou monografiou *Európskeho liekopisu* o prenosných špongiformných encefalopatiách alebo predložením vedeckých údajov dokazujúcich túto zhodu.

- d) Nové pomocné látky:

Pre pomocné látky po prvý krát použité v lieku alebo pri novom spôsobe jeho podávania, sa poskytnú úplné údaje o ich výrobe, charakterizácii a kontrolách, s odkazmi na podporné údaje o toxikologicko-farmakologickej a klinickej bezpečnosti, v súlade s vyššie opísaným formátom pre účinnú látku.

Poskytne sa dokument obsahujúci podrobné chemické, farmaceutické a biologické informácie. Tieto informácie sa uvedú usporiadané v rovnakom poradí ako v kapitole venovanej účinnej látke (látkam) v module 3.

Informácie o pomocnej látke alebo o novej pomocnej látke (látkach) môžu byť uvedené ako samostatný dokument vo forme opisanej v príslušných odsekoch. Ak žiadateľ nie je výrobcom novej pomocnej látky, uvedený samostatný dokument sa sprístupní žiadateľovi, aby ho mohol predložiť príslušnému orgánu.

Doplňujúce informácie o štúdiách toxicity novej pomocnej látky sa poskytnú v module 4 tejto spisovej dokumentácie.

Klinické štúdie sa poskytnú v module 5.

3.2.2.5. Kontrola hotového lieku

Pri kontrole hotového lieku je šarža lieku jednotka, ktorá zahŕňa modul jednotiek lieku, ktoré boli vyrobené z rovnakého počiatočného množstva suroviny a prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií, alebo v prípade nepretržitého procesu, modul jednotiek vyrobených v určitom časovom intervale.

Ak to nie je primerane preukázané, maximálna povolená odchýlka obsahu účinnej látky nemá v čase výroby presiahnuť $\pm 5\%$.

Poskytnú sa podrobná informácia o špecifikáciách, (prepúšťanie a distribúcia, čas skladovania) zdôvodnenie ich výberu, analytické metódy a ich validácia.

3.2.2.6. Normy alebo referenčné materiály

Určia sa a podrobne sa opíšu normy a referenčné prípravky použité na skúšky hotového lieku v prípade, že neboli poskytnuté v časti týkajúcej sa účinnej látky.

3.2.2.7. Balenie a uzáver hotového lieku

Poskytnú sa opis obalu a systému (systémov) uzatvorenia, vrátane identifikácie každého materiálu na vnútorný obal a jeho špecifikácie. Špecifikácie majú obsahovať opis a určenie typu. Prípadne sa zahrnú neliekopisné metódy (aj s ich validáciou).

Pre vonkajší obalový materiál bez priamej funkcie sa poskytnú iba stručný opis. Pre funkčné obalové materiály sa poskytnú doplňujúca informácia.

3.2.2.8. Stálosť hotového lieku

- a) Zhrnú sa druhy uskutočnených skúšok, protokoly postupov a výsledky štúdií.
- b) Vo vhodnej forme sa uvedú podrobné výsledky štúdií stálosti, vrátane informácií o analytických metódach použitých na získanie údajov a o validácii týchto metód; v prípade vakcín, ak je to potrebné, sa uvedie informácia o kumulatívnej stálosti.
- c) Poskytnú sa poregistračný protokol o stálosti a opatrenia na jej zabezpečenie

4. MODUL 4: TOXIKOLOGICKO-FARMAKOLOGICKÉ SPRÁVY

4.1. Formát a prezentácia údajov a dokumentov

Všeobecný charakter modulu 4 je takýto:

- Obsah
- Správy o štúdiách
 - *Farmakológia*
 - Primárna farmakodynamika
 - Sekundárna farmakodynamika
 - Farmakológia bezpečnosti
 - Farmakodynamické interakcie
 - *Farmakokinetika*
 - Analytické metódy a správy o ich validácii
 - Absorpcia
 - Distribúcia
 - Metabolizmus
 - Vylučovanie
 - Farmakokinetické interakcie (toxikologicko-farmakologické)
 - Iné farmakokinetické štúdie

- *Toxicita*
 - Toxicita po jednorázovom podaní
 - Toxicita po opakovanom podaní
 - Genotoxicita
 - In vitro
 - In vivo (vrátane podporných toxikologicko-kinetických hodnotení)
 - Karcinogenita
 - Dlhodobé štúdie
 - Krátko- a strednodobé štúdie
 - Iné štúdie
 - Reprodukčná a vývojová toxicita
 - Plodnosť a predčasný zárodkový (embryonálny) vývoj
 - Zárodkový a plodový vývoj
 - Vývoj pred narodením a po narodení (prenatálny a postnatálny vývoj)
 - Štúdie, pri ktorých predchodcovia (mladé zvieratá) sú liečení a/alebo budú neskoršie hodnotení
 - Lokálna tolerancia
- *Ostatné toxikologické štúdie*
 - Antigenicita
 - Imunotoxicita
 - Mechanistické štúdie
 - Závislosť
 - Metabolity
 - Nečistoty
 - Iné
- Odkazy na literatúru

4.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným bodom.

1. Farmakologické a toxikologické skúšky musia preukázať:
 - a) potenciálnu toxicitu výrobku a jeho všetky nebezpečné alebo nežiadúce toxické účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť u ľudí pri navrhovaných podmienkach použitia; tieto účinky sa musia posúdiť vo vzťahu k patologickým podmienkam;
 - b) farmakologické vlastnosti výrobku, v kvalitatívnom aj kvantitatívnom vzťahu k navrhnutému použitiu u ľudí. Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne použiteľné. Vždy, keď je to možné, pri navrhovaní experimentálnych metód a pri vyhodnocovaní výsledkov sa použijú matematické a štatistické postupy.

Okrem toho je pre klinických lekárov potrebné uviesť informáciu o terapeutickom a toxikologickom potenciáli výrobku.

2. Pri biologických liekoch ako sú imunologické lieky a lieky vyrobené z ľudskej krvi a plazmy môže byť nevyhnutné prispôbiť požiadavky tohto modulu jednotlivým výrobkom; preto žiadateľ odôvodní uskutočnený program skúšok.

Pri stanovovaní programu skúšok sa do úvahy vezme toto:

všetky skúšky vyžadujúce opakované podanie produktu sa navrhnu tak, aby zohľadnili možnú indukciu protilátok a ich vzájomné pôsobenie;

zohľadní sa hodnotenie reprodukčnej funkcie, zárodkovej/plodovej a perinatálnej toxicity, mutagénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu. Ak sú okrem účinných látok podozrivé aj iné zložky, môže zhodnotenie ich odstránenia nahradiť štúdiu.

3. Preskúma sa toxicita a farmakokinetika pomocnej látky po prvýkrát použitej vo farmaceutickej oblasti.
4. Keď je možný značný rozklad počas skladovania lieku, posúdi sa toxicita rozkladných produktov.

4.2.1. Farmakológia

Farmakologické štúdie sa uberajú v dvoch líniách prístupu:

- Po prvé, primerane sa preskúmajú a opíšu účinky, na ktorých je založené navrhované terapeutické použitie. Keď je to možné, uznávané a overené skúšky sa použijú nielen *in vitro* ale aj *in vivo*. Nové experimentálne techniky sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne, napríklad krivkami závislosti účinku od dávky účinku od času, atď. Vždy, keď je to možné, porovnajú sa s údajmi týkajúcimi sa látky alebo látok s podobnými terapeutickými účinkami.
- Po druhé, žiadateľ má preskúmať potenciálne farmakodynamické účinky látky na fyziologické funkcie. Tento výskum sa uskutoční pri vystavení dávkam v predpokladanom intervale a pri vyšších dávkach. Experimentálne techniky, pokiaľ nie sú štandardnými postupmi, sa musia opísať tak podrobne, aby ich bolo možné reprodukovať a skúšajúci musí overiť ich právoplatnosť. Preskúmajú sa akékoľvek podozrivé modifikácie účinkov vyplývajúce z opakovaného podávania látky.

Pre farmakodynamické interakcie lieku sa skúšky kombinácií účinných látok môžu uskutočniť buď sledovaním farmakologických prejavov alebo prejavov terapeutických účinkov. V prvom prípade má farmakodynamická štúdia preukázať tie interakcie, ktoré môžu vytvoriť cennú kombináciu pre terapeutické použitie. V druhom prípade, keď sa vedecké overenie kombinácie hľadá cez terapeutické experimenty, výskum má preukázať, či účinky očakávané od kombinácie sa môžu preukázať na zvieratách a aspoň sa preskúma význam akýchkoľvek súbežných efektov.

4.2.2. Farmakokinetika

Farmakokinetika znamená štúdium správania sa účinnej látky a jej metabolitov v organizme a zahŕňa štúdium absorpcie, distribúcie, metabolizmu (biotransformácií) a vylučovania týchto látok.

Štúdium týchto rôznych fáz sa môže uskutočniť fyzikálnymi, chemickými alebo prípadne biologickými metódami a pozorovaním skutočnej farmakodynamickej aktivity samotnej látky.

Informácie o distribúcii a vylučovaní sú potrebné pri chemoterapeutických výrobkoch (antibiotiká atď.), pri výrobkoch, ktorých použitie spočíva na nefarmakodynamickom účinku (napr. početné diagnostické prostriedky atď.) a vo všetkých prípadoch, keď sú tieto získané údaje nepostrádateľné pre podanie človeku.

In vitro štúdie sa môžu pre porovnanie so živočíšnym materiálom tiež prednostne uskutočniť na materiále ľudského pôvodu (napr. viazanie na proteíny, metabolizmus, vzájomná interakcia liekov).

Potrebný je farmakokinetický výskum všetkých farmakologicky účinných látok. V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúvané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, sa nemusia vyžadovať farmakokinetické štúdie, ak je ich vynechanie odôvodnené skúškami toxicity a terapeutickým experimentovaním.

Farmakokinetický program má byť navrhnutý tak, aby umožnil porovnanie a extrapoláciu medzi zvieratami a ľuďmi.

4.2.3. Toxicita

a) Toxicita po jednorazovom podaní (akútna toxicita)

Skúškou akútnej toxicity sa rozumie kvalitatívne a kvantitatívne štúdium toxických reakcií, ktoré môžu vzniknúť po jednorazovom podaní účinnej látky alebo látok obsiahnutých v lieku v proporciách a fyzikálno-chemickom stave, v akom sú prítomné v skutočnom výrobku.

Skúšky akútnej toxicity sa musia uskutočniť v súlade s príslušnými smernicami uverejnenými Európskou agentúrou pre hodnotenie liekov.

b) Toxicita po opakovanom podaní (subakútna alebo chronická toxicita)

Cieľom skúšok toxicity po opakovanom podaní je odhaliť akékoľvek fyziologické a/alebo anatomicke-patologické zmeny vyvolané opakovaným podávaním účinnej látky alebo kombinácie účinných látok, ktoré sa skúmajú a stanoviť, ako tieto zmeny súvisia s dávkovaním.

