

DIREKTIVA KOMISIJE 2003/63/ES**z dne 25. junija 2003****o spremembi Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini****(Besedilo velja za EGP)**

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini ⁽¹⁾, kot je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 2002/98/ES ⁽²⁾, in zlasti člena 120 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Za vsako zdravilo za uporabo v humani medicini, ki bo dano na trg Evropske skupnosti, mora pristojni organ izdati dovoljenje za promet. Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je treba predložiti vlogo za pridobitev dovoljenja, ki vključuje podrobne podatke in dokumente o rezultatih preskusov in preskušanj, opravljenih na zdravilu.
- (2) Podrobne znanstvene in strokovne zahteve Priloge I k Direktivi 2001/83/ES je treba prilagoditi, ob upoštevanju znanstvenega in strokovnega napredka in zlasti velikega števila novih zahtev, ki so posledica nove zakonodaje. Obliko in vsebino vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom je treba izboljšati za lažje ocenjevanje in boljše uporabo nekaterih delov dokumentacije, ki so skupni več zdravilom.
- (3) V okviru Mednarodne konference o usklajevanju (ICH) je bilo doseženo soglasje, da se v letu 2000 pripravi usklajena oblika in izrazje za skupni tehnični dokument (CTD), s pomočjo katerega bi lahko dosegli homogeno ureditev in obliko vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. Da bi se skupni tehnični dokument začel takoj uporabljati, je treba uvesti standardizirane zahteve za dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
- (4) Standardizirane zahteve za dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (usklajena struktura) bi se morale uporabljati za vse vrste zdravil za uporabo v humani medicini, ne glede na postopek za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom. Nekatera zdravila pa imajo

take posebnosti, da vseh zahtev ni mogoče izpolniti. Da bi se upoštevale take posebne razmere, je treba predvideti poenostavljeno obliko dokumentacije.

- (5) Varnost bioloških zdravil je odvisna od strogega nadzora vhodnih snovi za ta zdravila. Zahteve za ustreznost človeških darovalcev in testiranje darovanih vhodnih snovi za zdravila, pridobljena iz človeške plazme, so določene z Direktivo 2002/98/ES, ki predpisuje standarde glede kakovosti in varnosti zbiranja, preskušanja, predelave, shranjevanja in razdeljevanja človeške krvi in krvnih sestavin ter s spremenjeno Direktivo 2001/83/ES. Člen 109 Direktive 2001/83/ES je bil spremenjen. Zdravila, pridobljena iz človeške plazme kot taka so biološka zdravila, proizvodnja teh zdravil pa temelji na skrbnem ravnanju s človeško plazmo kot vhodno snovjo. Da bi upoštevali dejstvo, da se ista snov iz plazme v številnih primerih uporablja za različna zdravila, posledica pa je, da je znatni del dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom lahko skupen številnim drugim dokumentacijam za popolnoma različna zdravila, pridobljena iz človeške plazme, je primerno vzpostaviti nov sistem, katerega cilj je poenostavitev postopkov za pridobitev dovoljenja in poznejše spremembe zdravil, pridobljenih iz človeške plazme. V ta namen naj se uvede koncept glavne dokumentacije o plazmi (PMF) zlasti zato, da se omogoči združitev nacionalnega strokovnega znanja in izkušenj ter enotna ocena s pomočjo koordinacije s strani EMEA. Glavna dokumentacija o plazmi naj bo samostojen dokument, ločen od dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, s pomočjo katerega bi se lahko dosegla usklajena kontrola ustreznih podatkov o vhodnih snoveh, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravil, pridobljenih iz človeške plazme. Glavna dokumentacija o plazmi naj bo sestavljena tako, da omogoča dvodelno oceno: prvič, oceno glavne dokumentacije o plazmi, ki se izvede na ravni Skupnosti, rezultat katere, to je certifikat o skladnosti z zakonodajo Skupnosti za vsako glavno dokumentacijo o človeški plazmi, morajo upoštevati vsi nacionalni pristojni organi, s čimer se preprečijo vsa poznejša ponovna ocenjevanja; drugič, oceno končnega izdelka, pridobljenega iz človeške plazme, ki vsebuje spremenjeni del glavne dokumentacije o plazmi (oba bistvena dela vsebine, izvor pla

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.⁽²⁾ UL L 33, 8.2.2003, str. 30.

zme in kakovost-varnost plazme). To naj ostane naloga pristojnega organa, ki je izdalo dovoljenje za promet z zdravilom, pridobljenim iz človeške plazme.

- (6) Pri cepivih za uporabo v humani medicini je enak antigen lahko skupen številnim zdravilom (cepivom) in kakršne koli spremembe tega antigena, prav s tem dejstvom lahko vplivajo na več cepiv, ki so z različnimi postopki že pridobila dovoljenje za promet. Da se poenostavijo obstoječi postopki za oceno takih cepiv, tako pri izdaji prvega dovoljenja za promet z zdravilom kot pri vseh poznejših spremembah dovoljenja, zaradi sprememb postopka proizvodnje in preskušanja posameznih antigenov, vključenih v kombinirana cepiva, je treba uvesti nov sistem na podlagi koncepta glavne dokumentacije o antigenu cepiva (VAMF). Glavna dokumentacija o antigenu cepiva bo omogočila združitev nacionalnega strokovnega znanja in izkušenj, ter s pomočjo koordinacije s strani EMEA, enotno ovrednotenje zadevnega antigena cepiva. Glavna dokumentacija o antigenu cepiva naj bo samostojen del dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet in naj vsebuje vse pomembne podatke o biološki in kemični naravi enega specifičnega antigena, ki je sestavni del ene od zdravilnih učinkovin enega ali več kombiniranih cepiv.

- (7) Glavna dokumentacija o antigenu cepiva naj bo sestavljena tako, da omogoča dvodelno oceno: prvič, oceno glavne dokumentacije o antigenu cepiva, ki se izvede na ravni Skupnosti, rezultat katere, to je certifikat o skladnosti z zakonodajo Skupnosti za vsako glavno dokumentacijo o antigenu cepiva, morajo upoštevati vsi nacionalni pristojni organi, s čimer se preprečijo vsa poznejša ponovna ocenjevanja; drugič, oceno končnega izdelka (kombiniranega cepiva), ki vsebuje spremenjeni antigen, kar je naloga pristojnega organa, ki je izdal dovoljenje za promet s kombiniranim cepivom.

- (8) Zdravila rastlinskega izvora se bistveno razlikujejo od običajnih zdravil, če so dejansko povezana z zelo specifičnim pojmom rastlinskih snovi in rastlinskih pripravkov. Primerno pa je določiti posebne zahteve za te izdelke, ob upoštevanju standardiziranih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet.

- (9) Zdravljenje različnih pridobljenih in podedovanih patoloških motenj pri ljudeh zahteva pristope na podlagi novih konceptov, ki temeljijo na razvoju biotehnoloških metod.

Te metode vključujejo uporabo zdravil za napredno zdravljenje, ki temeljijo na postopkih, osredotočenih na različne biomolekule, pridobljene s pomočjo prenosa genov (zdravila za gensko zdravljenje) in spremenjene ali obdelane celice (zdravila za celično zdravljenje) kot zdravilne učinkovine.

- (10) Kolikor bistveno delujejo presnovno, fiziološko ali imunološko, tako da obnovijo, popravijo ali spremenijo fiziološke funkcije pri ljudeh, predstavljajo ti novi kompleksni izdelki za zdravljenje novo skupino bioloških zdravil v smislu členov 1 in 2 Direktive 2001/83/ES. Splošna načela, ki se že uporabljajo za ta zdravila, je treba podrobno opredeliti z znanstvenega in strokovnega stališča ter določiti posebne zahteve ob upoštevanju standardiziranih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
- (11) Direktivo 2001/83/ES je treba ustrezno spremeniti.
- (12) Ukrepi, predvideni s to direktivo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v humani medicini –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Direktiva 2001/83/ES se spremeni na naslednji način:

- (a) v drugem odstavku člena 22 se besede „dela 4(G)“ nadomestijo z naslednjim:

„točke 6 dela II“;

- (b) Priloga I se nadomesti z besedilom v prilogi k tej direktivi.

Člen 2

Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 31. oktobra 2003. O tem nemudoma obvestijo Komisijo.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicovanja določijo države članice.

Ta direktiva se uporablja od 1. julija 2003.

Člen 3

Ta direktiva začne veljati tretji dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

V Bruslju, 25. junija 2003

Člen 4

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

Za Komisijo

Erkki LIIKANEN

Član Komisije

PRILOGA

Priloga I k Direktivi 2001/83/ES se nadomesti z naslednjim:

„PRILOGA I

**ANALIZNI, FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI IN KLINIČNI STANDARDI TER PROTOKOLI ZA
PRESKUŠANJE ZDRAVIL**

VSEBINA

Uvod in splošna načela	259
Del I: Standardizirane zahteve za dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom	260
1. Modul 1: Administrativni podatki	260
1.1 Pregled vsebine	260
1.2 Obrazec vloge	260
1.3 Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo	261
1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila	261
1.3.2 Označevanje in navodilo za uporabo	261
1.3.3 Osnutki in vzorci	261
1.3.4 Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je že dobilo dovoljenje v državah članicah	261
1.4 Podatki o strokovnjakih	261
1.5 Posebne zahteve za različne vrste vlog	262
1.6 Ocena tveganja za okolje	262
2. Modul 2: Povzetki	262
2.1 Celoten pregled vsebine	263
2.2 Uvod	263
2.3 Celoten povzetek o kakovosti zdravila	263
2.4 Pregled neklinične dokumentacije	263
2.5 Pregled klinične dokumentacije	263
2.6 Povzetek neklinične dokumentacije	264
2.7 Povzetek klinične dokumentacije	264
3. Modul 3: Kemijski, farmacevtski in biološki podatki za zdravila, ki vsebujejo kemične in/ali biološke zdravilne učinkovine	264
3.1 Struktura in oblika	264
3.2 Vsebina: osnovna načela in zahteve	267
3.2.1 Zdravilna/e učinkovina/e	268

3.2.1.1	Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah	268
3.2.1.2	Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin	269
3.2.1.3	Opis lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin	270
3.2.1.4	Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin	270
3.2.1.5	Referenčni standardi ali snovi	270
3.2.1.6	Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine	270
3.2.1.7	Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin	270
3.2.2	Končni izdelek	270
3.2.2.1	Opis in sestava končnega izdelka	270
3.2.2.2	Farmacevtski razvoj	271
3.2.2.3	Postopek proizvodnje končnega izdelka	272
3.2.2.4	Kontrola pomožnih snovi	273
3.2.2.5	Kontrola končnega izdelka	273
3.2.2.6	Referenčni standardi ali snovi	274
3.2.2.7	Vsebnik in zapiranje končnega izdelka	274
3.2.2.8	Stabilnost končnega izdelka	274
4.	Modul 4: Neklinična poročila	274
4.1	Struktura in oblika	274
4.2	Vsebina: osnovna načela in zahteve	275
4.2.1	Farmakologija	276
4.2.2	Farmakokinetika	276
4.2.3	Toksikologija	277
5.	Modul 5: Poročila o kliničnih študijah	278
5.1	Struktura in oblika	278
5.2	Vsebina: Osnovna načela in zahteve	279
5.2.1	Poročila o biofarmacevtskih študijah	281
5.2.2	Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov	282
5.2.3	Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh	282
5.2.4	Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh	282
5.2.5	Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti	283
5.2.5.1	Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo	283
5.2.5.2	Poročila o nekontroliranih kliničnih študijah analiz podatkov iz več kot ene študije in druga poročila o kliničnih študijah	283
5.2.6	Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja	283
5.2.7	Obrazci za poročanje o posameznih primerih in sezname posameznih primerov bolnikov	283

Del II: Posebne dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in zahteve ...	284
1. Dobro uveljavljena medicinska uporaba	284
2. Bistveno podobna zdravila	285
3. Dodatni podatki, ki se zahtevajo v posebnih primerih	285
4. Podobna biološka zdravila	285
5. Zdravila z določeno kombinacijo	286
6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah	286
7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom	286
Del III: Posebna zdravila	287
1. Biološka zdravila	287
1.1 Zdravila, pridobljena iz človeške plazme	287
1.2 Cepiva	289
2. Radiofarmacevtski izdelki in predhodne sestavine.....	290
2.1 Radiofarmacevtski izdelki	290
2.2 Radiofarmacevtski predhodne sestavine za namene radiološkega označevanja	291
3. Homeopatska zdravila	292
4. Zdravila rastlinskega izvora.....	293
5. Zdravila sirote	294
Del IV: Zdravila za napredno zdravljenje	295
1. Zdravila za gensko zdravljenje (človeška in ksenogenska)	295
1.1 Raznolikost zdravil za gensko zdravljenje	295
1.2 Posebne zahteve glede modula 3	296
2. Zdravila za somatsko celično zdravljenje (človeška in ksenogenska)	297
3. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje in somatsko celično zdravljenje (človeška in ksenogenska) glede modulov 4 in 5	299
3.1 Modul 4	299
3.2 Modul 5	299
3.2.1 Farmakološke študije in študije učinkovitosti na ljudeh	300
3.2.2 Varnost	300
4. Posebna izjava o ksenotransplantacijskih zdravilih	301

Uvod in splošna načela

- (1) Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi členov 8 in 10(1), se predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti, zvezek 2 B, Obvestilo vlagateljem, Zdravila za ljudi, Oblika in vsebina dokumentacije, Skupni tehnični dokument (CTD).
- (2) Podrobni podatki in dokumenti se predložijo v petih modulih: Modul 1 Evropski skupnosti zagotavlja podrobno opredeljene administrativne podatke; Module 2 zagotavlja povzetke o kakovosti, neklinične in klinične povzetke, Modul 3 zagotavlja kemične, farmacevtske in biološke podatke, Modul 4 zagotavlja neklinična poročila in Modul 5 poročila o kliničnih študijah. Ta oblika uveljavlja splošno strukturo za vse regije ICH ⁽¹⁾ (Evropska skupnost, Združene države Amerike, Japonska). Navedenih pet modulov se predloži v strogi skladnosti s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, podrobno opisanimi v zvezku 2 B Obvestilo vlagateljem, ki so navedeni zgoraj.
- (3) Oblika-CTD-Evropske skupnosti se uporablja za vloge za pridobitev vseh vrst dovoljenj za promet z zdravilom, ne glede na postopek, ki se bo uporabljal (t.j. centralizirani, postopek medsebojnega priznavanja ali nacionalni) in ne glede na to, ali gre za popolno ali skrajšano vlogo. Uporablja se tudi za vse vrste zdravil, vključno z novimi kemijskimi molekulami (NCE), radiofarmacevtskimi izdelki, derivati plazme, cepivi, zdravili rastlinskega izvora, itd.
- (4) Pri sestavljanju dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vlagatelj upošteva znanstvene smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za ljudi, ki jih je sprejel Odbor za lastniška zdravila (CPMP) in objavila Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMA) in druge farmacevtske smernice Skupnosti, ki jih je Komisija objavila v različnih zvezkih Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.
- (5) V zvezi z delom dokumentacije o kakovosti (kemijski, farmacevtski in biološki) se uporabljajo vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.
- (6) Postopek proizvodnje mora biti v skladu z zahtevami Direktive Komisije 91/356/EGS o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse (GMP) za zdravila za ljudi ⁽²⁾ ter z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih je Komisija objavila v zvezku 4 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.
- (7) V vlogo se vključijo vsi podatki, ki so pomembni za vrednotenje zadevnega zdravila, če so ugodni ali neugodni za zdravilo. Zlasti je treba navesti vse pomembne podrobnosti o vseh nepopolnih ali opuščeni farmakološko-toksikoloških ali kliničnih preskusih ali preskušanjih zdravila in/ali dokončanih preskušanjih v zvezi s terapevtskimi indikacijami, ki jih vloga ne zajema.
- (8) Vsa klinična preskušanja, ki se izvajajo znotraj Evropske skupnosti, morajo izpolnjevati zahteve Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ⁽³⁾. Da bi se med ocenjevanjem vloge upoštevala klinična preskušanja, opravljena izven Evropske skupnosti, ki pa se nanašajo na zdravila, predvidena za uporabo v Evropski skupnosti, se ta načrtujejo, izvajajo in se o njih poročajo, po katerikoli zadevni dobri klinični praksi in etičnih načelih, na podlagi načel, ki so enakovredna določbam Direktive 2001/20/ES. Izvajajo se v skladu z etičnimi načeli, ki se upoštevajo, na primer, v Helsinški deklaraciji.