Vo všeobecnosti je žiaduce, aby sa vykonali dve skúšky: jedna krátkodobá, trvajúca od dvoch do štyroch týždňov, druhá dlhodobá. Trvanie druhej skúšky závisí od podmienok klinického použitia. Jej cieľom je experimentálne opísať potenciálne nežiaduce účinky, na ktoré by sa mala klásť pozornosť pri klinických štúdiách. Dĺžka je stanovená v príslušných smerniciach uverejnených agentúrou EMEA.

c) Genotoxicita

Účelom štúdia mutagénneho a klastogénneho potenciálu je odhaliť zmeny, ktoré môže látka spôsobiť na genetickom materiále jednotlivcov alebo buniek. Mutagénne látky môžu predstavovať riziko pre zdravie, keďže vystavenie mutagénnym látkam prináša riziko vyvolania mutácie plodov s možnosťou dedičných porúch a riziko somatických mutácií vrátane tých, ktoré vedú k rakovine. Tieto štúdie sú povinné pre každú novú látku.

d) Karcinogenita

Bežne sa vyžadujú skúšky zamerané na odhalenie karcinogénnych účinkov:

1. Tieto štúdie sa uskutočnia pri akomkoľvek lieku, pri ktorom sa predpokladá klinické použitie počas dlhšej časti života pacienta, neprerušene alebo opakovane prerušovaným spôsobom.
2. Tieto štúdie sa odporúčajú pre niektoré lieky, ak je podozrenie o ich karcinogénnom potenciáli, napr. pri výrobku tej istej triedy alebo podobnej štruktúry alebo na základe štúdie toxicity po opakovanom podaní.
3. Nie sú potrebné štúdie s jednoznačne genotoxickými látkami, o ktorých sa predpokladá, že sú karcinogénne na viac druhov, vyvodzujúc z toho riziko pre ľudí. Ak takýto liek je určený na chronické podávanie ľuďom, môže byť potrebná chronická štúdia na včasnú detekciu tumorogénnych účinkov.

e) Reprodukčná a vývojová toxicita

Preskúmanie možnosti poškodenia samčej alebo samičej reprodukčnej funkcie, ako aj škodlivých účinkov na potomstvo sa uskutoční pomocou vhodných skúšok.

Tieto skúšky zahŕňajú štúdie účinku na reprodukčnú funkciu dospelých samcov a samíc, štúdie toxických a teratogénnych (plod poškodzujúcich) účinkov vo všetkých štádiách vývojových štádiách od počatia po pohlavnú dospelosť, ako aj skrytých účinkov, keď skúšaný liek bolo podávané samici počas gravidity.

Vynechanie týchto skúšok sa musí primerane zdôvodniť.

V závislosti od určeného použitia lieku, môžu byť zárukou doplnujúce štúdie sledujúce vývoj pri podávaní lieku potomstvu.

Štúdie zárodkovej/plodovej toxicity sa majú bežne uskutočniť na dvoch druhoch cicavcov, jeden má byť iný ako hlodavec. Perinatálne a postnatálne štúdie sa uskutočnia aspoň na jednom druhu. Ak je známe, že metabolizmus lieku u niektorého druhu je podobný ako u človeka, je žiaduce zaradiť tento druh. Tiež je žiaduce, aby to bol tento istý druh ako pri štúdiách toxicity pri opakovanom podaní.

Pri stanovení stratégie štúdií sa vezme do úvahy stav vedeckého poznania v čase podávania žiadosti.

f) Lokálna znášanlivosť

Účelom štúdia lokálnej znášanlivosti je zistiť, či sa liek (účinné látky aj pomocné látky) znáša s tými miestami na tele, ktoré môžu prísť do kontaktu s liekom v dôsledku jeho podávania pri klinickom použití. Stratégia skúšok má byť taká, aby sa mohli rozlíšiť akékoľvek mechanické účinky podávania alebo čisto fyzikálno-chemické pôsobenie výrobku od toxikologických alebo farmakodynamických účinkov.

Skúšky lokálnej znášanlivosti sa majú uskutočniť s prípravkami vyvinutými na humánne použitie, s použitím nosiča a/alebo pomocných látok pri podávaní kontrolnej skupine (skupinám). Podľa potreby sa zahrnú pozitívne kontroly/referenčné látky.

Stratégia skúšok lokálnej znášanlivosti (výber druhov, trvanie, početnosť a spôsob podávania) bude závisieť od skúmaného problému a navrhovaných podmienok podávania pri klinickom použití. V prípade potreby sa uskutoční skúška vratnosti (reverzibility) lokálnych poškodení.

Štúdie na zvieratách sa môžu nahradiť overenými in vitro skúškami za predpokladu, že výsledky skúšok porovnateľnej kvality a užitočnosti pre účel overenia bezpečnosti.

Scitlivujúci potenciál chemikálií nanášaných na pokožku (napr. dermálnu, rektálnu, vaginálnu) má byť overený aspoň na jednom v súčasnosti dostupnom skúšobnom systéme (skúška na morčatách alebo lokálna skúška na lymfatických uzlinách).

5. MODUL 5: SPRÁVY O KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH

5.1. Formát a prezentácia údajov a dokumentov

Všeobecný charakter modulu 5 je takýto:

- Obsah správ o klinických štúdiách
- Tabulkový zoznam všetkých klinických štúdií
- Správy o klinických štúdiách
 - *Správy o biofarmaceutických štúdiách*
 - Správy o štúdiu biologickej dostupnosti
 - Správy o porovnávacej štúdiu biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti
 - Správa o štúdiu korelácie in vitro – in vivo
 - Správy o bioanalytických a analytických metódach

- Správy o štúdiách týkajúcich sa farmakokinetiky na humánných biomateriáloch
 - Správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy
 - Správy o štúdiách metabolizmu a interakciách v pečeni
 - Správy o štúdiách na iných humánných biomateriáloch
- Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku
 - Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatocnej tolerantnosti zdravých jedincov
 - Správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatocnej tolerantnosti pacientov
 - Správa o štúdiu vnútorných faktorov farmakokinetiky
 - Správy o štúdiu vonkajších faktorov farmakokinetiky
 - Správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky
- Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku
 - Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokinetiky/farmakodynamiky zdravých jedincov
 - Správy o štúdiu farmakodynamiky a farmakokinetiky/farmakodynamiky pacientov
- Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti
 - Správy o kontrolovaných klinických štúdiách vo vzťahu k uvádzanej indikácii
 - Správy o neriadených klinických štúdiách
 - Správy o analýze údajov získaných z viac ako jednej štúdie vrátane všetkých formálne začlenených analýz, meta-analýz a krížových analýz.
 - Ostatné správy o štúdiách
- Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh
- Odkazy na literatúru

5.2. **Obsah: základné zásady a požiadavky**

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto vybraným častiam.

- a) Klinické údaje, ktoré sa majú poskytnúť podľa článkov 8 ods. 3 bod i) a 10 ods. 1, musia umožniť zaujať dostatočne dobre podložené a vedecky platné stanovisko k tomu, či liek spĺňa určené kritéria pre udelenie povolenia na umiestnenie na trh. V dôsledku toho je základnou požiadavkou, aby sa uviedli výsledky všetkých klinických skúšok, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nie.
- b) Klinickým skúškam musia vždy predchádzať príslušné farmakologické a toxikologické skúšky vykonané na zvieratách v súlade s požiadavkami modulu 4 tejto prílohy. Skúšajúci sa musí oboznámiť so závermi vyvodенými z farmakologických a toxikologických štúdií a z toho dôvodu mu musí žiadateľ poskytnúť aspoň brožúru pre skúšajúceho, pozostávajúcu zo všetkých dôležitých informácií, ktoré sú známe pred začatím klinických skúšok, vrátane chemických, farmaceutických a biologických údajov, toxikologických, farmakokinetických a farmakodynamických údajov u zvierat a výsledkov predchádzajúcich klinických skúšok, s príslušnými údajmi zdôvodňujúcimi podstatu, rozsah a trvanie navrhutej skúšky; na požiadanie sa poskytnú kompletne farmakologické a toxikologické správy. Pri materiáloch ľudského alebo živočíšneho pôvodu sa použijú všetky dostupné prostriedky, aby sa zabezpečila bezpečnosť pred prenosom infekčných činiteľov pred začatím pokusu.

- c) Držiteľ povolenia na umiestnenie na trh musí pre základné dokumenty klinických skúšok (vrátane prípadných formulárov správ), iných ako je zdravotná dokumentácia pacienta dohodnúť, že budú uchované vlastníckmi týchto údajov:

- najmenej 15 rokov po skončení alebo prerušení pokusu,
- alebo najmenej dva roky po udelení posledného povolenia na umiestnenie na trh Európskeho spoločenstva a keď v Európskom spoločenstve nie sú schvaľované alebo plánované žiadosti o povolenie umiestnenia na trh,
- alebo najmenej na dva roky po formálnom prerušení klinického vývoja skúmaného výrobku.

Zdravotná dokumentácia pacientov by mala byť uchovaná v súlade na maximálnu dobu povolenú nemocnicou, inštitúciou alebo súkromnou praxou.

Dokumenty môžu byť uchované na dlhšiu dobu, ak je to vyžadované platnými regulačnými požiadavkami alebo so súhlasom zadávateľa. Povinnosťou zadávateľa je informovať nemocnicu, inštitúciu alebo súkromnú prax, že tieto dokumenty už nie je potrebné ďalej uchovávať.

Zadávateľ alebo iný vlastník údajov uchová všetku ostatnú dokumentáciu týkajúcu sa skúšok tak dlho, kým je výrobok povolený. Táto dokumentácia má zahŕňať: protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu pokusu s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o skúšanom výrobku, referenčnom lieku a/alebo použitom placebe; štandardné pracovné postupy; brožúru pre skúšajúceho; všetky písomné stanoviská k protokolu a postupom; záznamy o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na pokusoch; záverečnú správu; osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii. Záverečnú správu uchová zadávateľ alebo následný vlastník päť rokov po uplynutí doby platnosti povolenia pre liek.

Okrem toho držiteľ povolenia na umiestnenie na trh môže pre skúšky vykonané v rámci Európskeho spoločenstva urobiť akékoľvek doplňujúce úpravy archivácie dokumentácie, ktoré sú v súlade s ustanoveniami smernice 2001/20/ES a podrobnými vykonávacími predpismi.

Zdokumentuje sa akákoľvek zmena vlastníctva údajov.

Všetky údaje a dokumenty sa na požiadanie sprístupnia príslušným orgánom.

- d) Údaje z každej klinickej skúšky musia obsahovať dostatok podrobností, aby bolo možné objektívne posúdiť:

- protokol obsahujúci odôvodnenie, ciele a štatistickú stratégiu a metodológiu skúšky s podmienkami, za ktorých boli uskutočnené a organizované a podrobné údaje o použitom skúšanom lieku;
- osvedčenie (osvedčenia) o audite, ak je k dispozícii;
- zoznam skúšajúcich a každý skúšajúci uvedie svoje meno, adresu, funkcie, kvalifikáciu a klinické povinnosti, miesto, kde bola skúška uskutočnená a modul informácií jednotlivo o každom pacientovi, vrátane záznamov o pozorovaní každého jednotlivca, zúčastneného na skúškach;
- záverečná správa podpísaná skúšajúcim a pri multicentrických skúškach všetkými skúšajúcimi alebo koordinujúcim (hlavným) skúšajúcim.

- e) Vyššie uvedené údaje o klinických skúškach sa doručia príslušným orgánom. Po dohode s príslušnými orgánmi môže žiadateľ vynechať časť týchto informácií. Na požiadanie sa bezodkladne poskytnú kompletná dokumentácia.

Skúšajúci vo svojich záveroch o experimentálnych poznatkoch vyjadri záver o neškodnosti výrobku pri normálnych podmienkach použitia na jeho toleranciu, účinnosť a uvedie akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej dĺžky liečby, ako aj všetky osobitné opatrenia, ktoré je potrebné urobiť počas liečby ako aj klinické príznaky predávkovania. V správe o výsledkoch multicentrickej štúdie hlavný skúšajúci vyjadri vo svojich záveroch názor na neškodnosť a účinnosť skúšaného lieku v mene všetkých centier.

- f) Pre každú skúšku sa zhrnú klinické pozorovania a uvedie sa:
1. počet a pohlavie skúšaných jedincov;
 2. výber a rozdelenie pacientov zaradených do výskumu podľa veku a porovnávacie skúšky;
 3. počet pacientov predčasne stiahnutých zo skúšok a príčiny tohto stiahnutia;
 4. keď sa kontrolované skúšky uskutočnili za vyššie uvedených podmienok, či kontrolná skupina:
 - nedostávala žiadnu liečbu,
 - dostávala placebo,
 - dostávala iný liek so známym účinkom,
 - dostávala inú liečbu, ako je liečba pomocou liekov;
 5. početnosť výskytu pozorovaných nežiadúcich účinkov;
 6. podrobnosti týkajúce sa pacientov, ktorí môžu byť vystavení väčšiemu riziku, napr. starší ľudia, deti, ženy počas gravidity alebo menštruácie alebo takých, ktorých fyziologické alebo patologické podmienky vyžadujú osobitnú pozornosť;
 7. parametre alebo kritériá hodnotenia účinnosti a výsledky podľa týchto parametrov;
 8. štatistické vyhodnotenie výsledkov, keď si to vyžaduje stratégia skúšok a príslušné premenné činitele.
- g) Okrem toho skúšajúci vždy zaznamená:
1. akýkoľvek náznak návyku, narkómie alebo problémov pacientov po vysadení lieku;
 2. všetky pozorované interakcie s inými liekmi, ktoré boli podávané súčasne;
 3. kritériá pre vyradenie určitých pacientov zo skúšok;
 4. všetky úmrtia, ktoré sa vyskytli počas skúšok alebo v období po nich.
- h) Údaje týkajúce sa nových kombinácií liekov musia byť identické s tými, ktoré sa požadujú pre nové lieky a musia dokazovať bezpečnosť a účinnosť kombinácie.
- i) Musí byť zdôvodnené úplné alebo čiastočné vynechanie údajov. Ak by sa v priebehu skúšok vyskytli neočakávané výsledky, musia sa vykonať a prehľadne uviesť ďalšie predklinické toxikologické a farmakologické skúšky.
- j) Ak je liek určený na dlhodobé podávanie, uvedú sa všetky modifikácie farmakologického účinku po opakovanom podávaní, ako aj stanovenie dávkovania pre dlhodobé podávanie.

5.2.1. Správy o biofarmaceutických štúdiách

Poskytnú sa správy o štúdiu biologickej dostupnosti, správy o porovnávacej štúdiu biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti, správy o štúdiu korelácie in vitro – in vivo a správy o bioanalytických a analytických metódach.

Okrem toho sa urobí zhodnotenie biologickej dostupnosti, keď je potrebné preukázať biologickú dostupnosť liekov uvedených v článku 10 ods. 1 písm. a).

5.2.2. *Správy o štúdiách vo vzťahu k farmakokinetike na ľudských biomateriáloch*

Na účely tejto smernice sa pod ľudskými biomateriálmi rozumejú akékoľvek proteíny, bunky, tkanivá a príbuzné materiály pochádzajúce z ľudských zdrojov, ktoré sa použijú in vitro alebo ex vivo na hodnotenie farmakokinetických vlastností liekov.

V tomto ohľade sa poskytnú správy o štúdiu viazania na proteíny plazmy, o štúdiu metabolizmu a interakciách v pečeni a štúdií na iných humánnych biomateriáloch.

5.2.3. *Správy o farmakokinetických štúdiách na človeku*

a) Opíšu sa tieto farmakokinetické vlastnosti:

- absorpcia (rýchlosť a rozsah),
- distribúcia,
- metabolizmus,
- vylučovanie.

Opíšu sa klinicky významné vlastnosti obsahujúce dosah kinetických údajov na režim dávkovania, najmä pre rizikových pacientov a rozdiely medzi človekom a zvieracími druhmi, ktoré sa použili pri predklinických skúškach.

Okrem štandardnej multivzorkovej farmakokinetickej štúdie, aj populačná farmakokinetická analýza založená na rozptyle vzoriek počas klinických štúdií môže prispieť k vyjasneniu otázok o príspevku vnútorných a vonkajších činiteľov na premenlivosť závislosti farmakokinetickej odozvy od dávkovania. Poskytnú sa správy o štúdiu farmakokinetiky a počiatkovej tolerancie zdravých jedincov a pacientov, správy o farmakokinetických štúdiách na stanovenie vplyvu vnútorných a vonkajších činiteľov a správy o štúdiu populačnej farmakokinetiky.

b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakokinetické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.4. *Správy o farmakodynamických štúdiách na človeku*

a) Preukáže sa vzájomný vzťah farmakodynamického účinku a účinnosti, vrátane:

- vzťahu medzi dávkou a účinkom a jeho vývoji s časom,
- odôvodnením dávky a podmienok podávania,
- ak je to možné, spôsobom účinku.

Opíšu sa farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

Preukázanie farmakodynamických účinkov u ľudí samo o sebe nie je postačujúce na odôvodnenie záverov týkajúcich sa akéhokoľvek terapeutického účinku.

- b) Ak sa má liek podávať súbežne s inými liekmi, uvedú sa údaje o skúškach spoločného podávania, uskutočnených na preukázanie možnosti modifikácie farmakologického účinku.

Preskúmajú sa farmakodynamické interakcie medzi účinnou látkou a inými liekmi alebo látkami.

5.2.5. Správy o štúdiách účinnosti a bezpečnosti

5.2.5.1. Študijné správy o kontrolovaných klinických štúdiách týkajúcich sa overovanej indikácie

Vo všeobecnosti sa klinické skúšky uskutočňujú ako ‚kontrolované/riadené klinické skúšky‘ a ak je to možné, metódou náhodnosti (randomizácie) a primerane voči placebo alebo voči uznávanému lieku s overenou terapeutickou hodnotou; akákoľvek iná stratégia sa musí zdôvodniť. Liečba kontrolných skupín sa mení od prípadu k prípadu a tiež závisí od etických úvah a terapeutickú oblasti; teda môže byť v niektorých prípadoch viac zameraná na porovnanie účinnosti nového lieku s účinnosťou už zavedeného lieku s overenou terapeutickou hodnotou, než na porovnanie s účinkom placebo.

1. Pokiaľ to je možné, a najmä pri skúškach, kde nie je možné objektívne merať účinok výrobku, je potrebné podniknúť kroky, aby nedošlo k skresleniu, vrátane použitia metód náhodnosti (randomizácie) a metód dvojitej porovnávacej skúšky.
2. Protokol o skúške musí obsahovať podrobný opis štatistických metód, ktoré sa majú použiť, počet a pacientov a dôvody pre ich zaradenie do skúšky (vrátane výpočtov štatistickej významnosti skúšky), použitú úroveň významnosti a opis jednotky štatistického výpočtu. Zdokumentujú sa opatrenia na predídenie skreslenia výsledkov, najmä metódy náhodnosti. Zaradenie veľkého počtu pacientov do skúšky sa nesmie považovať za primeranú náhradu pre správne vykonanú kontrolovanú skúšku.

Poskytne sa prehľad údajov o bezpečnosti, berúc do úvahy metodické pokyny uverejnené Komisiou, s osobitným dôrazom na prípady, keď bola zmenená dávka alebo bola potrebná súbežná liečba, prípady vedúce k vyradeniu alebo smrti. Určia sa všetci rizikovní pacienti alebo skupina rizikových pacientov a osobitná pozornosť sa venuje potenciálne citlivejším pacientom, ktorí môžu byť zastúpení malým počtom, napr. deti, gravidné ženy, slabší starší ľudia, ľudia s anomáliami v metabolizme alebo vylučovaní, atď. Opíšu sa dôsledky štúdie posudzovania bezpečnosti pre možné použitie lieku.

5.2.5.2. Správy o nekontrolovaných klinických štúdiách, správy o analýze údajov získaných z viac než jednej štúdie a ostatné správy o klinických štúdiách

Poskytnú sa tieto správy.

5.2.6. Správy o skúsenostiach po umiestnení na trh

Ak je liek už povolený v iných krajinách, uvedú sa informácie týkajúce sa nežiadúcich účinkov daného lieku a liekov, ktoré obsahujú tú istú účinnú látku (látky), ak je to možné, vo vzťahu k spotrebe.

5.2.7. Formuláre správ z prípadov a zoznam jednotlivých pacientov

Pri predkladaní v súlade s príslušnými metodickými pokynmi uverejnenými agentúrou EMEA, sa poskytnú formuláre správ z prípadových štúdií a zoznam jednotlivých pacientov a uvedú sa v rovnakom poradí ako správy o klinických štúdiách a označia sa podľa druhu štúdie.

ČASŤ II

OSOBITNÁ SPISOVÁ DOKUMENTÁCIA POVOLENIA NA UMIESTNENIE NA TRH A POŽIADAVKY

Niektoré lieky majú také špecifické vlastnosti, že je potrebné upraviť všetky požiadavky kladené na spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, stanovené v časti I tejto prílohy.

1. OSVEDČENÉ LEKÁRSKE POUŽITIE

Pre lieky, ktorých účinná látka (látky) majú ‚osvedčené lekárske použitie‘ podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, sa uplatňujú tieto osobitné pravidlá.

Žiadateľ predloží moduly 1, 2 a 3 opísané v časti I tejto prílohy.

V moduloch 4 a 5 sa uvedie podrobná vedecká bibliografia týkajúca sa neklinických a klinických charakteristík.

Na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia sa uplatnia tieto osobitné pravidlá:

a) Činitele, ktoré musia byť vzaté do úvahy na preukázanie osvedčeného lekárskeho použitia zložiek lieku, sú:

- čas používania látky,
- kvantitatívne hladiská použitia látky,
- miera vedeckého záujmu o použitie látky (preukázaná v publikovanej vedeckej literatúre) a
- súlad vedeckých hodnôtí.

Pre rôzne látky môžu byť na stanovenie osvedčeného použitia preto potrebné rôzne dlhé časové obdobia, avšak časové obdobie vyžadované na stanovenie osvedčeného lekárskeho použitia zložky lieku nesmie byť kratšie ako jedno desaťročie od prvého a zdokumentovaného použitia tejto látky ako lieku v spoločnosti.

- b) Dokumentácia predložená žiadateľom by mala zahrňovať všetky hladiská bezpečnosti a/alebo posudzovania účinnosti a musí obsahovať alebo poskytnúť odkazy na prehľad príslušnej literatúry, berúc do úvahy štúdie pred a po umiestnení na trh a najmä porovnávacie epidemiologické štúdie. Musí byť poskytnutá kompletná dokumentácia, priaznivá aj nepriaznivá. So zreteľom na opatrenia pre ‚osvedčené lekárske použitie‘ je hlavne potrebné objasniť, že ‚bibliografický odkaz‘ na iné zdroje dôkazu (štúdie po umiestnení na trh, epidemiologické štúdie, atď.) a zjednodušene všetky skúšky sa môžu považovať ako platné overenie bezpečnosti a účinnosti výrobku, ak žiadosť uspokojivo vysvetľuje a potvrdzuje použitie týchto zdrojov informácií.
- c) Osobitná pozornosť musí byť venovaná každej chýbajúcej informácii a musí byť uvedené zdôvodnenie, prečo môže byť podporené preukázanie prijateľnej úrovne bezpečnosti a/alebo účinnosti aj keď chýbajú niektoré štúdie.
- d) Neklinické a/alebo klinické prehľady musia vysvetliť platnosť akýchkoľvek preložených údajov, ktoré sa týkajú iného výrobku, než ako je výrobok určený na umiestnenie na trh. Musí byť poskytnuté posúdenie, či sa môže študovaný výrobok napriek existujúcim rozdielom považovať za podobný k výrobku, pre ktorý sa podáva žiadosť o povolenie na umiestnenie na trh.
- e) Význam majú najmä skúsenosti po umiestnení na trh u iných výrobkov obsahujúcich tie isté zložky a žiadatelia by mali osobitne zdôrazniť tento bod.