- (9) Neklinične (farmakološko-toksikološke) študije se izvajajo v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi iz Direktive Sveta 87/18/EGS o uskladitvi predpisov in administrativnih določb o uporabi načel dobre laboratorijske prakse in preverjanju uporabe načel za preskuse kemičnih snovi ⁽⁴⁾, ter 88/320/EGS o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) ⁽⁵⁾.
- (10) Države članice tudi zagotovijo, da se vsi preskusi na živalih opravljajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic o varstvu živali, ki se uporabljajo za poskusne in druge znanstvene namene.
- (11) Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem, se pristojnemu organu predložijo vsi novi podatki, ki niso v prvotni vlogi, ter vsi podatki o farmakovigilanci. Ko je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, se pristojnim organom predložijo vse spremembe podatkov v dokumentaciji, v skladu z zahtevami uredb Komisije (ES) št. 1084/2003 ⁽⁶⁾ in (ES) št. 1085/2003 ⁽⁷⁾, ali, če je ustrezno, v skladu z nacionalnimi predpisi kot tudi zahtevami zvezka 9 *Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti* in jih je izdala Komisija.

Ta priloga je razdeljena na štiri različne dele:

- Del I opisuje strukturo vloge, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo in zahteve za obliko standardne vloge (moduli 1 do 5).
- Del II omogoča odstopanje za ‚Posebne vloge‘, to je dobro uveljavljena medicinska uporaba, bistveno podobna zdravila, zdravila z določeno kombinacijo, podobna biološka zdravila, izredne okoliščine in mešane vloge (delno bibliografske in delno lastne študije).
- Del III obravnava ‚Podrobne zahteve za vloge‘ za biološka zdravila (glavna dokumentacija o plazmi; glavna dokumentacija o antigenu cepiva), radiofarmaceutski izdelki, homeopatska zdravila, zdravila rastlinskega izvora in zdravila sirote.
- Del IV obravnava ‚Zdravila za napredno zdravljenje‘ in posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje (ki uporablja človeške avtologne ali alogenske sisteme, ali ksenogenske sisteme) in zdravila za celično zdravljenje tako človeškega kot živalskega izvora in ksenogenska transplantacijska zdravila.

DEL I

STANDARDIZIRANE ZAHTEVE GLEDE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODATKI

1.1 Vsebina

Prikaže se celotna vsebina Modulov 1 do 5 v dokumentaciji, predloženi ob vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

1.2 Obrazec vloge

Zdravilo, ki je predmet vloge, se opredeli z imenom ter imenom zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, skupaj s farmacevtsko obliko, načinom dajanja, jakostjo ter končnim pakiranjem, vključno z ovojnino.

Navede se ime in naslov vlagatelja, skupaj z imenom in naslovom proizvajalcev in mest proizvodnje, vključenih v različne faze proizvodnje (vključno z proizvajalcem končnega izdelka ter proizvajalcem/proizvajalci aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin), in kadar je to primerno, ime in naslov uvoznika.

Vlagatelj opredeli vrsto vloge in navede, katere vzorce tudi prilaga, če jih.

K administrativnim podatkom se priložijo kopije dovoljenja za proizvodnjo, kakor je določeno v členu 40, skupaj s seznamom držav, v katerih je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11, kakor so jih odobrile države članice, ter seznam držav, v katerih je vloga vložena.

Kakor je napisano v obrazcu vloge, vlagatelji, med drugim, navedejo podrobnosti o zdravilu, ki je predmet vloge, pravno podlago za vlogo, predlaganega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalca/proizvajalce, podatke o statusu zdravila sirote, znanstveni nasvet in program pediatričnega razvoja.

1.3 Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Vlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 11.

1.3.2 Označevanje in navodilo za uporabo

Vlagatelj navede predlagano besedilo za stično in zunanjo ovojnino kot tudi za navodilo za uporabo. Vsa besedila so v skladu z obveznimi postavkami iz seznama v naslovu V o označevanju zdravil za ljudi (člen 63) in o navodilu za uporabo (člen 59).

1.3.3 Osnutki in vzorci ovojnine

Vlagatelj za zadevno zdravilo predloži vzorce in/ali osnutke stične in zunanje ovojnine, nalepk in navodil za uporabo.

1.3.4 Povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobreni v državah članicah

K administrativnim podatkom obrazca vloge se priložijo, kadar je to primerno, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členoma 11 in 21, kakor so jih države članice že odobrile, ter seznam držav, v katerih je vloga že predložena.

1.4 Podatki o strokovnjakih

V skladu s členom 12(2) morajo strokovnjaki podati podrobna poročila o svojih opažanjih o dokumentih in o podrobnih podatkih, ki sestavljajo dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ter zlasti o modulih 3, 4 in 5 (kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija, neklinična in klinična dokumentacija). Strokovnjaki obvezno obravnavajo kritične točke v zvezi s kakovostjo zdravila in raziskavami, opravljenimi na živalih in ljudeh, ter razkrijejo vse podatke, pomembne za ovrednotenje.

Te zahteve se izpolnijo s predložitvijo celotnega povzetka o kakovosti, nekliničnega pregleda (podatki iz študij, opravljenih na živalih) in kliničnega pregleda, ki se vključijo v modul 2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. V modulu 1 se predloži izjava, ki jo strokovnjaki podpišejo, skupaj s kratko informacijo o njihovi izobrazbi, usposobljenosti in poklicnih izkušnjah. Strokovnjaki morajo biti ustrezno strokovno in poklicno usposobljeni. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med strokovnjakom in vlagateljem.

1.5 Posebne zahteve za različne vrste vlog

Posebne zahteve za različne vrste vlog se obravnavajo v delu II te priloge.

1.6 Ocena tveganja za okolje

Kadar je to primerno, se v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vključi pregled ocene tveganja, kjer so ovrednotena možna tveganja za okolje zaradi uporabe in/ali odstranjevanja zdravila ter predlogi ustreznih zahtev za označevanje. Obravnavajo se tveganja za okolje, povezana s sproščanjem zdravil, ki vsebujejo ali so sestavljena iz gensko spremenjenih organizmov (GSO) v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS (*).

Informacije, ki se nanašajo na tveganja za okolje, se dodajo kot dodatek k modulu 1.

Informacije se navedejo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES ob upoštevanju vseh dokumentov z navodili, ki jih je Komisija objavila v zvezi z izvajanjem navedene direktive.

Informacije sestavljajo:

- uvod,
- izvod pisnega dovoljenja ali dovoljenj za namerno sproščanje GSO(-jev) v okolje v raziskovalne in razvojne namene v skladu z delom B Direktive 2001/18/ES,
- informacije, ki se zahtevajo v prilogah II in IV Direktive 2001/18/ES, vključno z metodami detekcije in identifikacije, kot tudi enotno kodo GSO, in vsemi dodatnimi informacijami o GSO ali izdelku, ki je pomemben za ovrednotenje tveganja za okolje,
- poročilo o oceni tveganja za okolje (ERA), pripravljeno na podlagi podatkov, opredeljenih v prilogah III in IV Direktive 2001/18/ES in v skladu s Prilogo II Direktive 2001/18/ES,
- ob upoštevanju zgornjih informacij in ERA, zaključek, s katerim se predlaga ustrezna strategija obvladovanja tveganja, vključuje, kakor je ustrezno za GSO in zadevne izdelke, načrt spremljanja po začetku prodaje in opredelitev vseh posebnih podrobnih podatkov, ki jih je treba navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila, na ovojnini in v navodilu za uporabo,
- ustrezni ukrepi za obveščanje javnosti.

Vključijo se avtorjev podpis, opremljen z datumom, podatki o avtorjevi izobrazbi, usposobljenosti in poklicnih izkušnjah, ter navedba avtorjeve povezave z vlagateljem.

2. MODUL 2: POVZETKI

Cilj tega modula je povzeti kemijske, farmacevtske in biološke podatke, neklinične podatke in klinične podatke, podane v moduli 3, 4 in 5 dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ter podatki poročila/preglede, opisane v členu 12 te direktive.

Obravnavajo in analizirajo se pomembne točke. Predložijo se povzetki dejstev vključno s prikazi v obliki preglednic. V teh poročilih se navedejo sklici na prikaze v obliki preglednic ali na podatke, vključene v glavno dokumentacijo, predloženo v modulu 3 (kemijska, farmacevtska in biološka dokumentacija), modulu 4 (neklinična dokumentacija) in modulu 5 (klinična dokumentacija).

Podatki, vključeni v modulu 2 se prikažejo v skladu s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, opisanim v zvezku 2 Obvestila vlagateljem. Pregledi in povzetki so v skladu s tukaj določenimi temeljnimi načeli in zahtevami:

2.1 Celoten pregled vsebine

Modul 2 vključuje pregled vsebine znanstvene dokumentacije, predložene v modilih 2 do 5.

2.2 Uvod

Predložijo se podatki o farmakološki skupini, načinu delovanja in predlagani klinični uporabi zdravila, za katerega se podaja vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

2.3 Celoten povzetek o kakovosti zdravila

V celotnem povzetku o kakovosti zdravila se navede pregled informacij o kemijskih, farmacevtskih in bioloških podatkih.

Poudarijo se pomembni ključni parametri in vprašanja v zvezi z vidiki kakovosti ter upravičenost neupoštevanja ustreznih smernic v nekaterih primerih. Ta dokument upošteva obseg in pregled ustreznih podrobnih podatkov, prikazanih v modulu 3.

2.4 Pregled eklinične dokumentacije

Zahteva se celotna in kritična ocena nekliničnega ovrednotenja zdravila na živalih/*in vitro*. Vključi se obravnava in utemeljitev preskusne strategije in odmik od ustreznih smernic.

Vključi se, razen pri bioloških zdravilih, ocena nečistot in razpadnih produktov skupaj z njihovimi potencialnimi farmakološkimi in toksikološkimi učinki. Obravnavajo se posledice kakršnih koli razlik v kiralnosti, kemijski obliki, in profilu nečistot med sestavino, uporabljeno v nekliničnih študijah in zdravilom, namenjenim za promet.

Pri bioloških zdravilih se oceni primerljivost snovi, uporabljene v nekliničnih študijah, kliničnih študijah in zdravilu, namenjenem za trženje.

Za vse nove pomožne snovi je treba izdelati posebno oceno o varnosti.

Opredelijo se lastnosti zdravila, dokazane z nekliničnimi študijami in obravnavajo se posledice ugotovitev glede varnosti zdravila za predvideno klinično uporabo za ljudi.

2.5 Pregled klinične dokumentacije

Namen kliničnega pregleda je podati kritično analizo kliničnih podatkov, vključenih v klinični povzetek in modul 5. Navede se pristop h kliničnemu razvoju zdravila, vključno z načrtom kritične študije, odločitvami o študijah in njihovi izvedbi.

Navede se kratek pregled kliničnih ugotovitev, vključno s pomembnimi omejitvami ter ovrednotenjem koristi in tveganj na osnovi zaključkov kliničnih študij. Zahteva se obrazložitev, na kakšen način ugotovitve o učinkovitosti in varnosti podpirajo predlagani odmerki in ciljne indikacije ter ovrednotenje, kako se bo s povzetkom glavnih značilnosti zdravila in drugimi pristopi optimiziralo koristi in obvladovalo tveganja.

Obrazložijo se vprašanja učinkovitosti in varnosti, s katerimi so se soočali pri razvoju, ter nerešena vprašanja.

2.6 Povzetek eklinične dokumentacije

Navedejo se rezultati farmakoloških, farmakokinetičnih in toksikoloških študij, opravljenih na živalih/*in vitro*, kot pisni in v obliki preglednic prikazani povzetki dejstev v naslednjem vrstnem redu:

- Uvod
- Farmakološki pisni povzetek
- Farmakološki povzetek, prikazan v obliki preglednic
- Farmakološko-kinetični pisni povzetek
- Farmakokinetični povzetek, prikazan v obliki preglednic
- Toksikološki pisni povzetek
- Toksikološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

2.7 Povzetek klinične dokumentacije

Navede se podroben povzetek dejstev kliničnih informacij o zdravilu, vključenih v modul 5. Ta vključuje rezultate biofarmacevtskih študij, kliničnih farmakoloških študij in kliničnih študij o učinkovitosti in varnosti. Zahteva se strnjen pregled posameznih študij.