2. PODSTATOU PODOBNÉ LIEKY

- a) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod i) (podstatou podobné výrobky) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy za predpokladu, že držiteľ pôvodného povolenia na umiestnenie na trh udelil žiadateľovi súhlas s odkazovaním na obsah jeho modulov 4 a 5.
- b) Žiadosti predkladané podľa článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) (podstatou podobné výrobky, t. j. generiká) majú obsahovať údaje opísané v moduloch 1, 2 a 3 časti I tejto prílohy spolu s údajmi preukazujúcimi biologickú dostupnosť a biologickú rovnocennosť s pôvodným liekom za predpokladu, že pôvodný liek nie je biologickým liekom (pozri časť II, 4 Podobné biologické lieky).

Pri týchto výrobkoch sa neklinické/klinické prehľady/súhrny majú sústrediť najmä na tieto prvky:

- dôvody na uplatňovanie podobnosti podstaty;
- súhrn nečistôt v šaržiach účinnej látky (látok), ako aj nečistoty v hotovom výrobku (a keď počas skladovania vznikajú príslušné rozkladné produkty) tak, ako je navrhovaný na použitie v prípade, že výrobok má byť umiestnený na trh s vyhodnotením týchto nečistôt;
- vyhodnotenie štúdií biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, prečo neboli štúdie uskutočnené podľa metodického postupu o „výskume biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti“;
- aktualizáciu publikovanej literatúry týkajúcej sa látky v podávanej žiadosti. „Súhrn aktualizácie“ na tento účel môžu byť prijateľné časopisy uverejňujúce prehľadné články;
- každé tvrdenie v súhrne charakteristík výrobku o neznámych alebo usudzovaných vlastnostiach lieku a/alebo jeho terapeutickú skupiny by malo byť diskutované v neklinických/klinických prehľadoch/súhrnoch a podložené publikovanou literatúrou a/alebo doplňujúcimi štúdiami.
- ak žiadateľ preukazuje podobnosť podstaty, tak by mal, ak je to uplatniteľné, poskytnúť doplňujúce údaje na preukázanie rovnocennej bezpečnosti a účinnosti rôznych solí, esterov alebo iných derivátov povolenej účinnej látky.

3. DOPLŇUJÚCE ÚDAJE VYŽADOVANÉ ZA ŠPECIFICKÝCH OKOLNOSTÍ

Ak účinná látka podstatou podobného lieku obsahuje rovnakú terapeuticky účinnú časť molekuly ako pôvodne povolený výrobok, ale je vo forme inej soli, esteru, komplexu alebo iného derivátu tak sa preukazuje, že sa nezmení farmakokinetika tejto účinnej časti molekuly, farmakodynamika a/alebo toxicita, ktoré by mohli mať vplyv na vzťah bezpečnosti a účinnosti. Ak to tak nie je, táto kombinácia (derivát) sa posudzuje ako nová účinná látka.

Ak je liek určený na rozdielne terapeutické použitie alebo je v inej liekovej forme alebo má byť podávaný rozdielnymi cestami podania alebo v iných dávkach alebo iným spôsobom dávkovania, poskytnú sa výsledky príslušných toxikologických a farmakologických skúšok a/alebo klinických skúšok.

4. PODOBNÉ BIOLOGICKÉ LIEKY

Ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod iii) môžu byť nepostačujúce v prípade biologických liekov. Ak informácie požadované v prípade podstatou podobných výrobkov (generík) neumožňujú preukázanie podobnosti podstaty dvoch biologických liekov, poskytnú sa doplňujúce údaje, najmä toxikologické a klinické vlastnosti.

Ak je biologický liek, definovaný v časti I, článku 3.2 tejto prílohy, predmetom povolenia na umiestnenie na trh iným žiadateľom a po uplynutí lehoty na ochranu údajov pôvodného lieku, na ktorý tento liek odkazuje a ktorému bolo udelené povolenie na umiestnenie na trh v spoločenstve, uplatňuje sa tento postup.

- Informácie sa nemajú obmedziť na moduly 1, 2 a 3 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplnené údajmi o biologickej rovnocennosti a biologickej dostupnosti. Druh a rozsah doplňujúcich údajov (napr. toxikologické alebo iné neklinické a vhodné klinické údaje) sa určia od prípadu k prípadu na základe súladu s príslušnými vedeckými usmerneniami.
- Kvôli rôznorodosti biologických liekov príslušné orgány, berúc do úvahy špecifické vlastnosti každého jednotlivého lieku, určia potrebu určitých štúdií na umiestnenie v module 4 a 5.

Všeobecné zásady, ktoré sa majú uplatniť, sú uvedené v metodických pokynoch zohľadňujúcich vlastnosti daného biologického lieku uverejneného agentúrou EMEA. V prípade, že pôvodne povolený liek má viac než jednu indikáciu, musí byť preukázaná účinnosť a bezpečnosť lieku, o ktorom je tvrdené, že je podobný alebo, ak je to potrebné, preukáže sa každá jednotlivá uvádzaná indikácia.

5. VIAZANÉ KOMBINÁCIE LIEČIV

Žiadosti na základe článku 10 ods. 1 písm. b) sa týkajú nových liekov vyrobených aspoň z dvoch účinných látok, ktoré neboli doteraz povolené ako liek s viazanou kombináciou.

Pri týchto žiadostiach sa poskytne úplná spisová dokumentácia (moduly 1 až 5) pre liek s viazanou kombináciou. Ak je to možné, poskytnú sa informácie týkajúce sa miest výroby, vedľajších činidiel a zhodnotenia bezpečnosti.

6. DOKUMENTÁCIA K ŽIADOSTIAM O POVOLENIE ZA VÝNIMOČNÝCH PODMIENOK

Keď žiadateľ môže preukázať, ako je stanovené v článku 22, že nie je schopný poskytnúť komplexné údaje o účinnosti a bezpečnosti za normálnych podmienok používania, pretože:

- indikácie, pre ktoré je predmetný výrobok určený, sa vyskytujú tak zriedka, že od žiadateľa sa logicky nemôže očakávať, že poskytne úplné dôkazy, alebo
- pri súčasnom stave vedeckého poznania nie je možné poskytnúť úplné informácie, alebo
- zhromažďovanie takýchto údajov je v rozpore so všeobecne uznanými zásadami lekárskej etiky,

povolenie na umiestnenie na trh sa môže udeliť za určitých špecifických podmienok.

Tieto podmienky môžu zahŕňať toto:

- žiadateľ dokončí určitý program štúdií v priebehu časového obdobia stanoveného príslušným orgánom a výsledky tohto výskumu budú podkladom na prehodnotenie profilu prospešnosti a rizika.
- predmetný liek sa môže vydávať len na lekárske predpis a môže sa podávať len pod prísny lekársky dohľadom, podľa možnosti v nemocnici a v prípade rádioaktívnych liekov len oprávnenou osobou,
- príbalový leták a akákoľvek lekárska informácia upozorní praktického lekára na skutočnosť, že dostupné údaje o predmetnom lieku ešte nie sú v niektorých špecifických aspektoch postačujúce.

7. KOMBINOVANÉ ŽIADOSTI O POVOLENIE NA UMIESTNENIE NA TRH

Pod kombinovanými žiadosťami o povolenie na umiestnenie na trh sa rozumie spisová dokumentácia žiadostí o povolenie na umiestnenie na trh, v ktorých modul 4 a/alebo 5 pozostávajú z kombinácie správ o obmedzených neklinických a/alebo klinických štúdiách uskutočnených žiadateľom a z bibliografických odkazov. Všetky ostatné moduly majú mať štruktúru v súlade s jej opisom v časti I tejto prílohy. Príslušné orgány postupujú pri prijímaní navrhnutého formátu odovzdaného žiadateľom od prípadu k prípadu.

ČASŤ III

OSOBITNÉ DRUHY LIEKOV

Táto časť stanovuje špecifické požiadavky týkajúce sa osobitnej povahy niektorých liekov.

1. BIOLOGICKÉ LIEKY

1.1. Lieky vyrobené z plazmy

Pre lieky vyrobené z ľudskej krvi alebo plazmy sa obmedzuje platnosť opatrení pre modul 3 spisovej dokumentácie k žiadosti uvedených v „Informácii týkajúcej sa vstupných surovín“; pre vstupné a zostatkové suroviny vyrobené z ľudskej krvi/plazmy sa nahrádza základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ktorá je osvedčená v súlade s touto časťou.

a) Zásady

Na účely tejto prílohy:

- sa základnou spisovou dokumentáciou o plazme rozumie samostatná dokumentácia oddelená od spisovej dokumentácie povolenia na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o charakteristikách celej ľudskej plazmy používanej ako vstupná surovina a/alebo zostatková surovina na výrobu čiastkových/medzistupňových frakcií, zložka pomocnej látky (látok) a účinnej látky (látok), ktoré sú súčasťou lieku alebo zdravotníckej pomôcky vo vzťahu k smernici 2000/70/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 16. novembra 2000, ktorou sa mení a dopĺňa smernica Rady 93/42/EHS pokiaľ ide o zdravotnícke pomôcky, ku ktorým patria stabilizované deriváty ľudskej krvi alebo plazmy ⁽¹⁾;
- každé stredisko alebo zariadenie na výrobu frakcií/spracovanie ľudskej plazmy spracuje a aktualizuje modul podrobných podstatných informácií týkajúcich sa základnej spisovej dokumentácie o plazme;
- žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh predloží agentúre EMEA základnú spisovú dokumentáciu o plazme. Ak je žiadateľ o povolenie na umiestnenie na trh alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh iný ako držiteľ základnej spisovej dokumentácie o plazme, základná spisová dokumentácia o plazme sa sprístupní žiadateľovi alebo držiteľovi povolenia na umiestnenie na trh na jeho predloženie príslušnému orgánu. V každom prípade žiadateľ alebo držiteľ povolenia na umiestnenie na trh nesú zodpovednosť za liek;
- príslušný orgán, ktorý vyhodnocuje povolenie na umiestnenie na trh, počká na vydanie osvedčenia agentúrou EMEA pred rozhodnutím o žiadosti;
- každá spisová dokumentácia povolenia na umiestnenie na trh, ktorá obsahuje zložku vyrobenú z ľudskej plazmy má obsahovať odkaz na základnú spisovú dokumentáciu o plazme, ktorá zodpovedá plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina.

b) Obsah

V súlade s ustanoveniami článku 109 zmenenými a doplnenými smernicou 2002/98/ES, ktorá sa týka požiadaviek na darcov a skúškach darov, má základná spisová dokumentácia o plazme obsahovať informácie o plazme použitej ako vstupná/zostatková surovina, predovšetkým:

1. Pôvod plazmy:
 - i) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňuje odber krvi/plazmy, vrátane dozoru a overenia a epidemiologické údaje o krvou prenosných infekciách;
 - ii) informácie o strediskách alebo zariadeniach, v ktorých sa uskutočňujú skúšky darov a zdrojov plazmy, vrátane dozoru a potvrdenia o štatúte;
 - iii) kritéria pre výber/vyradenie darcov krvi/plazmy;
 - iv) miestny systém organizácie, ktorý umožňuje nastúpiť cestu akéhokoľvek daru od zariadenia na odber krvi/plazmy až po hotové výrobky a naopak.