Povzete klinične informacije se navedejo v naslednjem vrstnem redu:

- Povzetek biofarmacevtskih in z njimi povezanih analiznih metod
- Povzetek kliničnih farmakoloških študij
- Povzetek klinične učinkovitosti
- Povzetek klinične varnosti
- Strnjeni pregledi posameznih študij

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEVTSKI IN BIOLOŠKI PODATKI O ZDRAVILIH, KI VSEBUJEJO KEMIČNE IN/ALI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE

3.1 Struktura in oblika

Splošen pregled modula 3 je, kakor sledi:

- Pregled vsebine
- Glavni podatki
 - Zdravilna učinkovina
- Splošni podatki
 - Nomenklatura
 - Struktura
 - Splošne lastnosti
- Proizvodnja
 - Proizvajalec/proizvajalci
 - Opis postopka proizvodnje in kontrol postopka
 - Kontrola snovi

- Kontrola pomembnih faz in intermediatov
- Validacija postopka in/ali ovrednotenje
- Razvoj postopka proizvodnje
- Opis lastnosti
 - Obrazložitev strukture in drugih značilnosti
 - Nečistote
- Kontrola zdravilne učinkovine
 - Specifikacija
 - Analizni postopki
 - Validacija analiznih postopkov
 - Analize serij
 - Utemeljitev specifikacije
- Referenčni standardi ali snovi
- Sistem zapiranja vsebnika
- Stabilnost
 - Povzetek stabilnosti in zaključki
 - Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti
 - Podatki o stabilnosti
- Končni izdelek
- Opis in sestava zdravila
- Farmacevtski razvoj
 - Sestavine zdravila
 - Zdravilna učinkovina
 - Pomožne snovi
 - Zdravilo
 - Razvoj formulacije
 - Presežki
 - Fizikalno kemijske in biološke lastnosti
- Razvoj postopka proizvodnje
- Sistem zapiranja vsebnika
- Mikrobiološki parametri
- Združljivost

Proizvodnja

- Proizvajalec/proizvajalci
- Sestavnica serije
- Opis postopka proizvodnje in kontrole postopka
- Kontrola pomembnih faz in intermediatov
- Validacija postopka in/ali ovrednotenje

Kontrola pomožnih snovi

- Specifikacije
- Analizni postopki
- Validacija analiznih postopkov
- Utemeljitev specifikacij
- Pomožne snovi človeškega ali živalskega izvora
- Nove pomožne snovi

Kontrola končnega izdelka

- Specifikacija(-e)
- Analizni postopki
- Validacija analiznih postopkov
- Analize serije
- Opis lastnosti nečistot
- Utemeljitev specifikacije/specifikacij

Referenčni standardi ali snovi**Sistem zapiranja vsebnika****Stabilnost**

- Povzetek stabilnosti in zaključki
- Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti
- Podatki o stabilnosti

— Dodatki

- Objekti in oprema (samo za biološka zdravila)
- Ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi
- Pomožne snovi
- *Dodatne informacije Evropske skupnosti*
 - Program validacije postopka za zdravilo
 - Medicinski pripomoček
 - Potrdilo(-a) o ustreznosti

- Zdravila, ki vsebujejo ali za katera se v postopku proizvodnje uporabljajo snovi živalskega in/ali človeškega izvora (postopek TSE)
- Navedba literature

3.2 Vsebina: temeljna načela in zahteve

- (1) Kemijski, farmacevtski in biološki podatki, ki se predložijo za zdravilno(-e) učinkovino(-e) in za končni izdelek, vključujejo vse pomembne informacije o: razvoju, postopku proizvodnje, opisu lastnosti in lastnostih, postopkih in zahtevah kontrole kakovosti, stabilnosti ter opisu sestave in oblike pakiranja končnega zdravila.
- (2) Navedeta se dva glavna sklopa informacij, ki obravnavata zdravilno(-e) učinkovino(-e) in končni izdelek.
- (3) V tem modulu se dodatno podajo podrobni podatki o vhodnih snoveh in surovinah, ki se uporabljajo v postopkih proizvodnje aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter o pomožnih snoveh, vključenih v formulacijo končnega izdelka.
- (4) Vsi postopki in metode, ki se uporabljajo za proizvodnjo in kontrolo zdravilne učinkovine in končnega izdelka, se dovolj podrobno opišejo, tako da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki se izvajajo na zahtevo pristojnega organa. Vsi preskusni postopki ustrezajo stanju trenutnega znanstvenega napredka in se jih validira. Predložijo se rezultati validacijskih študij. Pri postopkih preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).
- (5) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse snovi, pripravke in farmacevtske oblike, ki so v njej navedene. Pri ostalih snoveh pa vsaka država članica lahko zahteva upoštevanje njene nacionalne farmakopeje.

Kadar je vhodna snov v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice pripravljena po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistote, ki niso nadzorovane z monografijo farmakopeje, je te nečistote ter njihove najvišje dopustne meje vsebnosti treba navesti ter opisati ustrezen preskusni postopek. V primerih, kadar specifikacija, ki jo vsebuje monografija Evropske farmakopeje ali nacionalna farmakopeja države članice, ne zadošča za zagotavljanje kakovosti snovi, pristojni organi lahko zahtevajo ustreznejše specifikacije od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Pristojni organi obvestijo organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podrobnosti o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

Pri analiznih postopkih, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).

- (6) Kadar vhodne snovi ali surovine, zdravilna(-e) učinkovina(-e) ali pomožna(-e) snov(-i) niso opisane v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice, je sprejemljiva skladnost z monografijo farmakopeje tretje države članice. V takih primerih vlagatelj predloži kopijo monografije skupaj z validacijo analiznih postopkov, ki jih monografija vsebuje, ter prevod, kadar je to primerno.
- (7) Kadar so zdravilna učinkovina in/ali surovina in vhodna snov ali pomožna(-e) snov(-i) predmet monografije Evropske farmakopeje, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat o ustreznosti, da ga, kadar ga izda Evropska direkcija za kakovost zdravil (EDQM), predloži v ustreznem oddelku tega modula. Šteje se, da navedeni certifikati ustreznosti monografiji Evropske farmakopeje nadomeščajo ustrezne podatke ustreznih delov, opisanih v tem modulu. Proizvajalec poda pisno zagotovilo vlagatelju, da se postopek proizvodnje ni spreminjal od izdaje certifikata o ustreznosti s strani Evropske direkcije za kakovost zdravil.

- (8) Za dobro opredeljeno zdravilno učinkovino, proizvajalec zdravilne učinkovine ali vlagatelj lahko poskrbita za

- (i) podroben opis postopka proizvodnje;
- (ii) kontrolo kakovosti med proizvodnjo; in
- (iii) validacijo postopka,

ki jih proizvajalec zdravilne učinkovine v ločenem dokumentu predloži neposredno pristojnim organom kot glavno dokumentacijo o zdravilni učinkovini.

V tem primeru proizvajalec vlagatelja oskrbi z vsemi podatki, ki jih ta potrebuje, da lahko prevzame odgovornost za zdravilo. Proizvajalec vlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami, ter da ne bo spreminjal postopka proizvodnje ali specifikacij, ne da bi o tem obvestil vlagatelja. Dokumenti in podrobni podatki, priloženi predlogu za tovrstno spremembo, se predložijo pristojnim organom; navedeni dokumenti in podrobnosti se predložijo tudi vlagatelju, če zadevajo odprti del glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini.

- (9) Posebni ukrepi za preprečevanje prenašanja spongiformnih encefalopatij (snovi, ki izvirajo iz prežvekovalcev): pri vsaki fazi postopka proizvodnje mora vlagatelj dokazati skladnost uporabljenih snovi z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili na najmanjšo možno mero, ter v skladu z vsemi dopolnimi navodili, ki jih je Komisija izdala v Uradnem listu Evropske unije. Skladnost z navedenimi navodili je po možnosti mogoče dokazati s predložitvijo certifikata ustreznosti pripadajoči monografiji Evropske farmakopeje, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil, ali s predložitvijo znanstvenih podatkov, ki to skladnost dokazujejo.

- (10) Za prisotnost naključnih snovi se predložijo podatki, ki ocenjujejo tveganje glede na možno onesnaženje z naključnimi snovmi, če so nevirusne ali virusne, kakor je določeno v ustreznih smernicah kot tudi ustrezni splošni monografiji in splošnem poglavju Evropske farmakopeje.

- (11) Primerno podrobno se opišejo vse posebne naprave in oprema, ki se lahko uporabljajo v katerikoli fazi postopka proizvodnje in kontrolnih postopkih zdravila.

- (12) Kadar je to uporabno, in če je potrebno, se predloži oznaka CE, ki se po zakonodaji Skupnosti zahteva pri medicinskih pripomočkih.

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

3.2.1 Zdravilna(-e) učinkovina(-e)

3.2.1.1 Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah

- (a) Predložijo se podatki o nomenklaturi zdravilne učinkovine, vključno s priporočenim mednarodnim nezaščitenim imenom (INN), imenom iz Evropske farmakopeje, če je potrebno, ter kemijskim(-i) imenom(-i).

Navede se strukturna formula, vključno z relativno in absolutno stereokemijo, molekulska formulo in relativno molsko maso. Pri biotehnoških zdravilih se navede, če je to primerno, shematično zaporedje aminokislin in relativna molska masa.

Predloži se seznam fizikalno kemijskih in drugih ustreznih lastnosti zdravilne učinkovine, vključno z biološko aktivnostjo pri bioloških zdravilih.

- (b) V tej prilogi so vhodne snovi vse snovi, iz katerih se proizvaja zdravilna učinkovina ali se iz njih ekstrahira.

Pri bioloških zdravilih so vhodne snovi vse snovi biološkega izvora, kot so mikroorganizmi, organi in tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo ali plazmo) človeškega ali živalskega izvora in biotehnoški celični konstrukti (celični substrati, če so rekombinantni ali ne, vključno s primarnimi celicami).

Biološko zdravilo je zdravilo, čigar zdravilna učinkovina je biološka snov. Biološka snov je snov, ki se proizvaja ali ekstrahira iz biološkega vira in za opis lastnosti in določitev kakovosti potrebuje kombinacijo fizikalno kemijskega biološkega preskušanja, skupaj s postopkom proizvodnje in kontrolo postopka. Za biološka zdravila se štejejo: imunološka zdravila in zdravila, pridobljena iz človeške krvi in človeške plazme, kakor so opredeljena v odstavkih (4) in (10) člena 1; zdravila, ki spadajo v področje dela A Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93; zdravila za napredno zdravljenje, kakor so opredeljena v delu IV te priloge.

Vse ostale snovi, ki se uporabljajo za proizvodnjo ali ekstrahiranje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, iz katerih pa se zdravilna učinkovina neposredno ne pridobiva, kakor so reagenti, gojišča, plodovni telečji serum, dodatki in pufri, ki se uporabljajo pri kromatografiji, itd., poznane kot surovine.

3.2.1.2 Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

- (a) Opis postopka proizvodnje zdravilne učinkovine je vlagateljeva zaveza za proizvodnjo zdravilne učinkovine. Za primeren opis postopka proizvodnje in kontrol postopka se predložijo ustrezne informacije, kakor je določeno v smernicah, ki jih je objavila Agencija.
- (b) Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se podatki o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se podatki, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ki ustrezajo njihovi predvideni uporabi.

Navede se seznam surovin in dokumentira njihova kakovost ter kontrole.

Navede se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki, in vsako predlagano mesto proizvodnje ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje.

- (c) Za biološka zdravila veljajo naslednje dodatne zahteve.

Opiše in dokumentira se izvor in zgodovina vhodnih snovi.

Glede posebnih ukrepov za preprečevanje prenosa živalskih spongiformnih encefalopatij mora vlagatelj dokazati skladnost zdravilne učinkovine z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa živalske spongiformne encefalopatije z zdravilom na najmanjšo možno mero, ter z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v Uradnem listu Evropske skupnosti.

Pri uporabi celičnih bank se prikaže, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v proizvodnjo in pozneje.

Matični materiali, celične banke, zbiri seruma ali plazme in drugi materiali biološkega izvora, in kadarkoli je to mogoče, izvorni materiali, iz katerih se te snovi pridobivajo, se preskusijo na prisotnost naključnih snovi.

Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se material uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, kar se validira.

Kadarkoli je to mogoče, proizvodnja cepiva temelji na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih bankah. Pri bakterijskih in virusnih cepivih se lastnosti patogenih mikrobov prikažejo na matičnem materialu. Pri živih cepivih pa se stabilnost oslabitvenih lastnosti prikažejo na matičnem materialu; če ta dokaz ne zadošča, se oslabitvene lastnosti prikažejo tudi v fazi proizvodnje.

Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme se v skladu z določbami iz dela III te priloge opišejo in dokumentirajo izvor ter merila in postopki za zbiranje, prevoz in shranjevanje vhodne snovi.

Opišejo se proizvodni objekti in oprema.

- (d) Predložijo se, kakor je ustrezno, preskusi in merila sprejemljivosti, izvedeni pri vsaki pomembni fazi, podatki o kakovosti in kontroli intermediatov in študije postopka validacije in/ali ovrednotenja.
- (e) Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se snov uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, to pa se validira v oddelku, ki obravnava ovrednotenje virusne varnosti.
- (f) Predloži se opis in razprava o pomembnih spremembah postopka proizvodnje med razvojem in/ali mesta proizvodnje zdravilne učinkovine.

3.2.1.3 Lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Navedejo se podatki, ki pojasnjujejo sestavo in druge lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin.

Predložijo se potrditev sestave zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin na osnovi fizikalno kemijskih in/ali imunološko kemijskih in/ali bioloških metod, ter podatki o nečistotah.

3.2.1.4 Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Predložijo se podrobni podatki o specifikacijah, uporabljenih pri rednih kontrolah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, utemeljitev za izbiro teh specifikacij, analizne metode in ter njihova validacija.

Predložijo se rezultati kontrol, izvedenih na posameznih serijah, proizvedenih med razvojem.

3.2.1.5 Referenčni standardi ali snovi

Opredelijo in podrobno se opišejo referenčni pripravki in standardi. Kjer je ustrezno, se uporablja kemična in biološka referenčna snov Evropske farmakopeje.

3.2.1.6 Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

Predložijo se opis vsebnika in sistema(-ov) zapiranja ter njihove specifikacije.

3.2.1.7 Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

- (a) Izdelajo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij
- (b) V ustrezni strukturi se prikažejo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov in validacijo teh postopkov
- (c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

3.2.2 Končni izdelek

3.2.2.1 Opis in sestava končnega izdelka

Predloži se opis končnega izdelka in njegova sestava. Podatki vključujejo opis farmacevtske oblike in sestave z vsemi sestavinami končnega izdelka, njihove količine na enoto, funkcijo sestavin:

- zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin,
- sestavine/sestavlin pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami itd.,

- sestavin zunanjih delov zdravil, predvidenih, da jih bolnik zaužije ali prejme na kakšen drug način (trdih kapsul, mehkih kapsul, rektalnih kapsul, obloženih tablet, filmsko obloženih tablet, itd.),
- ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi pomembnimi podatki o vrsti vsebnika in, kadar je primerno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podrobnostmi o pripomočkih, s katerimi se zdravilo uporablja ali daje, in se izdajajo skupaj z zdravilom.

„Običajni strokovni izrazi“, ki se uporabljajo pri opisovanju sestavin zdravil, so, ne glede na uporabo drugih določb člena 8(3)(c):

- pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji ali, če ne v tej, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, s sklicem na zadevno farmakopejo,
- pri ostalih snoveh, mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ali če tega ni, natančno znanstveno poimenovanje; snovi, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančnega znanstvenega imena, se opišejo z navedbo, kako in iz česa so bile pripravljene in, kadar je to primerno, dopolnijo z vsemi drugimi pomembnimi podrobnostmi,
- pri barvilih, označenih s številom „E“, ki jim je bilo dodeljeno v Direktivi Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o približevanju zakonov držav članic v zvezi z barvili, ki se lahko dodajajo zdravilom ⁽⁹⁾ in/ali v Direktivi Evropskega parlamenta in Sveta 94/36/ES z dne 30. junija 1994 o barvilih za uporabo v živilih ⁽¹⁰⁾.

Za navedbo „količinske sestave“ zdravilne učinkovine/zdravilnih učinkovin končnih izdelkov je, odvisno od zadevne farmacevtske oblike, treba navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali prostornine za vsako zdravilno učinkovino.

Zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki zmesi ali derivatov, se navedejo količinsko z njihovo skupno maso in, če je potrebno ali primerno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.

Pri zdravilih, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v katerikoli državi članici, se navedba količine zdravilne učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi glede na maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih, ki pozneje pridobijo dovoljenje za promet v državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino navede na enak način.

Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za učinkovine, ki jih molekularno ni mogoče opredeliti. Če je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila mednarodno enoto biološke aktivnosti, se ta uporablja. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da dajejo nedvoumno informacijo o aktivnosti učinkovin in, kadar je to uporabno, s pomočjo enot Evropske farmakopeje.

3.2.2.2 Farmacevtski razvoj

To poglavje obravnava podatke o razvojnih študijah, ki se izvedejo zaradi dokazovanja, da so farmacevtska oblika, formulacija, postopek proizvodnje, sistem zapiranja vsebnika, mikrobiološki parametri in navodila za uporabo primerni za predvideno uporabo, navedeno v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Študije, opisane v tem poglavju, se razlikujejo od običajnih kontrolnih preskusov, ki se izvajajo po specifikacijah. Opredelijo in opišejo se kritični parametri formulacije in parametri postopka proizvodnje, ki lahko vplivajo na ponovljivost serije, obnašanje in kakovost zdravila. Za dodatne spremljajoče podatke se, kadar je to primerno, navedejo sklici na ustrezna poglavja modula 4 (poročila o nekliničnih študijah) in modula 5 (poročila o kliničnih študijah) vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

- (a) Dokumentira se združljivost zdravilne učinkovine s pomožnimi snovmi, pa tudi ključne fizikalno kemijske lastnosti zdravilne učinkovine, ki lahko vplivajo na obnašanje končnega izdelka, ali medsebojna združljivost različnih zdravilnih učinkovin, če gre za kombinirana zdravila.
- (b) Dokumentira se izbira pomožnih snovi, zlasti tistih, ki se nanašajo na njihove funkcije in koncentracijo.
- (c) Predloži se opis razvoja končnega izdelka ob upoštevanju predlaganega načina dajanja in uporabe.
- (d) Za vse presežke v formulaciji(-ah) je potrebna utemeljitev.
- (e) Kar zadeva fizikalno kemijske in biološke lastnosti, se obravnavajo in dokumentirajo vsi parametri v zvezi z obnašanjem končnega izdelka.
- (f) Predložijo se izbira in optimizacija postopka proizvodnje ter razlike med postopkom(-i) proizvodnje, ki se uporablja(-jo) za proizvodnjo ključnih kliničnih serij, ter postopkom, ki se uporablja za proizvodnjo predlaganega končnega izdelka.
- (g) Dokumentira se ustreznost vsebnika in sistema zapiranja, ki se uporablja za shranjevanje, odpremo in uporabo končnega izdelka. Morda je treba upoštevati možno interakcijo med zdravilom in vsebnikom.
- (h) Mikrobiološki parametri farmacevtske oblike v zvezi z nesterilnimi in sterilnimi izdelki so v skladu z Evropsko farmakopejo in se dokumentirajo, kakor je v njej predpisano.
- (i) Za predložitev ustreznih podatkov, ki so v pomoč pri označevanju, se dokumentira združljivost končnega izdelka s topilom(-i) za rekonstitucijo ali pripomočki za odmerjanje.

3.2.2.3 Postopek proizvodnje končnega izdelka

- (a) Opis postopka proizvodnje, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi člena 8(3)(d), je zasnovan tako, da daje ustrezen strnjen pregled vrste uporabljenih delovnih postopkov.

V ta namen opis vsebuje vsaj:

- navedbo različnih faz proizvodnje, vključno s kontrolami postopka in ustreznimi merili sprejemljivosti tako, da se lahko naredi ocena, ali bi uporabljeni delovni postopki za proizvodnjo farmacevtske oblike lahko povzročili neželeno spremembo pri sestavinah,
- v primeru neprekinjene proizvodnje, vse podrobnosti o previdnostnih ukrepih, da se zagotovi homogenost končnega izdelka,
- poskusne študije, ki validirajo postopek proizvodnje, kadar se uporablja nestandarden postopek proizvodnje ali kadar je pomemben za izdelek,
- pri sterilnih zdravilih, podrobnosti o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih,
- podrobna sestava serije.

Navede se ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki in vsako predlagano mesto proizvodnje ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje.

- (b) Vključijo se podrobni podatki v zvezi s kontrolnimi preskusi izdelka, ki se lahko izvajajo med katero koli vmesno fazo postopka proizvodnje, da se zagotovi konsistentnost postopka proizvodnje.

Ti preskusi so pomembni za preverjanje skladnosti zdravila s sestavo, če vlagatelj izjemoma predlaga analizo metodo za preskušanje končnega izdelka, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi ob upoštevanju enakih zahtev kot za zdravilne učinkovine).

Enako velja, kadar je kontrola kakovosti končnega izdelka odvisna od preskusov medfazne kontrole, zlasti, če je zdravilo bistveno opredeljeno s postopkom priprave.

- (c) Predložijo se opis, dokumentacija in rezultati validacijskih študij za pomembne faze ali pomembna določanja vsebnosti, ki se uporabljajo v postopku proizvodnje.

3.2.2.4 Kontrola pomožnih snovi

- (a) Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo pomožne(-ih) snovi in opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se podatki o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se podatki, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za predvideno uporabo.

Barvila morajo v vseh primerih izpolnjevati zahteve direktiv 78/25/EGS in/ali 94/36/ES. Barvilo mora izpolnjevati tudi merila čistosti, kakor so določena v Direktivi 95/45/ES in njenih dopolnilih.

- (b) Podrobno se navedejo specifikacije in utemeljitev za vsako pomožno snov. Opišejo se analizni postopki in ustrezno validirajo.
- (c) Posebna pozornost se posveča pomožnim snovem človeškega ali živalskega izvora.

Kar zadeva posebne ukrepe za preprečevanje prenosa živalskih spongiformnih encefalopatij, mora vlagatelj tudi za pomožne snovi dokazati, da je zdravilo proizvedeno skladno z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa živalske spongiformne encefalopatije z zdravilom na minimum, ter z vsemi dopolnili navodil, ki jih je Komisija izdala v *Uradnem listu Evropske unije*.

Skladnost z navedenimi navodili je mogoče dokazati po možnosti s predložitvijo certifikata o ustreznosti pripadajoči monografiji o prenosljivih spongiformnih encefalopatijah Evropske farmakopeje ali z vročitvijo znanstvenih podatkov, ki utemeljujejo skladnost.

- (d) Nove pomožne snovi

V skladu z obliko zdravilne učinkovine, opisane predhodno, se za pomožno(-e) snov(-i), ki se v zdravilu uporablja(-jo) prvič ali je pot uporabe nova, predložijo vse podrobnosti postopka proizvodnje, opis lastnosti in kontrol, s sklicevanjem na spremljajoče podatke o klinični ali neklinični varnosti.

Predloži se dokument, ki vključuje podrobne kemijske, farmacevtske in biološke podatke. Ti podatki se strukturirajo po enakem vrstnem redu kakor poglavje, ki obravnava zdravilno(-e) učinkovino(-e) modula 3.

Podatki o novi(-ih) pomožni(-ih) snovi(-eh) se lahko predložijo kot samostojen dokument ob upoštevanju strukture, opisane v predhodnem odstavku. Kadar vlagatelj ni proizvajalec nove pomožne snovi, se mu navedeni samostojni dokument da na voljo za predložitev pristojnemu organu.

Dodatni podatki o študijah toksičnosti z novo pomožno snovjo se navedejo v modulu 4 dokumentacije.

Klinične študije se predložijo v modulu 5.

3.2.2.5 Kontrola končnega izdelka

Pri kontroli končnega izdelka, je serija zdravila entiteta, ki obsega vse enote farmacevtske oblike, ki so proizvedene iz iste začetne količine snovi in so bile podvržene istim vrstam delovnih postopkov proizvodnje in/ali sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega postopka proizvodnje, vse enote, proizvedene v določenem časovnem obdobju.

V času proizvodnje največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku ne presega $\pm 5\%$, razen če za to ni ustrezne utemeljitve.

Predložijo se podrobni podatki o specifikacijah (za sproščanje in do izteka roka uporabnosti), utemeljitev za njihovo izbiro, analizne metode in njihova validacija.

3.2.2.6 Referenčni standardi ali snovi

Referenčni pripravki in standardi, ki se uporabljajo za preskušanje končnih izdelkov, se opredelijo in podrobno opišejo, če niso že prej navedeni v oddelku v zvezi z zdravilno učinkovino.

3.2.2.7 Vsebnik in zapiranje končnega izdelka

Predloži se opis vsebnika in sistema(-ov) zapiranja, vključno z opredelitvijo vseh snovi stične ovojnine ter njihovih specifikacij. Specifikacije vključujejo opis in identifikacijo. Kadar je to primerno, se vključijo metode (z validacijo), ki jih farmakopeja ne vsebuje.

Za snovi nefunkcionalne zunanje ovojnine se predloži samo kratek opis. Za snovi funkcionalne zunanje ovojnine se predložijo dodatni podatki.

3.2.2.8 Stabilnost končnega izdelka

- (a) Predložijo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij.
- (b) V ustrezni strukturi se predložijo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov, ter o validaciji teh postopkov; pri cepivih se predložijo, kadar je to primerno, podatki o kumulativni stabilnosti;
- (c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

4. MODUL 4: NEKLINIČNA POROČILA

4.1 **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 4 je, kakor sledi:

- Pregled vsebine
- Poročila o študijah
 - *Farmakologija*
 - Primarna farmakodinamika
 - Sekundarna farmakodinamika
 - Farmakologija varnosti
 - Farmakodinamične interakcije
 - *Farmakokinetika*
 - Analizne metode in validacijska poročila
 - Absorpcija
 - Porazdelitev
 - Presnova
 - Izločanje
 - Farmakokinetične interakcije (neklinične)
 - Druge farmakokinetične študije

- Toksikologija
 - Toksičnost pri enkratnem odmerku
 - Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih
 - Genotoksičnost
 - In vitro
 - In vivo (vključno s spremljajočimi toksikološko-kinetičnimi ovrednotenji)
 - Rakotvornost
 - Dolgotrajne študije
 - Kratkotrajne in srednjetrojne študije
 - Druge študije
 - Toksičnost za razmnoževanje in razvoj
 - Rodnost in zgodnji razvoj zarodka
 - Razvoj zarodka/plodu
 - Razvoj pred rojstvom in po njem
 - Študije, pri katerih se mladičem (nedoraslim živalim) dajejo odmerki in/ali se nadalje ovrednotijo
 - Lokalna toleranca
- Druge študije toksičnosti
 - Antigenost
 - Imunotoksičnost
 - Študije mehanizmov
 - Odvisnost
 - Presnovki
 - Nečistote
 - Drugo
- Navedba literature

4.2 Vsebina: temeljna načela in zahteve

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

(1) Farmakološki in toksikološki preskusi morajo pokazati:

- (a) morebitno toksičnost zdravila in vse nevarne ali neželene toksične učinke, ki lahko nastopijo v predlaganih pogojih uporabe pri ljudeh; te je treba ovrednotiti v zvezi z zadevnimi patološkimi stanji;
- (b) farmakološke lastnosti zdravila v kakovostni in količinski povezavi do predlagane uporabe pri ljudeh. Vsi rezultati morajo biti zanesljivi ter splošno uporabni. Kadarkoli je primerno, se pri načrtovanju eksperimentalnih metod ter pri ovrednotenju rezultatov uporabijo matematične in statistične metode.

Potrebno pa je tudi, da so kliniki obveščeni o terapevtskem in toksikološkem potencialu zdravila.

- (2) Pri bioloških zdravilih, kot so imunološka zdravila ter zdravila, pridobljena iz človeške krvi ali plazme, bo zahteve tega modula morda treba prilagoditi posameznim zdravilom; zato vlagatelj utemelji izvedeni program preskušanja.

Pri pripravi programa preskušanja se upošteva naslednje:

vsi preskusi, ki zahtevajo večkratno dajanje zdravila, se načrtujejo tako, da upoštevajo možno indukcijo protiteles in z njimi povzročeno interferenco;

upoštevajo se raziskave vplivov na sposobnost razmnoževanja, toksičnosti za zarodek/plod in obporodne toksičnosti, mutagenega potenciala in rakotvornega potenciala. Kadar se potencial pripisuje sestavinam, ki niso zdravilne učinkovine, se študija lahko nadomesti z validacijo njihove odstranitve.

- (3) Razišče se toksikologija in farmakokinetika pomožne snovi, ki se prvič uporabljata na farmacevtskem področju.
- (4) Kadar obstaja možnost značilne razgradnje med shranjevanjem zdravila, je treba preučiti toksikologijo razgradnih produktov.

4.2.1 Farmakologija

Farmakološka študija sledi dvema ločenima smerema pristopa.

- V prvi se ustrezno raziščejo in opišejo učinki v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo. Kadar je mogoče, se uporabljajo priznane in validirane določitve vsebnosti, *in vivo* ter *in vitro*. Nove poskusne metode je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost. Rezultati se izrazijo količinsko s pomočjo, na primer, krivulj odvisnosti učinka od odmerka, krivulj odvisnosti učinka od časa, itd. Kadarkoli je mogoče, se naredi primerjava s podatki o snovi ali snoveh s podobnim terapevtskim delovanjem.
- V drugi, vlagatelj opravi raziskavo možnih neželenih farmakodinamičnih učinkov snovi na fiziološke funkcije. Te raziskave se izvedejo ob izpostavljenosti v predvidenem terapevtskem območju in nad njim. Eksperimentalne metode, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost, raziskovalec pa mora dokazati njihovo veljavnost. Opravi se raziskava vsake sumljive spremembe odzivov, ki so posledica ponavljajočega dajanja snovi.

Za farmakodinamično interakcijo zdravila se preskuse na kombinacijah zdravilnih učinkovin lahko spodbuja s farmakološkimi premisami ali z navedbami terapevtskega učinka. V prvem primeru farmakodinamična študija pokaže tiste interakcije, ki bi lahko pokazale pomembnost kombinacije pri terapevtski uporabi. V drugem primeru, kadar se znanstvena utemeljitev za kombinacijo ugotavlja s pomočjo terapevtskih poskusov, raziskava določi vsaj, ali se pričakovani učinki kombinacije lahko pokažejo na živalih, in opravi se vsaj raziskava pomembnosti vseh morebitnih dodatnih učinkov.

4.2.2 Farmakokinetika

Farmakokinetika vključuje študijo obnašanja zdravilne učinkovine in njenih presnovkov v organizmu in vključuje študijo absorpcije, porazdelitve, presnove (biotransformacije) in izločanja teh snovi.

Študijo navedenih različnih faz je mogoče izvajati predvsem s pomočjo fizikalnih, kemijskih ali morebiti bioloških metod in z opazovanjem dejanske farmakodinamične aktivnosti snovi same.

Podatki o porazdelitvi in izločanju so potrebni v vseh primerih, kjer so taki podatki nujno potrebni za določanje odmerjanja pri ljudeh, ter pri kemoterapevtikih (antibiotikih, itd.) ter snoveh, katerih uporaba je odvisna od njihovih nefarmakodinamičnih učinkov (npr. številne snovi za diagnostične namene, itd.).

Študije *in vitro* se lahko izvajajo tudi tako, da se izkoristi uporaba človeške snovi za primerjavo z živalsko snovjo (t.j. vezava na proteine, presnova, interakcije med zdravili).