2. Kvalita plazmy a bezpečnosť:
 - i) súlad s monografiami *Európskeho liekopisu*;
 - ii) skúšky darov a zdrojov krvi/plazmy na prítomnosť nositeľov infekcií, vrátane informácií o metódach skúšok a v prípade zdrojov plazmy overenie údajov o použitých skúškach;
 - iii) technické vlastnosti vakov na odber krvi a plazmy, vrátane informácie o použitých antikoagulačných roztokoch;
 - iv) podmienky pri skladovaní a preprave plazmy;
 - v) postupy pre stiahnutie z trhu a/alebo prípadné karantény;
 - vi) charakterizácia zdroja plazmy.

3. Miestny systém, na jednej strane medzi výrobcou lieku z plazmy a/alebo výrobcou frakcií/spracovateľom plazmy a na druhej strane medzi odberom krvi/plazmy a skúšobnými strediskami alebo zariadeniami, ktorý určuje podmienky ich spolupráce a uzatvárania vzájomných dohôd.

Okrem toho má základná spisová dokumentácia o plazme poskytovať zoznam liekov, pre ktoré je táto základná spisová dokumentácia o plazme platná, či už bolo pre tieto lieky vydané povolenie na umiestnenie na trh alebo je tento liek v povoloacom konaní, vrátane liekov uvedených v článku 2 smernice 2001/20/ES Európskeho parlamentu a Rady týkajúcej sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi

c) Posudzovanie a certifikácia

- Pri liekoch, ktorým doteraz nebolo vydané povolenie na umiestnenie na trh, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu doplnenú samostatnou základnou spisovou dokumentáciou o plazme, ak taká ešte nebola vystavená.
- Základná spisová dokumentácia o plazme je predmetom vedeckého a odborného posudzovania vykonaného agentúrou EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode základnej spisovej dokumentácie o plazme s právnymi predpismi spoločenstva, ktorá sa má doplniť hodnotiacou správou. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.
- Základná spisová dokumentácia o plazme sa má aktualizovať a každoročne opätovne osvedčiť.

- Zmeny údajov základnej spisovej dokumentácie o plazme sa musia vykonať postupom ustanoveným nariadením Komisie (ES) č. 542/95, ⁽¹²⁾ ktorá sa týka preskúmania zmien podmienok platných pre povolenie na uvedenie na trh spadajúce pod pôsobnosť nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993 na základe ktorého sa stanovujú postupy spoločenstva v oblasti povoľovania a kontroly liekov pre použitie v humánnej a veterinárnej medicíne a zruďuje sa Európska agentúra na hodnotenie liekov ⁽¹³⁾. Podmienky posudzovania týchto zmien sú ustanovené nariadením (ES) č. 1085/2003.
- Ako druhý stupeň opatrení v prvom, druhom, treťom a štvrtom odseku, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie o plazme príslušného/-ých lieku (liekov).
- Odlišne od ustanovení druhej zarážky tohto bodu (vyhodnotenie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia o plazme sa vzťahuje len na liek vyrobený z krvi/plazmy, ktorého povolenie na umiestnenie na trh je platné len v jednom členskom štáte; vedecké a odborné vyhodnotenie takejto základnej spisovej dokumentácie o plazme uskutoční príslušný vnútroštátny orgán tohto členského štátu.

1.2. **Vakcíny**

Pre vakcíny na humánne použitie, s výnimkou ustanovení modulu 3 o „účinnnej látke (látkach)“ sa použijú tieto požiadavky, ak sú založené na systéme použitia základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu.

Vyžaduje sa, aby spisová dokumentácia k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh vakcíny inej ako ľudskej chrípkovej vakcíny obsahoval základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý vakcínový antigén, ktorý je účinnou látkou tejto vakcíny.

a) **Zásady**

Na účely tejto prílohy:

- sa pod základnou spisovou dokumentáciou vakcínového antigénu rozumie samostatná časť spisovej dokumentácie k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh, ktorá poskytuje všetky podstatné podrobné informácie o biologickej, farmaceutickej a chemickej povahe týkajúcej sa každej účinnej látky, ktorá je súčasťou lieku. Táto samostatná časť môže byť spoločná pre jednu alebo viac jednozložkových (monovalentných) a/alebo zložených (polyvalentných) vakcín uvádzaných tým istým žiadateľom alebo držiteľom povolenia na umiestnenie na trh;
- vakcína môže obsahovať jeden alebo niekoľko rôznych vakcínových antigénov. Vo vakcíne je toľko účinných látok, koľko vakcínových antigénov;
- zložená vakcína obsahuje aspoň dva rôzne vakcínové antigény, účelom ktorých je prevencia proti jednej alebo niekoľkým infekčným chorobám;
- jednozložková (monovalentná) vakcína je vakcína, ktoré obsahuje jeden vakcínový antigén, účelom ktorého je prevencia proti jednej infekčnej chorobe.

b) **Obsah**

Základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu má obsahovať tieto informácie vybrané z príslušnej časti (účinná látka) modulu 3 o „kvalitatívnych údajoch“ uvedené v časti I tejto prílohy:

Účinná látka:

1. Všeobecná informácia, vrátane zhody s príslušnou monografiou (monografiami) *Európskeho liekopisu*.
2. Informácie o výrobe účinnej látky; pod týmto nadpisom musí byť pokrytý výrobný postup, informácie o vstupných a zostatkových surovinách, špecifických opatreniach pre TSE, ohodnotení bezpečnosti pred cudzorodými látkami a o zariadeniach a vybavení.

3. Charakterizácia účinnej látky.
4. Kontrola kvality účinnej látky.
5. Normy alebo referenčné látky.
6. Obal a systém uzatvorenia účinnej látky.
7. Stálosť účinnej látky.

c) Posudzovanie a certifikácia

- Pri nových vakcínach, ktoré obsahujú nový vakcínový antigén, žiadateľ predloží príslušnému orgánu úplnú spisovú dokumentáciu k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh obsahujúci základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu pre každý jeden vakcínový antigén, ktorý je súčasťou novej vakcíny, ak taká základná spisová dokumentácia ešte nebola vystavená. Vedecké a odborné posudzovanie základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu vykoná agentúra EMEA. Pozitívne vyhodnotenie je podkladom pre vystavenie osvedčenia o zhode s právnymi spoločenstva pre každú základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu, ktorý sa má doplniť hodnotiacou správou. Osvedčenie je platné v celom spoločenstve.
- Ustanovenia v prvej zarážke platia pre každú vakcínu, ktorá je zložená z novej kombinácie vakcínových antigénov, bez ohľadu na to, či už bol jeden alebo viac týchto vakcínových antigénov súčasťou povolených vakcín v spoločenstve.
- Zmeny v obsahu základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu pre vakcínu povolenú v spoločenstve sú predmetom vedeckého a odborného posudzovania, ktoré v súlade s postupom ustanoveným v nariadení Komisie (ES) č. 1085/2003 vykonáva agentúra EMEA. V prípade pozitívneho stanoviska agentúra vydá osvedčenie o zhode s právnymi predpismi spoločenstva pre základnú spisovú dokumentáciu vakcínového antigénu. Vydané osvedčenie je platné v celom spoločenstve.
- Odlišne od ustanovení prvej, druhej a tretej zarážky tohto bodu (posudzovanie a certifikácia) je, keď základná spisová dokumentácia vakcínového antigénu prislúcha len vakcíne, na ktorú povolenie na umiestnenie na trh nebolo/nebude vydané podľa postupu spoločenstva a povoloaná vakcína obsahuje vakcínové antigény, ktoré neboli posudzované postupom spoločenstva. To za predpokladu, že vedecké a odborné posúdenie vyššie uvedenej základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu a jeho následných zmien vykoná príslušný vnútroštátny orgán, ktorý vydal povolenie na umiestnenie na trh.
- Ako druhý stupeň ustanovení v prvej, druhej, tretej a štvrtej zarážke, príslušný orgán, ktorý udelí alebo udelil povolenie na umiestnenie na trh, vezme do úvahy certifikáciu, opätovnú certifikáciu alebo zmeny základnej spisovej dokumentácie vakcínového antigénu príslušného/-ých lieku (liekov).

2. RÁDIOAKTÍVNE LIEKY A ICH PREKURZORY

2.1. **Rádioaktívne lieky**

Na účely tejto kapitoly má žiadosť založená na článkoch 6 ods. 2 a 9 poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, ktorá obsahuje tieto špecifické podrobnosti:

Modul 3

- a) V kontexte súprav rádioaktívnych liekov, ktoré majú byť rádioaktívne označené po dodaní od výrobcu, je za účinnú látku považovaná tá zložka lieku, ktorého úlohou je niesť alebo viazať rádionuklid. Opis metód výroby súprav rádioaktívnych liekov má zahŕňať podrobnosti o výrobe súpravy a podrobnosti o jej odporúčanom záverečnom spracovaní na vytvorenie rádioaktívneho lieku. Potrebné špecifikácie rádionuklidu sa opíšu v súlade, ak je taká, so všeobecnou monografiou alebo špecifickými monografiami *Európskeho liekopisu*. Okrem toho sa opíšu všetky zlúčeniny rozhodujúce pre rádioaktívne označenie. Tiež sa opíše štruktúra rádioaktívne označenej účinnej látky.

Pri rádionuklidoch sa diskutujú prebiehajúce jadrové reakcie.

V generátore sa materské aj dcérske rádionuklidy považujú za účinné látky.

- b) Poskytnú sa podrobnosti o povahe rádionuklidu, identita izotopu, predpokladané nečistoty, nosič, použitie a špecifická aktivita.
- c) Vstupné materiály, vrátane materiálov, ktoré majú byť ožarované.
- d) Poskytne sa posúdenie chemickej/rádiochemickej čistoty a jej vzťah k biologickej distribúcii.
- e) Opíše sa rádionuklidová čistota, rádiochemická čistota a špecifická aktivita.
- f) Pri generátoroch sa vyžadujú podrobnosti o skúškach materských a dcérskeho rádionuklidov. Pri eluátoch z generátora sa poskytnú podrobnosti o skúškach materských rádionuklidov a iných zložiek systému generátora.
- g) Požiadavka na vyjadrenie obsahu účinných látok prostredníctvom hmotnosti účinných zložiek sa uplatní len pri súpravách rádioaktívnych liekov. Pri rádionuklidoch sa rádioaktivita vyjadří v becquereloch v daný dátum a v prípade potreby o danom čase s odkazom na časové pásmo. Určí sa druh žiarenia.
- h) Pri súpravách špecifikácie hotového lieku majú zahrňovať skúšky charakteristík výrobu po rádioaktívnom označení. Zahrnú sa primerané kontroly rádiochemickej a rádionuklidovej čistoty rádioaktívne označenej zlúčeniny. Identifikuje sa a ohodnotí akýkoľvek materiál podstatný pre rádioaktívne označenie.
- i) Pri rádionuklidových generátoroch, rádionuklidových súpravách a rádioaktívne označených produktoch sa uvedú údaje o stálosti. Zdokumentuje sa stálosť rádioaktívnych liekov vo viacdávkových liekovkách počas použitia.

Modul 4

Pri rádioaktívnych liekoch sa uznáva, že toxicita môže byť spojená s dávkou žiarenia. Pri diagnóze je to dôsledkom použitia rádioaktívnych liekov; pri terapii je to žiadúca vlastnosť. Hodnotenie bezpečnosti a účinnosti rádioaktívnych liekov sa preto zameria na požiadavky na lieky a na aspekty dozimetrie žiarenia. Zdokumentuje sa vystavenie orgánov/tkanív žiareniu. Podľa špecifikovaného, medzinárodne uznávaného systému sa pre konkrétny spôsob podávania vypočíta odhadovaná absorbovaná dávka žiarenia.

Modul 5

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa výsledky klinických skúšok; inak sa poskytnú zdôvodnené klinické prehľady.

2.2. **Prekurzory rádioaktívnych liekov určené na rádioaktívne označovanie**

V špecifickom prípade prekurzora rádioaktívneho lieku určeného výhradne na rádioaktívne označovanie, je primárnym cieľom uviesť informácie, ktoré sa týkajú možných dôsledkov nízkej účinnosti rádioaktívneho označovania alebo disociácie rádioaktívne označeného konjugátu in vivo, t. j. otázky týkajúce sa účinkov vyvolaných voľným nuklidom u pacienta. Okrem toho je tiež potrebné uviesť podstatné informácie týkajúce sa rizík spojených s výkonom povolania, t. j. vystavenie nemocničného personálu žiareniu a environmentálnych rizík.

Ak je to uplatniteľné, poskytnú sa predovšetkým tieto informácie:

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sa uplatňujú, ak je to možné, pri registrácii prekurzorov rádioaktívnych liekov, ako je vyššie určené (zarážky a) až i)).

Modul 4

Čo sa týka toxicity pri jednorazovej a opakovanej dávke, poskytnú sa výsledky štúdií uskutočnené v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe ustanovenými smernicami Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS, iba ak by boli inak zdôvodnené.

Štúdie mutagenity rádionuklidov sa v tomto prípade nepovažujú za potrebné.

Uvedú sa informácie týkajúce sa chemickej toxicity a vystavenia príslušnému ‚vyhasnutému‘ nuklidu.

Modul 5

Klinické informácie o klinických štúdiách s použitím samotného prekursora sa nepovažujú za podstatné v prípade prekursora rádioaktívnych liekov určených výhradne na rádioaktívne označovanie.

Avšak uvedú sa informácie preukazujúce klinickú užitočnosť prekursora rádioaktívneho lieku pri naviazaní na molekuly príslušného nosiča.

3. HOMEOPATICKÉ LIEKY

Tento oddiel ustanovuje špecifické ustanovenia pre moduly 3 a 4 žiadosti pre homeopatické lieky ako sú definované v článku 1 ods. 5

Modul 3

Ustanovenia modulu 3 sú s týmito úpravami platné pre dokumenty predložené v súlade s článkom 15 pri zjednodušenej registrácii homeopatických liekov uvedených v článku 14 ods. 1, ako aj pre dokumenty na povolenie ostatných homeopatických liekov uvedených v článku 16 ods. 1

a) Názvoslovie

Latinský názov homeopatického materiálu opísaného v základnej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh musí byť v súlade s latinským názvom *Európskeho liekopisu* alebo, ak tam názov pre neho nie je, v súlade s platným liekopisom členského štátu. Poskytnú sa príslušný tradičný názov (názvy) používaný v každom členskom štáte.

b) Kontrola vstupných surovín

Údaje a dokumenty o vstupných surovinách, t. j. o všetkých použitých surovinách vrátane zostatkových surovín, ako aj medziproduktoch až po finálne zriedenie, ktoré musia byť obsiahnuté v hotovom lieku, sprevádzajúce žiadosť, sa doplnia o údaje o homeopatickom základe.

Všeobecné požiadavky na kvalitu platia pre všetky vstupné a zostatkové suroviny, ako aj pre medziprodukty až po finálne zriedenie, ktoré sú obsiahnuté v hotovom lieku. Ak je to možné, vyžaduje sa stanovenie, ak sú prítomné, toxických zložiek, ak ich kvalita nemôže byť kontrolovaná po finálnom zriedení pre vysoký stupeň zriedenia. Úplne sa musí popísať každý stupeň výrobného postupu od vstupných surovín až po finálne zriedenie hotového lieku.

V prípade uplatnenia zriedení, tieto stupne zriedenia by mali byť urobené v súlade s homeopatickými výrobnými metódami ustanovenými v príslušnej monografii *Európskeho liekopisu* alebo, ak také nie sú opísané, v súlade s platným liekopisom členského štátu.

c) Kontrolné skúšky hotového lieku

Pre hotové homeopatické lieky platia všeobecné požiadavky na kvalitu; akékoľvek výnimky musia byť žiadateľom náležite zdôvodnené.

Uskutoční sa identifikácia a stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek. Ak môže byť potvrdené, že identifikácia a/alebo stanovenie všetkých toxikologicky významných zložiek nie je možné, napr. pre ich zriedenie v hotovom lieku, kvalita sa preukáže celkovým posúdením postupu výroby a zriedenia.

d) Skúšky stálosti

Musí sa preukázať stálosť hotového lieku. Údaje o stabilite homeopatického materiálu sú vo všeobecnosti platné aj pre produkty z neho získané zriedením/rozotrením. Ak identifikácia alebo stanovenie účinnej látky nie sú možné pre vysoký stupeň zriedenia, môžu byť posudzované údaje o stálosti liekovej formy.

Modul 4

Ustanovenia modulu 4 sa pri zjednodušenej registrácii homeopatického lieku uvedeného v článku 14 ods. 1 uplatňujú s týmito špecifikáciami.

Akákoľvek chýbajúca informácia musí byť zdôvodnená, t. j. musí zdôvodniť, prečo môže byť prijaté preukázanie prijateľnej miery bezpečnosti, hoci niektoré štúdie chýbajú.

4. RASTLINNÉ LIEKY

Pri rastlinných liekoch majú žiadosti poskytnúť úplnú spisovú dokumentáciu, v ktorej sú zahrnuté tieto špecifické podrobnosti.

Modul 3

Pri povoľovaní rastlinného lieku sa uplatňujú ustanovenia modulu 3, vrátane zhody s monografiou (monografiami) *Európskeho liekopisu*. Zohľadní sa pritom stupeň vedeckého poznania v čase podania žiadosti.

Posudzujú sa tieto špecifické aspekty pre rastlinné lieky:

1. Rastlinné látky a rastlinné prípravky

Na účely tejto prílohy sa pojem „rastlinné látky a prípravky“ považujú za rovnocenné s pojmom „rastlinné lieky a rastlinné liečivé prípravky“, ako sú definované v *Európskom liekopise*.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných látok sa poskytne dvojslovný vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinnej látky, iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Vo vzťahu k názvosloviu rastlinných prípravkov sa poskytne dvojzložkový vedecký názov rastliny (rod, druh, odroda a autor) a chemotyp (ak sa dá uviesť), časti rastlín, definícia rastlinného prípravku, podiel rastlinnej látky v rastlinnom prípravku, extrakčné rozpúšťadlo (rozpúšťadlá), iné názvy (synonymá uvedené v iných liekopisoch) a laboratórny kód.

Na zdokumentovanie časti štruktúry rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) sa poskytnú, ak je to uplatniteľné, údaje o fyzikálnej forme, opis zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo markéry (molekulový vzorec, relatívna molekulová hmotnosť, štruktúrny vzorec vrátane relatívnej a absolútnej stereochemie), ako aj ostatných zložiek.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinnej látky sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého dodávateľa, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto alebo zariadenie zapojené do výroby/zberu a skúšok rastlinnej látky.

Na zdokumentovanie časti o výrobcovi rastlinného prípravku sa v prípade potreby uvedie názov, adresa a zodpovednosť každého výrobcu, vrátane subdodávateľov a každé navrhované miesto výroby alebo zariadenie zapojené do výroby a skúšok rastlinného prípravku.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinnej látky, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opisujú pestovanie a zber rastliny vrátane geografického zdroja liečivej rastliny a podmienky pestovania, zberu, sušenia a skladovania.

Čo sa týka opisu výrobného postupu a procesu kontroly rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie, ktoré primerane opíšu výrobný postup rastlinného prípravku vrátane opisu spracovania, rozpúšťadiel a činidiel, čistiacich operácií a standardizácie.

Vo vzťahu k vývoju výrobného postupu sa v prípade potreby poskytne stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov), berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) obsiahnutých ako účinná látka v rastlinnom lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinnej látky, poskytnú sa informácie o botanickej, makroskopickej, mikroskopickej a fytochemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

Čo sa týka objasnenia štruktúry a iných charakteristík rastlinného prípravku, poskytnú sa informácie o fyto- a fyzikálno-chemickej charakterizácii a ak je to potrebné, o biologickej aktivite.

V prípade potreby sa uvedú špecifikácie rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, uvedú sa analytické postupy použité na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Vo vzťahu k vyhodnoteniu analytických postupov, sa poskytnú, pokiaľ je to možné, informácie o analytickom hodnotení vrátane experimentálnych údajov z analytických postupov použitých na skúšky rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Čo sa týka analýz šarží, poskytnú sa, ak je to možné, opis šarží a výsledky analýzy šarží rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov) vrátane sa šarží lieku.

Ak je to možné, poskytnú sa zdôvodnenie špecifikácií rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je to možné, poskytnú sa informácie o normách alebo referenčných materiáloch použitých pri skúškach rastlinnej látky (látok) a rastlinného prípravku (prípravkov).

Ak je rastlinná látka alebo rastlinný prípravok predmetom monografie, žiadateľ môže požiadať o osvedčenie vhodnosti, ktorý vydáva Európske riaditeľstvo pre kvalitu liekov.

2. Rastlinné lieky

Vo vzťahu k vývoju liekovej formy by sa mal poskytnúť stručný súhrn opisujúci vývoj rastlinného lieku, berúc do úvahy navrhovaný spôsob podávania a použitia. V prípade potreby sa vyhodnotia výsledky porovnávajúce fytochemické zloženie výrobkov použitých v podporných bibliografických údajoch a rastlinného lieku, ktorý je predmetom žiadosti.

5. LIEKY NA OJEDINELÉ OCHORENIA

— V prípade lieku na ojedinelé ochorenie sa v zmysle nariadenia (ES) č. 141/2000 môžu uplatniť všeobecné ustanovenia časti II-6 (výnimočné okolnosti). Žiadateľ musí potom v neklinických a klinických súhrnoch preukázať dôvody, pre ktoré nie je možné poskytnúť úplné informácie a poskytnúť preukázanie rovnováhy medzi výhodami a rizikom daného špecifického lieku.

— Ak sa žiadateľ o povolenie na umiestnenie špecifického lieku na trh odvoláva na ustanovenia článku 10 ods. 1 písm. a) bod ii) a časti II-1 tejto prílohy (osvedčené lekárske použitie), systematické a zdokumentované použitie danej látky sa môže odkázať, ako výnimka, na použitie tejto látky v súlade s ustanoveniami článku 5 tejto smernice.

ČASŤ IV

LIEKY NA INOVATÍVNU LIEČBU

Lieky na inovatívnu liečbu sú založené na výrobnom postupe zameranom na rôzne biomolekuly vytvorené prenosom génov a/alebo buniek, ktorých biologické vlastnosti boli zmenené a ktoré sa používajú ako účinné látky alebo sú súčasťou účinných látok.

Prezentácia údajov a dokumentov o týchto liekoch v spisovej dokumentácii k žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh má spĺňať požiadavky na formát, ako sú opísané v časti I tejto prílohy.

Uplatnia sa moduly 1 až 5. Pre uvážené vypustenie geneticky zmenených organizmov do životného prostredia treba venovať pozornosť prechovaniu geneticky zmenených organizmov v príjemcovi a novej replikácii a/alebo zmene geneticky zmenených organizmov pri vypustení do životného prostredia. Informácie týkajúce sa environmentálneho rizika sa poskytnú v prílohe k modulu 1.