Potrebna je farmakokinetična raziskava vseh farmakološko aktivnih učinkovin. Pri novih kombinacijah znanih snovi, raziskanih v skladu z določbami te direktive, farmakokinetične študije niso nujno potrebne, če se njihovo opustitev utemelji s preskusi toksičnosti ter terapevtskimi poskusi.

Oblikuje se farmakokinetični program, ki omogoča primerjavo med živaljo in človekom ter ekstrapolacijo.

4.2.3 Toksikologija

(a) Toksičnost pri enkratnem odmerku

Toksičnost pri enkratnem odmerku je kakovostna in količinska študija toksičnih reakcij, ki so lahko posledica enkratnega dajanja zdravilne učinkovine ali učinkovin, ki jih vsebuje zdravilo, v deležih in v fizikalno-kemijskem stanju, v katerem so prisotne v obstoječem izdelku.

Toksičnost pri enkratnem odmerku je treba opraviti v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih je objavila Agencija.

(b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Namen preskusov toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je odkrivanje vsakih fizioloških in/ali anatomsko patoloških sprememb, ki jih povzročajo ponavljajoče dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacije zdravilnih učinkovin, ki jih preučujemo, ter določitev povezave med spremembami in odmerjanjem.

Na splošno je zaželeno, da se izvedeta dva preskusa: en kratkotrajen preskus, ki traja dva do štiri tedne, in drugi, ki je dolgotrajen. Trajanje dolgotrajnega preskusa je odvisno od pogojev klinične uporabe. Namen tega preskusa je opisati možne neželene učinke, na katere je treba biti pozoren pri v kliničnih študijah. Trajanje je opredeljeno v ustreznih smernicah, ki jih je objavila Agencija.

(c) Genotoksičnost

Namen študije mutagenega in klastogenega potenciala je pokazati spremembe, ki jih snov lahko povzroči v genskem materialu posameznikov ali celicah. Mutagene snovi lahko predstavljajo tveganje za zdravje, ker izpostavljenost mutagenu nosi tveganje sprožitve mutacije zarodne linije, z možnostjo podedovanja nepravilnosti ter tveganje somatskih mutacij, vključno z mutacijami, katerih posledica je rak. Te študije so obvezne za vsako novo snov.

(d) Rakotvornost

Preskusi za odkrivanje rakotvornih učinkov se običajno zahtevajo:

1. Te študije se izvedejo za vsako zdravilo, katerega klinična uporaba je predvidena za podaljšano obdobje bolnikovega življenja in ga bo prejemal nenehno ali v ponavljajočih odmerkih v presledkih.
2. Te študije se priporočajo za nekatera zdravila, če obstaja skrb zaradi njihovega rakotvornega potenciala, npr. zaradi zdravila iste skupine ali podobne strukture, ali zaradi dokazov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.
3. Študije nedvoumno genotoksičnih spojin niso potrebne, ker se za take spojine predpostavlja, da so kancerogene za vse vrste in pomenijo tveganje za ljudi. Če je tako zdravilo predvideno za kronično dajanje ljudem, bo za odkritje zgodnjih tumorogenih učinkov morda potrebna dolgotrajna študija.

(e) Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Z ustreznimi preskusi se opravi raziskava možne prizadetosti sposobnosti razmnoževanja samca ali samice kot tudi škodljivih učinkov na potomce.

Ti preskusi vključujejo študije učinkov na sposobnost razmnoževanja odraslega samca ali samice, študije toksičnih in teratogenih učinkov na vseh stopnjah razvoja od spočetja do spolne zrelosti ter latentnih učinkov, ko je preiskovano zdravilo prejela samica v času brejosti.

Opustitev teh preskusov je treba ustrezno utemeljiti.

Ovisno od navedene uporabe zdravila, se lahko določijo dopolnilne študije, ki obravnavajo razvoj, ko zdravilo prejema mladič.

Študije toksičnosti za zarodek/plod je običajno treba izvajati na dveh vrstah sesalcev, od katerih ena ni glodalec. Obporodne in postnatalne študije se izvajajo na najmanj eni živalski vrsti. Kadar je presnova zdravila pri določeni vrsti podobna presnovi pri človeku, je zaželeno, da se ta živalska vrsta vključi. Prav tako je zaželeno, da je ena od živalskih vrst enaka kot pri preskusih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.

Pri določanju načrta študije se upošteva stanje znanstvenih dognanj v času predložitve vloge.

(f) Lokalna toleranca

Namen študij lokalne tolerance zdravila je preveriti toleranco zdravil (tako zdravilnih učinkovin kot pomožnih snovi) na delih telesa, ki lahko pridejo v stik z zdravilom kot posledica dajanja zdravila v klinični uporabi. Strategija preskusov je taka, da je mogoče razlikovati mehanske učinke dajanja zdravila ali samo fizikalno kemijsko delovanje zdravila od toksikološkega ali farmakodinamičnega delovanja.

Preskušanje lokalne tolerance se izvede s pripravkom, razvitim za ljudi, s pomočjo vehikla in/ali pomožnih snovi pri obravnavanju kontrolne(-ih) skupine/skupin. Kadar je to potrebno, se vključijo pozitivne kontrole/referenčne snovi.

Načrt preskusov lokalne tolerance (izbira vrste, trajanje, pogostost in pot dajanja zdravila, odmerki) bo odvisna od problema, ki ga je treba raziskati in predlaganih pogojev dajanja v klinični uporabi. Prikaže naj se reverzibilnost lokalnih lezij, kadar je to ustrezno.

Študije na živalih se lahko nadomestijo z validiranimi preskusi *in vitro*, pod pogojem, da so rezultati preskusov primerljive kakovosti in uporabnosti za namen ovrednotenja varnosti.

Pri kemikalijah, ki se nanašajo na kožo (npr. dermalne, rektalne, vaginalne), se potencial preobčutljivosti ovrednoti na vsaj enem preskusnem sistemu, ki je trenutno na voljo (preskus na morskem prašičku ali lokalna analiza limfnih vodov).

5. MODUL 5: POROČILA O KLINIČNIH ŠTUDIJAH

5.1 **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 5 je, kakor sledi:

- Pregled vsebine poročil o kliničnih študijah
- Navedba vseh kliničnih študij v obliki preglednice
- Poročila o kliničnih študijah
 - *Poročila o biofarmaceutskih študijah*
 - Poročila o študiji biološke uporabnosti
 - Poročila o primerjalnih študijah biološke uporabnosti in bioekvivalence
 - Poročilo o študiji korelacije *in vitro* - *in vivo*
 - Poročila o bioanaliznih in analiznih metodah

- Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov
 - Poročila o študijah vezave na proteine v plazmi
 - Poročila o študijah jetrne presnove in študije interakcij
 - Poročila o študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale
- Poročila o študijah farmakokinetike pri ljudeh
 - Poročila o študijah farmakokinetike pri zdravih posameznikih in začetno prenašanje
 - Poročila o študijah farmakokinetike pri bolnikih in začetno prenašanje
 - Poročila o študijah farmakokinetike intrinzičnih faktorjev
 - Poročila o študijah farmakokinetike ekstrinzičnih faktorjev
 - Poročila o študijah farmakokinetike pri skupinah ljudi
- Poročila o študijah farmakodinamike pri ljudeh
 - Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri zdravih posameznikih
 - Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih
- Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti
 - Poročila o študijah kontrolnih kliničnih študij, ki se nanašajo na določeno indikacijo
 - Poročila o študijah nekontroliranih kliničnih študij
 - Poročila o analizah podatkov iz več kot ene študije, vključno z vsemi morebitnimi formalnimi celostnimi analizami, metaanalizami in premostitvenimi analizami
 - Poročila o drugih študijah
- Poročila o izkušnjah po začetku trženja
- Navedba literature

5.2 Vsebina: temeljna načela in zahteve

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

- (a) Podrobni klinični podatki, ki jih je treba predložiti na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1), morajo omogočati oblikovanje dovolj trdnega in znanstveno utemeljenega mnenja glede vprašanj, ali zdravilo izpolnjuje merila, ki vplivajo na pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Zato je temeljna zahteva, da se predložijo rezultati vseh kliničnih preskušanj, ugodnih ali neugodnih.
- (b) Pred kliničnimi preskušnji je vedno treba opraviti ustrezne farmakološke in toksikološke preskuse, ki se izvedejo na živalih v skladu z zahtevami modula 4 te priloge. Raziskovalec se mora seznaniti z zaključki farmakoloških in toksikoloških študij in vlagatelj mu mora predložiti vsaj brošuro za raziskovalca, ki je sestavljena iz vseh pomembnih informacij, ki so znane pred začetkom kliničnega preskušanja, vključno s kemijskimi, farmacevtskimi in biološkimi podatki, toksikološkimi, farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki pri živalih ter rezultati prejšnjih kliničnih preskušanj, z ustreznimi podatki, ki utemeljujejo vrsto, obseg in trajanje predlaganega preskušanja; na zahtevo se predložijo popolna farmakološka in toksikološka poročila. Pri snoveh človeškega ali živalskega izvora se uporabijo vsa razpoložljiva sredstva, da se pred začetkom preskušanja zagotovi varnost pred prenosom povzročiteljev infekcij.

- (c) Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo poskrbeti, da lastniki podatkov hranijo bistvene dokumente kliničnega preskušanja (vključno z obrazci za poročanje o primerih), razen zdravstvene dokumentacije udeleženca v preskušanju:

- vsaj 15 let po zaključku ali prenehanju preskušanja,
- ali vsaj dve leti po izdaji zadnjega dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski skupnosti ali, ko v Evropski skupnosti ni več vlog v postopku ali v preučevanju,
- ali vsaj dve leti po uradnem prenehanju kliničnega razvoja preiskovanega zdravila.

Zdravstveno dokumentacijo udeležencev v preskušanju je treba hraniti v skladu z veljavno zakonodajo in v skladu z najdaljšim obdobjem, ki ga priporoča bolnišnica, zavod ali privatna praksa.

Dokumente pa je mogoče hraniti dlje, če tako zahtevajo veljavne predpisane zahteve ali dogovor s naročnikom preskušanja. Odgovornost naročnika preskušanja je, da bolnišnico, zavod ali privatno prakso obvesti, kdaj navedenih dokumentov ni več potrebno hraniti.

Naročnik preskušanja ali drug lastnik podatkov hrani vso ostalo dokumentacijo, ki se nanaša na preskušanje, vse dokler ima zdravilo dovoljenje za promet. Ta dokumentacija vključuje: protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnosti o preiskovanem zdravilu, referenčno zdravilo in/ali uporabljeni placebo; standardne delovne postopke; vsa pisna mnenja o protokolu in postopkih; brošuro za raziskovalca; obrazce za poročanje o primerih pri posameznikih, udeleženih v preskušanju; zaključno poročilo; potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo. Zaključno poročilo hrani naročnik preskušanja ali poznejši lastnik še pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom.

Pri preskušanjih, ki jih opravlja Evropska skupnost, pa se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno dogovori za arhiviranje dokumentacije v skladu z določbami Direktive 2001/20/ES in podrobnimi izvedbenimi smernicami.

Vse spremembe lastništva podatkov se dokumentirajo.

Vsi podatki in dokumenti naj bodo na voljo v primeru zahteve ustreznih organov.

- (d) Podrobni podatki vsakega kliničnega preskušanja morajo vsebovati dovolj podrobnosti, da se omogoči objektivna presoja:

- protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnostmi o uporabljenem preiskovanem zdravilu,
- potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo,
- seznam raziskovalca(-ev), vsak raziskovalec pa navede svoje ime, naslov, zadolžitve, usposobljenost in klinične dolžnosti, izjavo o kraju preskušanja ter zbere podatke o vsakem posameznem bolniku, vključno z obrazcem za poročilo o primerih pri vsakem posamezniku, udeleženi v preskušanju,
- zaključno poročilo, ki ga podpiše raziskovalec, pri multicentričnih preskušanjih pa ga podpišejo raziskovalci ali glavni raziskovalec koordinator.

- (e) Podrobne podatke zgoraj navedenih kliničnih preskušanj se pošlje pristojnim organom. Po dogovoru s pristojnimi organi pa vlagatelj lahko izpusti del teh informacij. Celotna dokumentacija se na zahtevo predloži takoj.

Raziskovalec v svojem zaključku o dokazih poskusa izrazi mnenje o varnosti zdravila v predpisanih pogojih uporabe, toleranci zdravila, učinkovitosti zdravila ter drugih koristnih informacijah glede na indikacije ter kontraindikacije, odmerjanje in povprečno trajanje zdravljenja, ter o vseh posebnih previdnostnih ukrepih med zdravljenjem ter kliničnih simptomih prevelikega odmerjanja. Pri poročanju o rezultatih multicentrične študije glavni raziskovalec v svojem zaključku v imenu vseh centrov poda mnenje o varnosti in učinkovitosti preiskovanega zdravila.

- (f) Povzamejo se klinična opažanja pri posameznih preskušanjih, ki navajajo:
- (1) število in spol udeležencev obravnavanih v preskušanju;
 - (2) izbor in starostno porazdelitev skupin bolnikov, udeleženi v preskušanju, ter primerjalne preskuse;
 - (3) število bolnikov, predčasno umakljenih iz preskušanj ter razloge za tak umik;
 - (4) kadar so se izvajala kontrolna preskušanja pod zgoraj navedenimi pogoji, se navede, če kontrolna skupina:
 - ni prejela nobenega zdravljenja,
 - ni prejela placeba,
 - je prejela drugo zdravilo z znanim učinkom,
 - je prejela zdravljenje, ki je bilo različno od zdravljenja z zdravili.
 - (5) pogostost opaženih neželenih učinkov;
 - (6) podrobnosti o bolnikih, pri katerih je tveganje lahko povečano, npr. starejši, otroci, ženske med nosečnostjo ali menstruacijo, ali katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;
 - (7) parametre ali merila vrednotenja učinkovitosti ter rezultate glede na te parametre;
 - (8) statistično ovrednotenje rezultatov, če to zahteva načrt preskušanj, ter vpletenih spremenljivih dejavnikov.
- (g) Poleg tega raziskovalec vedno navede svoja opažanja o:
- (1) vseh morebitnih znakih navajanja na zdravilo, zasvojenosti z zdravilom ter težavah odvajanja bolnikov od zdravila;
 - (2) vseh morebitnih opaženih interakcijah z drugimi zdravili, ki jih je bolnik hkrati prejemal;
 - (3) merilih, ki določajo izključitev nekaterih bolnikov iz preskušanj;
 - (4) vseh morebitnih smrtnih primerih med preskušanjem ali med nadaljevalnim obdobjem.
- (h) Podrobni podatki o novih kombinacijah zdravilnih učinkovin morajo biti enaki podatkom, ki se zahtevajo za nova zdravila in morajo dokazovati varnost in učinkovitost kombinacije.
- (i) Obrazložiti je treba popolno ali delno opustitev podatkov. Če so rezultati, dobljeni v času preskušanj, nepričakovani, je treba opraviti dodatne predklinične toksikološke in farmakološke preskuse, ter jih ponovno preučiti.
- (j) Če je zdravilo predvideno za dolgotrajno dajanje, se podajo podrobni podatki za vsako spremembo farmakološkega delovanja pri ponavljajočem dajanju zdravila, ter določi dolgotrajno odmerjanje.