1. LIEKY NA GÉNOVÚ TERAPIU (HUMÁNNE A XENOGÉNOVÉ)

Na účely tejto prílohy sa liekom na génovú terapiu rozumie výrobok získaný sériou výrobných postupov, ktorých cieľom je pri uskutočnení in vivo alebo ex vivo preniesť profylaktický, diagnostický alebo terapeutický gén (t. j. časť nukleovej kyseliny) do ľudských/živočíšnych buniek a jeho následnej expresii in vivo. Prenos génu zahŕňa expresiu systému obsiahnutého v systéme jeho podania známym pod pojmom vektor, ktorý môže byť nielen vírusového, ale aj nevírusového pôvodu. Vektor môže byť tiež obsiahnutý v ľudskej alebo živočíšnej bunke.

1.1. Rozmanitosť liekov na génovú terapiu

- a) Lieky na génovú terapiu založené na alogénových (patriaciach inému jedincovi rovnakému druhu) alebo xenogénových (patriaciach inému druhu) bunkách.

Vektor sa pripraví na použitie a uchováva sa pred jeho prenosom do hostiteľských buniek.

Bunky sa získajú vopred a môžu sa spracovať ako bunková kultúra (zberná kultúra alebo kultúra vytvorená dodaním primárnych buniek) s obmedzenou životaschopnosťou.

Účinnou látkou sú bunky geneticky zmenené vektorom.

Môžu sa uskutočniť doplnujúce stupne, aby sa získal hotový výrobok. Takýto liek je v podstate určený na podávanie určitému počtu pacientov.

- b) Lieky na génovú terapiu s použitím vlastných (pacientových) ľudských buniek

Účinná látka je šaržou vektora pripraveného na použitie, uschovaného pred jeho prenosom do vlastných buniek.

Môžu sa uskutočniť doplnujúce stupne, aby sa získal hotový výrobok.

Tieto výrobky sa pripravujú z buniek získaných zo samotného pacienta. Bunky sa potom geneticky menia s použitím hotového vektora obsahujúceho príslušné gény, ktoré boli dopredu pripravené a ktoré predstavujú účinnú látku. Prípravok sa spätne zavedie do pacienta a je apriori určený pre jediného pacienta. Celý výrobný postup od odberu buniek z pacienta až po ich zavedenie naspäť sa posudzuje ako jeden zákrok.

- c) Podávanie vektorov pripravených na použitie s vloženým (profylaktickým, diagnostickým alebo terapeutickým) genetickým materiálom

Účinná látka je šarža vektora pripravená na použitie.

Môžu sa uskutočniť doplnujúce stupne, aby sa získal hotový výrobok. Tento druh výrobku sa podáva viacerým pacientom.

Prenos genetického materiálu sa môže uskutočniť priamym zavedením vektora pripraveného na použitie do príjemcov.

1.2. Špecifické požiadavky týkajúce sa modulu 3

Lieky na génovú terapiu zahŕňajú:

- čistú nukleovú kyselinu,
- komplexné nukleové kyseliny alebo nevírusové vektory,
- vírusové vektory,
- geneticky zmenené bunky.

Pri ostatných liekoch sa rozoznávajú tri hlavné prvky výrobného procesu:

- vstupné suroviny: materiály, z ktorých sa vyrába účinná látka, ako je príslušný gén, exprimovaný plazmid, bunková kultúra a zásoba vírusu alebo nevírusového vektora;
- účinná látka: rekombinantný vektor, vírus, plazmidy, bunky produkujúce vírus, in vitro geneticky zmenené bunky;
- hotový liek: účinná látka v liekovej forme v jej finálnom bezprostrednom obale pre určené lekárske použitie. V závislosti od druhu lieku na génovú terapiu, môže spôsob podávania a podmienky použitia vyžadovať liečenie buniek pacienta ex vivo (pozri 1.1.b).

Osobitná pozornosť sa má venovať týmto bodom:

- a) Poskytnú sa podstatné vlastnosti lieku na génovú terapiu vrátane jeho expresie v cieľovej populácii buniek. Poskytnú sa informácie týkajúce sa zdroja, štruktúry, charakterizácie a overenia kódu génovej sekvencie vrátane neporušenosti a stálosti. Okrem terapeutického génu sa poskytne úplná sekvencia ostatných génov, regulačných prvkov a kostry vektora.
- b) Poskytnú sa informácie, ktoré sa týkajú charakterizácie vektora použitého na prenos a zavedenie génu. Tieto musia obsahovať fyzikálno-chemickú charakterizáciu a/alebo biologickú/imunologickú charakterizáciu.

Pri liekoch, ktoré využívajú mikroorganizmy, ako sú baktérie alebo vírusy umožňujúce prenos génu (biologický prenos génu), sa poskytnú údaje o patogenéze rodičovskej línie a o jeho tropizme pre špecifické tkanivá a druhy buniek, ako aj o závislosti bunkového cyklu od interakcie.

Pri liekoch, ktoré využívajú nebiologický spôsob na umožnenie prenosu génu, sa poskytnú údaje o fyzikálno-chemických vlastnostiach jednotlivých zložiek, ako aj ich spoločnej kombinácie.

- c) Zásady pre vytváranie bunkových kultúr alebo dávky semena a ich charakterizáciu sa primerane uplatnia na lieky na génovú terapiu.
- d) Poskytnú sa údaje o zdroji hostiteľských buniek pre rekombinantný vektor.

Zdokumentujú sa vlastnosti humánneho zdroja, ako sú vek, pohlavie, výsledky mikrobiálnych a vírusových skúšok, kritéria vyradenia a krajina pôvodu.

Pre bunky živočíšneho pôvodu sa poskytnú podrobné informácie, ktoré sa týkajú týchto bodov:

- pôvod zvierat,
- chov a ošetrovanie zvierat,
- transgénne zvieratá (metódy získavania, charakterizácia transgénnych buniek, povaha zavedeného génu),
- opatrenia na prevenciu a monitorovanie infekcií pri zdroji zvierat darcov,
- depistáž infekčných činiteľov,
- zariadenia,
- kontrola vstupných a zostatkových surovín.

Poskytnú sa opis metódy odberu buniek vrátane miesta odberu, druhu tkaniva, postupe odberu, preprave, skladovaní a možnosti presného určenia ich cesty; tiež sa zdokumentujú kontroly uskutočnené počas procesu odberu.

- e) Ako dôležitá časť dokumentácie sa predloží vyhodnotenie vírusovej bezpečnosti, ako aj možnosti presného určenia cesty výrobkov od darcu až po hotový liek. Napríklad sa musí vylúčiť prítomnosť príslušného replikačného vírusu v zásobách príslušných nereplikačných vírusových vektorov.

2. LIEKY NA SOMATICKÚ BUNKOVÚ TERAPIU (HUMÁNNE A XENOGÉNOVÉ)

Na účely tejto prílohy sa pod liekmi na somatickú bunkovú terapiu rozumie u človeka použitie autológových (pochádzajúcich zo samotného pacienta), alogénových (pochádzajúcich z iného človeka) alebo xenogénových (živočíšneho pôvodu) živých somatických buniek, ktorých biologické vlastnosti boli podstatne zmenené v dôsledku ich spracovania, aby sa ovplyvnením metabolizmu alebo cez farmakologické alebo imunologické pôsobenie dosiahol terapeutický, diagnostický alebo preventívny účinok. Uvedené spracovanie zahŕňa expanziu alebo aktiváciu populácie autológových buniek ex vivo (napr. adopčnou imunoterapiou), použitie alogénových alebo xenogénových buniek spojených so zdravotníckymi pomôckami použitými ex vivo alebo in vivo (napr. mikrokapsule, skelety vnútorných matric, bez ohľadu na ich biologickú odbúrateľnosť).

Špecifické požiadavky na lieky na bunkovú terapiu pre modul 3

Lieky na somatickú bunkovú terapiu zahŕňajú:

- bunky spracované s cieľom zmeny ich imunologických, metabolických alebo iných funkčných vlastností z kvalitatívneho alebo kvantitatívneho hľadiska;
- triedené, vybrané a spracované bunky, ktoré sú následne podrobené výrobnému procesu, aby sa z nich získal hotový liek;
- spracované bunky v zmesi s nebunkovými zložkami (napr. biologické alebo inertné matrice alebo zdravotnícke pomôcky) napomáhajúcimi podstate cieľového účinku v hotovom výrobku;
- autológové bunkové deriváty exprimované in vitro za špecifických kultivačných podmienok;
- geneticky zmenené alebo inak spracované bunky s cieľom expresie dopredu neexprimovaných homologických alebo nehomologických funkčných vlastností.

Celý výrobný postup od odberu buniek z pacienta (v prípade autológových liekov) až po ich zavedenie pacientovi naspäť sa posudzuje ako jeden zákrok.

Pri ostatných liekoch sa rozoznávajú tri hlavné prvky výrobného procesu:

- vstupné suroviny: materiály, z ktorých sa vyrába účinná látka, t. j. orgány, tkanivá, telesné tekutiny alebo bunky;
- účinná látka: spracované bunky, fragmenty buniek, množiace sa bunky alebo bunky použité v spojení s inertnými matricami a zdravotníckymi pomôckami;
- hotový liek: účinná látka v liekovej forme v jej finálnom bezprostrednom obale pre určené lekárske použitie.

a) Všeobecné informácie o účinnej látke (látkach)

Účinné látky liekov na bunkovú terapiu pozostávajú z buniek, ktoré sú výsledkom spracovania in vitro a ktoré vykazujú profylaktické, diagnostické alebo terapeutické vlastnosti líšiace sa od pôvodných fyziologických a biologických buniek.

V tejto časti sa opíše druh predmetných buniek a kultúr. Poskytnú sa údaje o tkanivách, orgánoch alebo biologických tekutinách, z ktorých sú bunky vyrobené, ako aj o autológovej, alogénovej alebo xenogénovej povahe darovaných surovín a ich geografickom pôvode. Pri alogénových bunkách sa musí osobitná pozornosť venovať úplne prvému stupňu v procese, ktorý zahŕňa výber darcov. Poskytnú sa údaje o druhu spracovania a fyziologickej úlohe buniek, ktoré sú použité ako účinná látka.

b) Informácie, ktoré sa týkajú vstupných surovín pre účinnú látku

1. Ľudské somatické bunky

Humánne lieky na somatickú bunkovú terapiu sa vyrábajú zo stanoveného počtu (zdrojový modul) životaschopných buniek, ktoré sa vyrábajú vo výrobnom procese vychádzajúci už z úrovne orgánov alebo tkanív získaných od ľudí, alebo z úrovne presne určených systémov bunkových kultúr, kde sa zdrojový modul buniek zakladá na spojitých líniiach buniek. Na účely tejto kapitoly sa pod účinnou látkou rozumie zdrojový modul zárodočných ľudských buniek a pod hotovým liekom sa rozumie zdrojový modul zárodočných ľudských buniek v liekovej forme pre určené lekárske použitie.

Poskytnú sa úplné údaje o vstupných surovinách a každom stupni výrobného postupu vrátane aspektov vírusovej bezpečnosti.

1. Orgány, tkanivá, telesné tekutiny a bunky humánneho pôvodu

Uvedú sa údaje o charakteristikách humánneho zdroja ako vek, pohlavie, mikrobiologický stav, vylučovacie kritériá a krajina pôvodu.

Poskytnú sa opis odberu vrátane miesta, druhu, operačného postupu, vytvárania zdrojového modulu, prepravy, skladovania a možnosti presného určenia ich cesty, ako aj uskutočnených kontrolách odberu.