5.2.1 Poročila o biofarmaceutskih študijah

Predložijo se poročila o študiji biološke uporabnosti, primerjalni biološki uporabnosti, poročila o bioekvivalenčni študiji, poročila o študiji korelacije *in vitro* ter *in vivo*, ter bioanalize in analize metode.

Opravi se ocena biološke uporabnosti, kadar je treba dokazati bioekvivalenco za zdravilo iz člena 10(1)(a).

5.2.2 *Poročila o študijah, ki se nanašajo na farmakokinetiko ob uporabi človeških bioloških materialov*

V tej prilogi so človeški biološki materiali vsi proteini, celice, tkiva in sorodne snovi, ki se pridobivajo iz človeških virov in se uporabljajo *in vitro* ali *ex vivo* za presojo farmakokinetičnih lastnosti učinkovin.

V ta namen se predložijo poročila o študiji vezave na beljakovine plazme, študijah jetrne presnove in interakcijah zdravilnih učinkovin ter študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale.

5.2.3 *Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh*

(a) Opišejo se naslednje farmakokinetične lastnosti:

- absorpcija (stopnja in obseg),
- porazdelitev,
- presnova,
- izločanje.

Opišejo se klinično pomembne značilnosti, ki vključujejo globlji pomen kinetičnih podatkov za predpisano odmerjanje, zlasti pri bolnikih s tveganjem, in razlike med človekom in živalsko vrsto, uporabljenimi v predkliničnih študijah.

Poleg standardnih večvzornih farmakokinetičnih študij tudi farmakokinetične analize na skupinah ljudi na podlagi razpršenega vzorčenja med kliničnimi študijami lahko obravnavajo vprašanja o prispevanju intrinzičnih in ekstrinzičnih faktorjev k spreminjanju odnosa med odmerkom in farmakokinetičnim odzivom. Predložijo se poročila o farmakokinetičnih študijah in študijah začetnega prenašanja pri zdravih udeležencih preskušanja in pri bolnikih, poročila o farmakokinetičnih študijah za presojo učinkov intrinzičnih in ekstrinzičnih faktorjev, ter poročila o farmakokinetičnih študijah na skupini ljudi.

(b) Če se bo zdravilo običajno dajalo hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Opravi se raziskava farmakokinetičnih interakcij med zdravilno učinkovino in drugimi zdravili ali snovmi.

5.2.4 *Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh*

(a) Dokaže se farmakodinamično delovanje v povezavi z učinkovitostjo, vključno:

- s povezavo med odmerkom in njegovim odzivom ter časovni potek,
- z utemeljitvijo odmerjanja in pogojev dajanja zdravila,
- z načinom delovanja, če je mogoče.

Opiše se farmakodinamično delovanje, ki ni povezano z učinkovitostjo.

Dokazovanje farmakodinamičnih učinkov pri ljudeh samo po sebi še ni dovolj za utemeljitev zaključkov glede kakršnega koli posebnega potencialnega terapevtskega učinka.

- (b) Če se bo zdravilo običajno dajalo hkrati z drugimi zdravili, se podajo podrobni podatki o preskusih skupnega dajanja zdravil, da se dokaže možna sprememba farmakološkega delovanja.

Opravi se raziskava farmakokinetičnih interakcij med zdravilno učinkovino in drugimi zdravili ali snovmi.

5.2.5 Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti

5.2.5.1 Poročila o kontroliranih kliničnih študijah, ki se nanašajo na določeno indikacijo

Na splošno se klinična preskušanja, če je mogoče, opravljajo kot 'kontrolirana klinična preskušanja', naključna in kot primerna, proti placebo in proti že uveljavljenemu zdravilu z dokazano terapevtsko vrednostjo; kakršenkoli drug načrt je treba utemeljiti. Zdravljenje kontrolnih skupin se spreminja od primera do primera in je odvisno od etičnih vidikov in terapevtskega področja; tako je v nekaterih primerih morda bolje primerjati učinkovitost novega zdravila z učinkovitostjo že uveljavljenega zdravila z dokazano terapevtsko vrednostjo, kot pa z učinkom placeba.

- (1) Kolikor je mogoče, in zlasti pri preskušanjih, kjer učinka zdravila ni mogoče objektivno izmeriti, je treba za preprečitev pristranskosti ukrepati tako, da se vključijo metode naključnih in slepih vzorcev.
- (2) Protokol preskušanja mora vključevati natančen opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, število bolnikov ter razloge za njihovo vključitev (upoštevajoč izračune moči preskušanja), raven pomembnosti, ki se bo uporabljala, ter opis statistične enote. Dokumentirajo se ukrepi za preprečitev pristranskosti, zlasti metod naključnih vzorcev. Vključitev velikega števila posameznikov v preskušanje se ne sme šteti kot primerno nadomestilo za pravilno kontrolirano preskušanje.

Pregledajo se podatki o varnosti ob upoštevanju smernic, ki jih je objavila Komisija, posebna pozornost pa se posveti učinkom, ki so posledica sprememb odmerka ali potrebe po hkratnem zdravljenju, resnim neželenim učinkom, učinkom, ki imajo za posledico umik zdravila in smrti. Opišejo se vsi bolniki ali skupine bolnikov s povečanim tveganjem, zlasti pa se pozornost posveti potencialno ranljivim bolnikom, ki so prisotni v manjšem številu, npr. otroci, nosečnice, starejši rahlega zdravja, ljudje z izrazitimi bolezenskimi spremembami presnove ali izločanja, itd. Opiše se globlji pomen ovrednotenja varnosti za možne uporabe zdravila.

5.2.5.2 Poročila o nekontroliranih kliničnih študijah analiz podatkov iz več kot ene študij in druga poročila kliničnih študijah

Predložijo se naslednja poročila.

5.2.6 Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja

Če je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet v drugih državah, se predložijo podatki o neželenih učinkih zadevnega zdravila ter zdravil, ki vsebujejo enako(-e) zdravilno(-e) učinkovino(-e), po možnosti v povezavi s pogostnostjo uporabe.

5.2.7 Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznamih posameznih primerov bolnikov

Ko se obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznamih posameznih primerov bolnikov predložijo v skladu z ustrežno smernico, ki jo je objavila Agencija, se predložijo in oblikujejo v enakem vrstnem redu kot poročila o kliničnih študijah in se razvrstijo po študijah.

DEL II

POSEBNE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN ZAHTEVE

Nekatera zdravila so tako posebna, da je treba prilagoditi vse zahteve vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kakor so določene v delu I te priloge. Da bi se upoštevala taka posebna stanja, vlagatelji upoštevajo ustrezno in prilagojeno obliko dokumentacije.

1. DOBRO UVELJAVLJENA MEDICINSKA UPORABA

Za zdravila, katerih zdravilna(-e) učinkovina(-e) ima(-)jo „dobro uveljavljeno medicinsko uporabo“, kakor je navedena v členu 10(1)(a)(ii), s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

Vlagatelj predloži module 1, 2 in 3, kakor je opisano v delu I te priloge.

Pri modulih 4 in 5, se neklinične in klinične lastnosti obravnavajo v podrobni znanstveni bibliografiji.

Za dokazovanje dobro uveljavljene medicinske uporabe se uporabljajo naslednja posebna pravila:

(a) Dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri ugotavljanju dobro uveljavljene medicinske uporabe sestavin zdravila, so:

- časovno obdobje, v katerem se učinkovina že uporablja,
- količinski vidik uporabe učinkovine,
- stopnja znanstvenega zanimanja pri uporabi učinkovine (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi), ter
- sovisnost znanstvenih ocen.

Za ugotavljanje „dobro uveljavljene uporabe“ različnih učinkovin bodo za to morda potrebna različna časovna obdobja. V vsakem primeru pa časovno obdobje, potrebno za ugotavljanje dobro uveljavljene medicinske uporabe sestavine zdravila, ne sme biti krajše od enega desetletja od prve sistematične in dokumentirane uporabe učinkovine kot zdravila v Skupnosti.

(b) Dokumentacija, ki jo vlagatelj predloži, naj vključuje vse vidike ocene varnosti in/ali učinkovitosti in mora vključevati ali se sklicevati na pregled ustrezne literature, ob upoštevanju študij pred začetkom in po začetku trženja ter objavljene znanstvene literature o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predložiti je treba vso dokumentacijo, ugodno ali neugodno. Glede na določbe o „dobro uveljavljeni medicinski uporabi“ je zlasti treba pojasniti, da bibliografski sklic na druge vire dokazov (študije po začetku prodaje, epidemiološke študije, itd.), in ne samo podatki o preskusih in preskušanjih, lahko služijo kot veljaven dokaz za varnost in učinkovitost zdravila, če neka uporaba zadovoljivo pojasnjuje in utemeljuje uporabo teh virov podatkov.

(c) Posebno pozornost je treba posvetiti manjkajočim podatkom in obvezno podati utemeljitev, zakaj prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti zadošča, čeprav nekatere študije manjkajo.

(d) V pregledih neklinične in/ali klinične dokumentacije je treba obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za trženje. Presoditi je treba, ali se preiskovano zdravilo lahko šteje kot podobno zdravilu, za katerega je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.

(e) Izkušnje z drugimi zdravili po začetku trženja, ki vsebujejo enake sestavine, so posebnega pomena, zato morajo vlagatelji to še posebej poudariti.

2. BISTVENO PODOBNA ZDRAVILA

- (a) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(i) (bistveno podobna zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, če je vlagatelj dobil soglasje imetnika izvirnega dovoljenja za promet z zdravilom, da se sklicuje na vsebino modulov 4 in 5.
- (b) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(iii) (bistveno podobna zdravila, to je generična zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, skupaj s podatki, ki prikazujejo biološko uporabnost in bioekvivalenco z izvirnim zdravilom, pod pogojem, da slednje ni biološko zdravilo (glejte del II, 4 Podobna biološka zdravila).

Pri teh zdravilih se pregledi/povzetki neklinične/klinične dokumentacije osredotočijo zlasti na naslednje elemente:

- utemeljitve za trditev o bistveni podobnosti,
- povzetek nečistot, prisotnih v serijah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter nečistot v končnem izdelku (in kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor se predlagajo za uporabo v zdravilu, ki bo na trgu, skupaj z ovrednotenjem teh nečistot,
- ovrednotenje bioekvivalenčnih študij ali utemeljitev, zakaj študije niso bile izvedene glede na smernico ‚Raziskava biološke uporabnosti in bioekvivalenca,
- dopolnitev objavljene literature v zvezi z učinkovino in predloženo vlogo. Ta je v obliki za ta namen označenih člankov dosegljiva v ‚strokovnih revijah‘,
- vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni poznana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali terapevtske skupine, je treba obravnavati v pregledih/povzetkih neklinične/klinične dokumentacije in utemeljiti z objavljeno literaturo in/ali dodatnimi študijami,
- če je potrebno, mora vlagatelj za dokaz trditve o bistveni podobnosti predložiti dodatne podatke, s katerimi dokazuje enakovrednost lastnosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov zdravilne učinkovine, ki je že pridobila dovoljenje za promet.

3. DODATNI PODATKI, ZAHTEVANI V POSEBNIH PRIMERIH

Kadar zdravilna učinkovina bistveno podobnega zdravila vsebuje enako terapevtsko molekulo kot izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, povezano z različno soljo/estrskim kompleksom/derivat se prikaže dokaz, da ni nobene spremembe v farmakokinetiki molekule, farmakodinamiki in/ali v toksičnosti, ki bi lahko spremenila profil varnosti/učinkovitosti. Če ni tako, se ta povezava šteje kot nova zdravilna učinkovina.

Kadar je zdravilo predvideno za drugačno terapevtsko uporabo ali je v drugi farmacevtski obliki, ali se bo dajalo po različnih poteh ali v različnih odmerkih ali z različnim odmerjanjem, se predložijo rezultati ustreznih toksikoloških in farmakoloških preskusov in/ali kliničnih preskušanj.

4. PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

Določbe člena 10(1)(a)(iii) morda ne bodo zadoščale v primeru bioloških zdravil. Če podatki, ki se zahtevajo za bistveno podobna zdravila (generična zdravila) ne omogočajo prikaza podobne narave dveh bioloških zdravil, se predložijo dodatni podatki, zlasti toksikološki in klinični profil.

Če vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predloži neodvisni vlagatelj po izteku obdobja za varstvo podatkov in če gre za biološko zdravilo, kakor je opredeljeno v odstavku 3.2 dela I te priloge, ki se nanaša na izvirno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, se uporabi naslednji pristop:

- Podatki, ki jih je treba dostaviti, niso omejeni le na module 1, 2 in 3 (farmacevtski, kemijski in biološki podatki), ki jih dopolnjujejo podatki za bioekvivalenco in biološko uporabnost. Vrsta in količina dodatnih podatkov (to je toksikoloških in drugih nekliničnih in ustreznih kliničnih podatkov) se določi od primera do primera v skladu z ustreznimi znanstvenimi smernicami.
- Zaradi raznolikosti bioloških zdravil pristojne oblasti zahtevajo, da je treba opraviti identifikacijske študije, predvidene v modulih 4 in 5, ob upoštevanju posebne lastnosti vsakega posameznega zdravila.

Splošna načela, ki jih je treba uporabljati, se obravnavajo v smernici, ki upošteva lastnosti zadevnega biološkega zdravila, in jo je objavila Agencija. Če ima izvorno zdravilo, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, več kot eno indikacijo, je treba utemeljiti učinkovitost in varnost zdravila, za katerega se trdi, da je podobno, ali, če je potrebno, prikazati ločeno za vsako od ugotovljenih indikacij.

5. ZDRAVILA Z DOLOČENO KOMBINACIJO

Vloge na podlagi člena 10(1)(b) se nanašajo na nova zdravila, proizvedena iz vsaj dveh zdravilnih učinkovin, ki predhodno še nista pridobili dovoljenja kot zdravilo z določeno kombinacijo.

Pri vlogah se za zdravilo z določeno kombinacijo predložijo celotno dokumentacijo (moduli 1 do 5). Kadar je to primerno, se predložijo podatki o mestih proizvodnje in ključnih snoveh ter ovrednotenju varnosti.

6. DOKUMENTACIJA ZA VLOGE V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Če vlagatelj lahko prikaže, kakor je določeno v členu 22, da ne more predložiti obširnih podatkov o učinkovitosti in varnosti v običajnih pogojih uporabe, ker:

- se z indikacijami, za katere je zadevno zdravilo predvideno, sooča tako redko, da se ne more smiselno pričakovati, da bo predložil obširne dokaze, ali
- obsežnih informacij ni mogoče predložiti zaradi trenutnega stanja znanstvenih dognanj, ali
- bi bilo zbiranje tovrstnih informacij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike,

se dovoljenje za promet z zdravilom lahko izda z določitvijo posebnih obveznosti.