2. Systémy bunkových kultúr

Príslušné požiadavky vymedzené v časti I sa uplatnia pre prípravu a kontrolu kvality systémov bunkových kultúr. Tieto môžu byť podstatné v prípade alogénových alebo xenogénových buniek.

3. Pomocné suroviny alebo pomocné zdravotnícke pomôcky

Poskytnú sa informácie o použití akýchkoľvek zostatkových surovín (napr. rozpustné faktory, rastové faktory, kultivačné médiá) alebo prípadných pomocných výrobkoch a zdravotníckych pomôcok, napr. zariadeniach na triedenie buniek, biokompatibilné polyméry, matrice, vlákna, nosiče v zmysle biologickej kompatibility, funkcie, ako aj rizika infekčných činiteľov.

2. Živočíšne somatické bunky (xenogénové)

Poskytnú sa podrobné informácie týkajúce sa týchto bodov:

- pôvod zvierat,
- chov a ošetrovanie zvierat,
- geneticky zmenené zvieratá (metódy vytvorenia, charakterizácia transgénnych buniek, povaha zavedeného alebo vybraného génu),
- opatrenia na prevenciu a ochranu pred infekciami u chovných zvierat/darcov,
- depistáž infekčných činiteľov vrátane vertikálne prenosných mikroorganizmov (tiež endogénnych retrovírusov),
- zariadenia,
- systémy bunkových kultúr,
- kontrola vstupných a zostatkových surovín.

a) Informácie o výrobnom procese účinných látok a konečného produktu

Zdokumentujú sa jednotlivé stupne výrobného postupu, ako sú oddelenie orgánov/tkanív, výber predmetných bunkových populácií, in vitro kultivácia buniek, zmena buniek pomocou fyzikálno-chemických činidiel alebo prenosu génov.

b) Charakterizácia účinnej látky (látok)

Poskytnú sa všetky podstatné informácie o príslušnej populácii buniek v zmysle určenia ich identity (druh pôvodu, cytogenetický profil, morfológická analýza), čistota (cudzorodé mikrobiálne činitele a bunkové prímesi), potenciál (stanovená biologická aktivita) a vhodnosť (karyológia a skúšky na tvorbu nádorov) pre určené lekárske použitie.

c) Farmaceutický vývoj hotového lieku

Okrem použitých špecifických metód podávania (vnútrožilná infúzia, lokálne vstreknutie, transplantačná chirurgia) sa poskytnú informácie tiež o použití možných pomocných zdravotníckych pomôcok (biokompatibilné polyméry, matrice, vlákna, nosiče) v zmysle biologickej kompatibility a trvanlivosti.

d) Možnosť presného určenia cesty výrobkov

Poskytnú sa podrobná schéma priebehu, ktorá zabezpečuje možnosť presného určenia cesty výrobkov od darcu až po hotový liek.

3. ŠPECIFICKÉ POŽIADAVKY NA LIEKY NA GÉNOVÚ TERAPIU A NA SOMATICKÚ BUNKOVÚ TERAPIU (HUMÁNNÝCH A XENOGÉNOVÝCH) TÝKAJÚCE SA MODULOV 4 A 5

3.1. **Modul 4**

Uznáva sa, že štandardné požiadavky ustanovené v module 4 týkajúce sa neklinického skúšania liekov nemusia byť vždy primerané pre lieky na génovú a somatickú bunkovú terapiu pre ich unikátne a rozmanité štruktúrne a biologické vlastnosti príslušného výrobku vrátane vysokého stupňa druhej osobitosti, osobitosti objektu, imunologických bariér a rozdielov v pleiotropnej odpovedi.

Zdôvodnenie princípov, ktoré boli podkladom pre neklinický vývoj a kritéria použité pre výber príslušných druhov a modelov sa poskytnú v primeraných podkapitolách modulu 2.

Na podporu extrapolácie špecifických zistení o funkčných dôsledkoch a toxicite k in vitro účinnosti výrobkov u človeka sa môže ukázať potrebné určiť alebo vyvinúť nové živočíšne modely. Poskytnú sa vedecké zdôvodnenie použitia týchto živočíšnych modelov chorôb na podporu preukázania bezpečnosti a overenia koncepcie účinnosti.

3.2. **Modul 5**

Musí byť preukázaná účinnosť liekov na inovatívnu liečbu, ako je opísané v module 5. Avšak pre niektoré výrobky a pre niektoré terapeutické indikácie nie je možné uskutočniť štandardné klinické pokusy. Akákoľvek odchýlka od platných smerníc sa musí zdôvodniť v module 2.

Klinický vývoj liekov na inovatívnu liečbu má určité charakteristické rysy zložitosti a nestabilnej povahy účinných látok. Vyžaduje dopĺňujúce zváženie otázok, ktoré sa týkajú životaschopnosti, množenia sa, migrácie a diferencovania buniek (pri somatickej bunkovej terapii), a to kvôli osobitným klinickým okolnostiam, za ktorých sa výrobok používa alebo kvôli osobitnému spôsobu účinku prostredníctvom expresie génu (pri somatickej génovej terapii).

V žiadosti o udelenie povolenia na umiestnenie liekov na inovatívnu liečbu na trh sa musí opísať osobitné riziko spojené s takýmito výrobkami vyplývajúce z potenciálnej kontaminácie cudzorodými činiteľmi. Osobitný dôraz sa musí klásť na jednej strane na prvotné štádiá vývoja vrátane výberu darcov v prípade liekov na bunkovú terapiu a na druhej strane na celkový terapeutický záznam vrátane na primerané zaobchádzanie a podávanie výrobku.

Okrem toho by mal v prípade potreby modul 5 žiadosti obsahovať údaje o opatreniach na dohľad a kontrolu funkcií a vývoja živých buniek v príjemcovi na zabránenie prenosu infekčných činiteľov na príjemcu a na minimalizáciu akéhokoľvek potenciálneho rizika pre zdravie obyvateľstva.

3.2.1. Štúdie humánnej farmakológie a účinnosti

Štúdie humánnej farmakológie by mali poskytnúť informácie o očakávanom spôsobe účinku, očakávanej účinnosti založenej na overených výstupoch, biodistribúcii, primeraných dávkach, harmonograme a metódach podávania alebo na spôsobe použitia vhodného pre štúdie účinnosti.

Štandardné farmakokinetické štúdie nemusia byť relevantné pre niektoré výrobky na inovatívnu liečbu. Niekedy nie sú možné štúdie na zdravých dobrovoľníkoch a pri klinických pokusoch je obtiažne určiť stanovenie dávok a kinetiky. Avšak je potrebné preskúmať distribúciu a in vivo správanie sa výrobku vrátane množenia sa a dlhodobej funkcie, ako aj navyše distribúciu génového výrobku a a trvanlivosť žiadúcej expresie génu. Použijú sa vhodné skúšky a v prípade potreby sa vyvinú skúšky na sledovanie bunkového výrobku alebo bunky exprimujúce požadovaný gén v ľudskom tele a na sledovanie funkcií buniek, ktoré boli podané alebo prenesené.

Ohodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku na inovatívnu terapiu musí zahŕňať dôkladný opis a ohodnotenie celkového liečebného postupu vrátane osobitných spôsobov podávania (ako je prenos buniek in vivo, in vitro spracovanie alebo chirurgických techník) a skúšania možného súbežného liečenia (vrátane imunosupresívneho, antivírusového, cytotoxického liečenia).

Celkový postup musí byť preskúšaný v klinických postupoch a opísaný v informáciách o výrobku.

3.2.2. Bezpečnosť

Posúdia sa otázky bezpečnosti vyplývajúce z imunologickej odpovede na lieky alebo na exprimované bielkoviny, imunologické odmietnutie, potlačenie imunitnej reakcie a zlyhanie zariadení na imunologickú ochranu.

Určitá inovatívna génová terapia a lieky na somatickú bunkovú terapiu (napr. xenogénovú bunkovú terapiu a určité výrobky na prenos génov) môžu obsahovať častice schopné replikácie a/alebo infekčné činitele. Pacient môže byť nevyhnutne sledovaný na rozvinutie možných infekcií a/alebo ich patologických dôsledkov počas fáz pred a/alebo po prijatí; toto sledovanie môže byť nevyhnutné rozšíriť na osoby prichádzajúce do tesného kontaktu s pacientov vrátane zdravotníckeho personálu.

Riziko kontaminácie potenciálne prenosnými činiteľmi nemôže byť úplne vylúčené pri použití určitých liekov na somatickú bunkovú terapiu a určitých liekov na prenos génov. Avšak riziko sa môže minimalizovať primeranými opatreniami opísanými v module 3.

Opatrenia zavedené vo výrobnom postupe musia byť doplnené doplňujúcimi skúšobnými metódami, postupmi na kontrolu kvality a primeranými metódami dohľadu, ktoré musia byť opísané v module 5.

Použitie určitých inovatívnych liekov na somatickú bunkovú terapiu môže byť nevyhnutne dočasne alebo úplne obmedzené na zariadenia, ktoré preukázali odborné znalosti a prostriedky na zabezpečenie sledovania bezpečnosti pacientov. Podobný prístup sa môže týkať určitých liekov na génovú terapiu, ktoré sú spojené s potenciálnym rizikom infekčných činiteľov schopných replikácie.

Posúdia sa aspekty dlhodobého sledovania vývoja neskorších komplikácií a tieto sa uvedú v predloženej žiadosti.

V prípade potreby žiadateľ musí predložiť podrobný plán zvládnutia rizika zahrňujúci klinické a laboratórne údaje o pacientovi, zistené epidemiologické údaje a ak je to relevantné, údaje z archívov o tkanivových vzorkách darcu a príjemcu. Takýto systém je potrebný na zabezpečenie možnosti presného určenia cesty lieku a rýchlej reakcie na podozrivé prejavy nepriaznivých prípadov.

4. ŠPECIFICKÉ ÚDAJE O LIEKOKH NA XENOTRANSPLANTÁCIU

Na účely tejto prílohy sa pod xenotransplantáciou rozumie akýkoľvek postup, ktorý zahŕňa transplantáciu, implantáciu alebo infúziu do ľudského príjemcu či už živých tkanív alebo orgánov vyoperovaných zo zvierat, ako aj ľudských telesných tekutín, buniek, tkanív alebo orgánov, ktoré boli podrobené ex vivo kontaktu so živými nehumánnymi živočíšnymi bunkami, tkanivami alebo orgánmi.

Osobitný dôraz sa kladie na vstupné suroviny.

Vo vzťahu k nim sa podľa osobitných smerníc poskytnú informácie, ktoré sa týkajú týchto bodov:

- pôvod zvierat,
- chov a ošetrovanie zvierat,
- geneticky zmenené zvieratá (metódy získavania, charakterizácia transgénnych buniek, povaha zavedeného alebo vybratého génu),
- opatrenia na prevenciu a monitorovanie infekcií pri zdroji zvierat darcov,
- depistáž infekčných činiteľov,
- zariadenia,
- kontrola vstupných a zostatkových surovín,
- možnosť presného určenia cesty výrobkov.

(¹) Medzinárodná konferencia o zosúladiení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie.

(²) Ú. v. ES L 193, 17.7.1991, s. 30.

(³) Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

(⁴) Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 29.

(⁵) Ú. v. ES L 145, 11.6.1988, s. 35.

(⁶) Pozri stranu 1 tohto úradného vestníka.

(⁷) Pozri stranu 24 tohto úradného vestníka.

(⁸) Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1.

(⁹) Ú. v. ES L 11, 14.1.1978, s. 18.

(¹⁰) Ú. v. ES L 237, 10.9.1994, s. 13.

(¹¹) Ú. v. ES L 313, 13.12.2000, s. 22.

(¹²) Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 15.

(¹³) Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1.“