Te obveznosti lahko vključujejo naslednje:

- vlagatelj zaključi določen program študij v časovnem obdobju, ki ga določi pristojni organ, dobljeni rezultati pa so osnova za ponovno oceno razmerja korist/tveganje,
- izdaja zadevnega zdravila je le na zdravniški recept in se v določenih primerih lahko daje samo pod strogim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici ter v primeru radiofarmaceutskih izdelkov pod nadzorom pooblaščenih oseb,
- navodilo za uporabo in vse ostale zdravstvene informacije usmerijo zdravnikovo pozornost na dejstvo, da so podrobni podatki, ki so na voljo o zadevnem zdravilu, v določenih posebnih pogledih še vedno nezadostni.

7. MEŠANE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so vloge, pri katerih je modul 4 in/ali 5 sestavljen iz kombinacije poročil omejenih nekliničnih in/ali kliničnih študij, ki jih je vlagatelj opravil, ter sklicev na bibliografijo. Vsi ostali moduli so sestavljeni v skladu s strukturo, opisano v delu I te priloge. Pristojni organ sprejme predlagano strukturo, predloženo s strani vlagatelja, od primera do primera.

DEL III

POSEBNA ZDRAVILA

V tem delu so določene posebne zahteve v zvezi z naravo določenih zdravil.

1. BIOLOŠKA ZDRAVILA

1.1 Zdravila, pridobljena iz plazme

Pri zdravilih, pridobljenih iz človeške krvi ali plazme in z odstopanjem od določb modula 3, se zahteve za dokumentacijo, navedene v ‚Podatkih o vhodnih snoveh in surovinah‘, pri vhodnih snoveh, proizvedenih iz človeške krvi/plazme, lahko nadomestijo z glavno dokumentacijo o plazmi, potrjeno v skladu s tem delom.

(a) Načela

Za namene te priloge:

- Glavna dokumentacija o plazmi je samostojna dokumentacija, ločena od dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki zagotavlja vse pomembne podrobne podatke o lastnostih celotne človeške plazme, ki se uporablja kot vhodna snov in/ali surovina za proizvodnjo pod/vmesnih frakcij, sestavin pomožnih snovi in zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ki so del zdravil ali medicinskih pripomočkov, navedenih v Direktivi 2000/70/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. novembra 2000 o spremembi Direktive Sveta 93/42/ES o medicinskih pripomočkih, ki vsebujejo stabilne derivate človeške krvi ali človeške plazme ⁽¹¹⁾.
- Vsak center ali ustanova za frakcioniranje človeške plazme pripravi in dopolnjuje sklop pomembnih podrobnih podatkov, ki se nanašajo na glavno dokumentacijo o plazmi.
- Vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glavno dokumentacijo o plazmi predloži Agenciji ali pristojnemu organu. Kadar vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet ali imetnik dovoljenja za promet ni imetnik glavne dokumentacije o plazmi, je ta vlagatelju ali imetniku na voljo za predložitev pristojnemu organu. V vsakem primeru vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet prevzema odgovornost za zdravilo.
- Pristojni organ, ki ocenjuje dovoljenje za promet z zdravilom, pričakuje, da bo Agencija certifikat izdala pred odločitvijo o vlogi.
- Vse dokumentacije za pridobitev dovoljenja, ki vključujejo sestavino, pridobljeno iz človeške plazme, se sklicujejo na glavno dokumentacijo o plazmi, ki ustreza plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina.

(b) Vsebina

V skladu z določbami člena 109, spremenjenega z Direktivo 2002/98/ES, ki se nanaša na zahteve za darovalce in preskušanje darovane plazme, glavna dokumentacija o plazmi vsebuje podatke o plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina, zlasti:

(1) Izvor plazme

- (i) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se kri/plazma zbira, vključno z inšpekcijskim pregledom in odobritvijo, ter epidemiološke podatke o infekcijah, ki so prenosljive s krvjo.
- (ii) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se izvaja preskušanje darovane plazme in zbirov plazme, vključno z inšpekcijskim pregledom in stanjem odobritve.
- (iii) merila selekcije/izključitve darovalcev krvi/plazme.
- (iv) vzpostavljeni sistem, ki omogoča sledenje poti posameznih darovanih količin krvi/plazme od ustanove, kjer je bila plazma/kri zbrana, do končnega izdelka in nasprotno.

(2) Kakovost in varnost plazme

- (i) skladnost z monografijami Evropske farmakopeje
 - (ii) preskušanje darovane in zbrane krvi/plazme na povzročitelje infekcij, vključno s podatki o preskusnih metodah ter, pri zbiranju plazme, s podatki o validaciji uporabljenih preskusov.
 - (iii) tehnične značilnosti vrečk za zbiranje krvi in plazme, vključno s podatki o uporabljenih raztopinah antikoagulantov.
 - (iv) pogoji shranjevanja in transporta plazme.
 - (v) postopki v obdobju zadrževanja plazme pred sproščanjem (inventory hold) in/ali obdobje karantene.
 - (vi) opis lastnosti zbira plazme.
- (3) Sistem, vzpostavljen med proizvajalcem zdravila, pridobljenega iz plazme, in/ali frakcionarjem/predelovalcem, na eni strani, ter zbiranjem krvi/plazme in centri ali ustanovami za preskušanje, na drugi strani, ki opredeljuje pogoje njihove interakcije in dogovorjenih specifikacij.

V glavni dokumentaciji o plazmi se navede seznam zdravil, za katere glavna dokumentacija o plazmi velja, če so zdravila že pridobila dovoljenje za promet ali so v postopku pridobivanja dovoljenja, vključno z zdravili, navedenimi v členu 2 Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in sveta o izvajanju dobre klinične prakse pri vodenju kliničnih preskušanj zdravil za ljudi.

(c) Vrednotenje in certificiranje

- Za zdravila, ki še niso pridobila dovoljenja za promet, vlagatelj za pridobitev dovoljenja pristojnemu organu predloži popolno dokumentacijo ter priloži ločen glavno dokumentacijo o plazmi, kadar ta še ni bila predložena.
- Glavna dokumentacija o plazmi Agencija znanstveno in strokovno oceni. Pri pozitivni oceni glavna dokumentacija o plazmi prejme certifikat o skladnosti z zakonodajo Skupnosti, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.
- Glavna dokumentacija o plazmi se vsako leto dopolnjuje z novimi podatki in ponovno certificira.

- Spremembe, s katerimi se dopolnjuje glavna dokumentacija o plazmi, morajo slediti postopku vrednotenja, ki ga določa Uredba Komisije (ES) št. 542/95 ⁽¹²⁾ o preučitvi sprememb dovoljenja za promet z zdravilom, ki spada v področje Uredbe Komisije (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil ⁽¹³⁾. Pogoje za ocenjevanje navedenih sprememb določa Uredba (ES) št. 1085/2003.
- Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o plazmi za zadevno(a) zdravilo(a).
- Z odstopanjem od odločb druge alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar je glavna dokumentacija o plazmi ustrezna le za zdravila, pridobljena iz krvi/plazme, za katera je izdano dovoljenje za promet omejeno na eno samo državo, znanstveno in strokovno ovrednotenje navedene glavne dokumentacije o plazmi izvede pristojni nacionalni organ te države članice.

1.2 Cepiva

Za cepiva za ljudi in z odstopanjem od določb modula 3 o ‚zdravilni(-ih) učinkovini(-ah)‘ veljajo naslednje zahteve, če se zanje kot osnova uporablja glavna dokumentacija o antigenu cepiva.

Za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se za cepivo, razen za cepivo proti gripi, zahteva, da dokumentacija vključuje glavno dokumentacijo o antigenu cepiva za vsak antigen cepiva, ki je zdravilna učinkovina tega cepiva.

(a) Načela

Za namene te priloge:

- Glavna dokumentacija o antigenu cepiva je samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o biološki, farmacevtski in kemijski naravi vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del navedenega zdravila. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več monovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki ga predloži isti vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet.
- Cepivo lahko vsebuje enega ali več različnih antigenov cepiva. Število zdravilnih učinkovin, prisotnih v cepivu, je enako številu antigenov, prisotnih v cepivu.
- Kombinirano cepivo vsebuje vsaj dva različna antigena cepiva, ki sta namenjena za preprečevanje ene same ali več nalezljivih bolezni.
- Monovalentno cepivo je cepivo, ki vsebuje en antigen cepiva, namenjen za preprečevanje ene same nalezljive bolezni.

(b) Vsebina

Glavna dokumentacija o antigenu cepiva vsebuje naslednje podatke, povzete iz ustreznega dela (zdravilna učinkovina) modula 3 o ‚Podatkih o kakovosti‘, kakor so opisani v delu I te priloge:

Zdravilna učinkovina

1. Splošni podatki, vključno s skladnostjo z ustrežno(imi) monografijo(ami) Evropske farmakopeje.
2. Podatki o proizvodnji zdravilne učinkovine: ta naslov mora vključevati postopek proizvodnje, podatke o vhodnih snoveh in surovinah, posebne ukrepe glede TSE in ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi ter proizvodne objekte in opremo.

3. Opis lastnosti zdravilne učinkovine
4. Kontrola kakovosti zdravilne učinkovine
5. Referenčni standard in materiali
6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine
7. Stabilnost zdravilne učinkovine.

(c) Vrednotenje in certificiranje

- Za nova cepiva, ki vsebujejo nov antigen cepiva, vlagatelj pristojnemu organu predloži popolno vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, vključno z glavno dokumentacijo o antigenu cepiva, ki ustreza vsakemu posameznemu antigenu cepiva, ki je del novega cepiva, kadar glavna dokumentacija za posamezni antigen cepiva še ne obstaja. Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti vsako glavno dokumentacijo o antigenu cepiva. Pozitivni oceni vsake glavne dokumentacije o antigenu cepiva sledi certifikat o skladnosti z evropsko zakonodajo, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.
- Določbe prve alinee se uporabljajo tudi za vsako cepivo, sestavljeno iz nove kombinacije antigenov cepiva, ne glede na to, ali je ali ni eden ali več antigenov tega cepiva del cepiv, ki so že pridobila dovoljenje za promet v Skupnosti.
- Spremembe vsebine glavne dokumentacije o antigenu cepiva za cepivo, ki je že dobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti v skladu s postopkom, določenim v Uredbi Komisije (ES) št. 1085/2003. Pri pozitivni oceni Agencija izda certifikat o skladnosti glavne dokumentacije o antigenu cepiva z zakonodajo Skupnosti. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.
- Z odstopanjem od določb prve, druge in tretje alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar glavna dokumentacija o antigenu cepiva ustreza samo cepivu, ki je predmet dovoljenja za promet, ki še ni bilo/ki ne bo izdano po postopku Skupnosti, ter pod pogojem, da cepivo, ki je že dobilo dovoljenje, vključuje antigene cepiva, ki se še niso ovrednotili po postopku Skupnosti, pristojni nacionalni organ, ki je izdal dovoljenje za promet z zdravilom, znanstveno in strokovno ovrednoti navedeno glavno dokumentacijo o antigenu cepiva in vse poznejše spremembe dokumentacije.
- Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o antigenu cepiva za zadevno(-a) zdravilo(-a).

2. RADIOFARMACEVTSKI IZDELKI IN PREDHODNE SESTAVINE

2.1 **Radiofarmaceutski izdelki**

Za to poglavje se na podlagi členov 6(2) in 9 pri vlogi predloži popolna dokumentacija, ki vključuje naslednje posebne podatke:

Modul 3

- (a) V radiofarmaceutskem kompletu, ki ga je treba, potem ko ga proizvajalec dostavi, radioaktivno označiti, se šteje za zdravilno učinkovino tisti del formulacije, ki nosi radionuklid ali ga veže nase. Pri radiofarmaceutskih kompletih opis postopka proizvodnje vključuje podrobnosti o proizvodnji kompleta ter podrobnosti o njegovi priporočeni končni pripravi za proizvodnjo radioaktivnega zdravila. Potrebne specifikacije radionuklida se opišejo, kadar je to ustrezno, v skladu s splošno monografijo ali posebnimi monografijami Evropske farmakopeje. Navedejo se tudi vse sestavine, ki so pomembne za radioaktivno označevanje. Opiše se struktura radioaktivno označene spojine.

Pri radionuklidih je treba obravnavati vpletene jedrske reakcije.

V generatorju se kot zdravilne učinkovine štejejo starševski in potomčevi radionuklidi.

- (b) Pri radionuklidih se navede vrsta radionuklida, istovetnost izotopa, možne nečistote, nosilec, uporaba in specifična aktivnost;
- (c) Pri radiofarmacevtskih izdelkih vhodne snovi vključujejo obsevalne tarče.
- (d) Predložijo se vidiki kemijske/radiokemične čistote in njene povezave z biološko porazdelitvijo.
- (e) Opišejo se radionuklidna čistota, radiokemična čistota ter specifična aktivnost.
- (f) Pri generatorjih se zahtevajo podrobnosti o preskušanju starševskih in potomčevih radionuklidov. Pri eluatih generatorjev se predložijo preskusi starševskih radionuklidov in ostalih sestavin generatorskega sistema.
- (g) Zahteva, da se vsebnost zdravilnih učinkovin izrazi z maso učinkovitih entitet, velja samo za radiofarmacevtske komplete. Pri radionuklidih se radioaktivnost izrazi v becquerelih, izmerjenih na določen datum, in če je to potrebno, na čas, z navedbo časovnega območja. Navede se tip sevanja.
- (h) Pri kompletnih specifikacije končnega izdelka vključujejo preskuse delovanja izdelkov po radioaktivnem označevanju. Vključijo se ustrezne kontrole radiokemične in radionuklidne čistote radioaktivno označene spojine. Vsaka snov, ki je bistvena za radioaktivno označevanje, se identificira in določi se ji vsebnost.
- (i) Navedejo se podatki o stabilnosti radionuklidnih generatorjev, radionuklidnih kompletov in radioaktivno označenih izdelkov. Dokumentira se stabilnost med uporabo radiofarmacevtskih izdelkov v večodmernih vialah.

Modul 4

Ocenjuje se, da je pri radiofarmacevtskih izdelkih toksičnost morda povezana z odmerkom sevanja. Pri diagnostiki je to posledica uporabe radiofarmacevtskih izdelkov; pri zdravljenju je to zelena lastnost. Ocena varnosti in učinkovitosti radiofarmacevtskih izdelkov obravnava zahteve za zdravila in vidike merjenja odmerkov sevanja. Dokumentira se izpostavljenost organa/tkiva sevanju. Izračunajo se ocene absorbiranega odmerka sevanja po določenem, mednarodno priznanem sistemu s posebno potjo uporabe.

Modul 5

Predložijo se rezultati kliničnih preskušanj, kadar je to potrebno, sicer pa se to utemelji v pregledih klinične dokumentacije.

2.2 **Predhodne sestavine radiofarmacevtskih izdelkov za radioaktivno označevanje**

V posebnem primeru predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, ki je predviden izključno za radiativno označevanje, je prvi cilj navesti informacije, ki obravnavajo možne posledice slabe učinkovitosti radioaktivne oznake ali *in vivo* razkroja radioaktivno označenega konjugata, to je vprašanja v zvezi z učinki prostega radionuklida na bolnika. Priložiti je treba tudi ustrezne informacije o poklicnih tveganjih, to je o izpostavljenosti bolnišničnega osebja in okolja sevanju.

Predložijo se zlasti, kadar je to primerno, naslednje informacije:

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo pri registraciji predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, kakor so opredeljeni zgoraj (alinee od a) do i)), kadar je to primerno.

Modul 4

V zvezi s toksičnostjo pri enkratnem odmerku ali pri ponavljajočih odmerkih se predložijo rezultati študij, izvedenih v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi, predpisanimi v direktivah Sveta 87/18/EGS in 88/320/EGS, če se ne utemeljuje na drug način.

Študije mutagenosti radionuklidov se v tem posebnem primeru ne ocenjujejo kot koristne.

Predložijo se podatki o kemični toksičnosti in stanju ustreznega ‚hladnega ‚nuklida.‘

Modul 5

Klinični podatki, pridobljeni iz kliničnih študij z uporabo predhodne sestavine same, se ne ocenjujejo kot primerni za ta poseben primer predhodne sestavine radiofarmacevtskega izdelka, predvidenega izključno za radioaktivno označevanje.

Priložijo pa se podatki, ki prikazujejo klinično koristnost predhodne sestavine radiofarmacevtskega izdelka, kadar je pritrjen na molekule ustreznega nosilca.

3. HOMEOPATSKA ZDRAVILA

V tem oddelku so navedene posebne zahteve o uporabi modulov 3 in 4 za homeopatska zdravila, opredeljena v členu 1(5).

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo za dokumente, predložene v skladu s členom 15 pri poenostavljeni registraciji homeopatskih zdravil iz člena 14(1), kot tudi za dokumente za pridobitev dovoljenja za druga homeopatska zdravila iz člena 16(1) z naslednjimi spremembami.

(a) Terminologija

Latinsko ime homeopatske osnove, opisane v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, mora biti v skladu z latinskim naslovom v Evropski farmakopeji, ali, če tega ni, z uradno farmakopejo države članice. Kadar je to primerno, se navede(jo) tradicionalno(a) ime(na), ki se uporablja(jo) v posameznih državah članicah.

(b) Kontrola vhodnih snovi

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, to je o vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermedii do končnih razredčin, ki bodo vključene v končni izdelek, ki spremljajo vlogo, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski snovi.

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine, ter za vmesne faze postopka proizvodnje do končne razredčine, ki bo vključena v končni izdelek. Če je mogoče, se zahteva določitev vsebnosti, če so prisotne toksične sestavine in če kakovosti pri končni razredčini, ki bo vključena, ni mogoče kontrolirati zaradi visoke stopnje razredčevanja. V celoti je treba opisati vsako fazo postopka proizvodnje od vhodnih snovi do končne razredčine, ki bo vključena v končni izdelek.

Če so vključene razredčine, se stopnje razredčitve pripravijo v skladu s homeopatskimi metodami proizvodnje, določenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje ali, če te ni, v uradni farmakopeji države članice.

(c) Kontrolni preskusi končnega izdelka

Za končni homeopatski izdelek se uporabljajo splošne zahteve o kakovosti, kakršno koli izjemo mora vlagatelj ustrezno utemeljiti.

Izvede se identifikacija in določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je mogoče utemeljiti, da identifikacija in/ali določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin ni možna, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem izdelku, se kakovost prikaže s popolno validacijo postopka proizvodnje in razredčevanja.

(d) Preskusi stabilnosti

Dokazati je treba stabilnost končnega izdelka. Podatke o stabilnosti homeopatskih snovi se običajno lahko prenese na razredčine/trituracije, pridobljene iz snovi. Če identifikacija ali določitev vsebnosti zdravilne učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

Modul 4

Določbe modula 4 se uporabljajo za poenostavljeno registracijo homeopatskih zdravil iz člena 14(1) z naslednjimi specifikacijami.

Če katerikoli podatki manjkajo, je to treba utemeljiti, npr. utemeljitev je treba podati, zakaj je mogoče dokazati sprejemljivo stopnjo varnosti, čeprav nekatere študije manjkajo.

4. ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Za vloge za zdravila rastlinskega izvora se predloži popolna dokumentacija, ki vključuje naslednje posebne podrobnosti.

Modul 3

Za dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora se uporabljajo določbe modula 3, vključno s skladnostjo z monografijo(-ami) Evropske farmakopeje. V času predložitve vloge se upošteva stanje znanstvenih dognanj.

Upoštevajo se naslednji posebni vidiki zdravil rastlinskega izvora:

(1) Rastlinske snovi in rastlinski pripravki

V tej prilogi se izraza „rastlinske snovi in rastlinski pripravki“ štejejo za enakovredne izrazoma „posušeni deli rastlin in rastlinski pripravki iz posušenih delov rastlin“, kakor je opredeljeno v Evropski farmakopeji.

V zvezi z nomenklaturo rastlinske snovi se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinske snovi, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

V zvezi z nomenklaturo rastlinskega pripravka se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinskega pripravka, vsebnost rastlinske snovi v rastlinskem pripravku, topilo(-a) za ekstrakcijo, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

Za dokumentiranje oddelka o sestavi rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov) se predložijo, kadar je to primerno, fizična oblika, opis sestavin z znanim terapevtskim delovanjem ali označevalci (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula, vključno z relativno in absolutno stereokemijo), ter druga(-e) sestavina(-e).

Za dokumentiranje oddelka o proizvajalcu rastlinske snovi se navedejo, kadar je to primerno, ime, naslov in odgovornost vsakega dobavitelja, vključno s pogodbeniki, ter vsaka predlagana lokacija ali objekt, vključen v proizvodnjo/nabiranje in preskušanje rastlinske snovi.

Za dokumentiranje oddelka o proizvajalcu rastlinskega pripravka se navedejo, kadar je to primerno, ime, naslov in odgovornost vsakega proizvajalca, vključno s pogodbeniki, ter vsaka predlagana lokacija ali objekt, vključen v proizvodnjo in preskušanje rastlinskega pripravka.

V zvezi z opisom postopka proizvodnje rastlinske snovi in kontrol postopka se predložijo informacije, ki ustrezno opisujejo pridelavo in nabiranje rastlin, vključno z geografskim izvorom zdravilne rastline in pogoje gojenja, pridelovanja, sušenja in shranjevanja.

V zvezi z opisom postopka proizvodnje rastlinskega pripravka in kontrol postopkov, se predložijo informacije, ki ustrezno opisujejo postopek proizvodnje rastlinskega pripravka, vključno z opisom predelave, topil in reagentov, faz čiščenja in standardizacije.

V zvezi z razvojem postopka proizvodnje se navede kratek povzetek, ki opisuje razvoj rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kadar je to primerno, ob upoštevanju predlagane poti dajanja in uporabe. Obravnavajo se, kjer je to primerno, rezultati primerjave fitokemične sestave rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno, iz bibliografskih podatkov ter rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno, ki jih kot zdravilno(-e) učinkovino(-e) vsebuje zdravilo rastlinskega izvora, ki je predmet vloge.

Za obrazložitev sestave in drugih lastnosti rastlinske snovi se navedejo podatki o botaničnem, makroskopskem, mikroskopskem, fitokemičnem opisu lastnosti, ter biološki aktivnosti, če je potrebno.

Za obrazložitev sestave in drugih lastnosti rastlinskega pripravka se navedejo podatki o fitokemičnem in fizikalnokemijskem opisu lastnosti, ter biološki aktivnosti, če je potrebno.

Predložijo se specifikacije za rastlinsko(-e) snov(-i) in rastlinski(-e) pripravek(-e), kjer je primerno.

Predložijo se analizni postopki, ki se uporabljajo za preskuse rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Predloži se validacija analiznih postopkov, podatki o validaciji analize, vključno s podatki poskusov za analizne postopke za preskušanje rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Za analize serij se predloži opis serij in rezultati analiz serij za rastlinsko(-e) snov(-i) in rastlinski(-e) pripravke(-e), kjer je primerno, vključno z analizami za snovi iz farmakopeje.

Predloži se utemeljitev za specifikacije rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Predložijo se podatki o referenčnih standardih ali referenčnih snoveh, uporabljenih za preskušanje rastlinske(-ih) snovi in rastlinskega(-ih) pripravka(-ov), kjer je primerno.

Kadar je rastlinska snov ali rastlinski pripravek predmet monografije, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil.

(2) Zdravila rastlinskega izvora

V zvezi z razvojem formulacije je treba predložiti kratek povzetek, ki opisuje razvoj zdravila rastlinskega izvora ob upoštevanju predlagane poti dajanja in uporabe. Kadar je to primerno, se obravnavajo rezultati primerjave fitokemične sestave izdelkov iz bibliografskih podatkov ter zdravila rastlinskega izvora, ki je predmet vloge.

5. ZDRAVILA SIROTE

— Za zdravila sirote v smislu Uredbe (ES) št. 141/2000 se lahko uporabljajo splošne določbe dela II-6 (izjemne okoliščine). Vlagatelj nato v nekliničnih in kliničnih povzetkih utemelji razloge, zaradi katerih ni mogoče predložiti popolnih podatkov in utemelji stanje razmerja med koristjo in tveganjem pri zadevnem zdravilu siroti.

— Če se vlagatelj vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom siroto sklicuje na določbe člena 10(1)(a)(ii) in del II-1 te priloge (dobro uveljavljena medicinska uporaba), se sistematična in dokumentirana uporaba zadevne snovi lahko sklicuje – kot odstopanje – na uporabo te snovi v skladu z določbami člena 5 te direktive.

DEL IV

ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

Zdravila za napredno zdravljenje temeljijo na postopkih proizvodnje, ki so osredotočeni na proizvodnjo bioloških molekul z različnimi prenosilci genov, in/ali biološko naprednimi terapevtsko spremenjenimi celicami kot zdravilnimi učinkovinami ali deli zdravilnih učinkovin.

Predložena vloga za pridobitev dovoljenja za navedena zdravila izpolnjuje zahteve strukture, opisane v delu I te priloge.

Uporabljajo se moduli 1 do 5. Za namerno sproščanje gensko spremenjenih organizmov v okolje, se pozornost posveti obstojnosti gensko spremenjenih organizmov v prejemniku in možnemu razmnoževanju in/ali spreminjanju gensko spremenjenih organizmov, ko se jih sprosti v okolje. Podatki o tveganju za okolje se navedejo v prilogi modula

1. ZDRAVILA ZA GENSKO ZDRAVLJENJE (ZA LJUDI IN KSENOGENSKA)

V tej prilogi je zdravilo za gensko zdravljenje vsako zdravilo, pridobljeno z nizom postopkov proizvodnje, katerih namen je prenos, ki se izvede *in vivo* ali *ex vivo*, profilaktičnega, diagnostičnega ali terapevtskega gena (to je dela nukleinske kisline) v človeške/živalske celice ter njegova poznejša ekspresija *in vivo*. Prenos gena vključuje ekspresijski sistem, vključen v prenosni sistem, poznan kot vektor, ki je lahko virusnega ali nevirusnega izvora. Vektor se lahko vključi tudi v človeško ali živalsko celico.

1.1 Raznolikost zdravil za gensko zdravljenje

(a) Zdravila za gensko zdravljenje na podlagi alogenskih in ksenogenskih celic.

Vektor je ustrezno pripravljen in shranjen pred prenosom v celice gostitelja.

Celice se pridobivajo predhodno in se jih lahko uporabi kot celične banke (bančna zbirka ali banka, vzpostavljena iz preskrbe s primarnimi celicami) z omejeno sposobnostjo preživetja.

Celice, gensko spremenjene z vektorjem, so zdravilna učinkovina.

Izvedejo se lahko dodatni postopki, da se pridobi končni izdelek. V bistvu je tako zdravilo predvideno za dajanje določenemu številu bolnikov.

(b) Zdravila za gensko zdravljenje s pomočjo avtolognih človeških celic.

Zdravilna učinkovina je serija ustrezno pripravljenega vektorja, shranjenega pred prenosom v avtologne celice.

Izvedejo se lahko dodatni postopki, da se pridobi končni izdelek.

Navedeni izdelki se pripravijo iz celic, pridobljenih iz posameznega bolnika. Celice se nato gensko spremenijo s pomočjo ustrezno pripravljenega vektorja, ki vsebuje ustrezen gen, pripravljen vnaprej, in predstavlja zdravilno učinkovino. Pripravek se ponovno injicira v bolnika in je po definiciji namenjen enemu bolniku. Celotni postopek proizvodnje od odvzema celic bolniku do ponovnega injiciranja se šteje kot en poseg.

(c) Dajanje ustrezno pripravljenih vektorjev z vgrajenim (profilaktičnim, diagnostičnim ali terapevtskim) genskim materialom

Zdravilna učinkovina je serija ustrezno pripravljenega vektorja.

Izvedejo se lahko dodatni postopki, da se pridobi končni izdelek. Ta vrsta zdravila je predvidena za dajanje več bolnikom.

Prenos genskega materiala se lahko izvede z neposrednim injiciranjem ustrezno pripravljenega vektorja v prejemnike.

1.2 Posebne zahteve glede modula 3

Zdravila za gensko zdravljenje vključujejo:

- osnovno nukleinsko kislino
- kompleksno nukleinsko kislino ali nevirusne vektorje
- virusne vektorje
- gensko spremenjene celice

Pri ostalih zdravilih se lahko opredelijo trije glavni elementi postopka proizvodnje, to so:

- vhodni materiali: materiali, iz katerih je proizvedena zdravilna učinkovina, kot so: želeni gen, ekspresijski plazmidi, celične banke in zaloge virusov ali nevirusni vektor,
- zdravilna učinkovina: rekombinantni vektor, virus, osnovni plazmidi ali kompleksni plazmidi, celice proizvajalke virusov, gensko spremenjene celice *in vitro*,
- končni izdelek: zdravilna učinkovina, pripravljena v končnem stičnem vsebniku za predvideno zdravstveno uporabo. Morda bo potrebna *ex vivo* obdelava bolnikovih celic (glej 1.1.b), kar je odvisno od vrste zdravila za gensko zdravljenje, poti dajanja in pogojev uporabe.

Posebna pozornost se posveti naslednjim postavkam:

- (a) Predložijo se podatki o pomembnih lastnostih zdravila za gensko zdravljenje, vključno z njegovo ekspresijo v populaciji ciljnih celic. Navedejo se podatki o viru, zgradbi, opisu lastnosti in preverjanju zapisanega genskega zaporedja, vključno z njegovo celovitostjo in stabilnostjo. Razen terapevtskega gena se navedejo celotno zaporedje ostalih genov, regulativni elementi in glavna osnova vektorja.
- (b) Navedejo se podatki z opisom lastnosti vektorja, ki se uporablja za prenos in vnos gena. Opis lastnosti mora vključevati njegov fizikalno kemijski opis lastnosti in/ali biološko/imunološki opis lastnosti.

Pri zdravilih, ki uporabljajo mikroorganizem, kot so bakterije ali virusi, za lažji prenos gena (biološki prenos gena), se navedejo podatki o patogenezi starševskega seva in o njegovem tropizmu za posebna tkiva in tipe celic kot tudi za odvisnost interakcije od celičnega cikla.

Pri zdravilih, ki uporabljajo nebiološka sredstva za lažji prenos gena, se navedejo fizikalno kemijske lastnosti sestavin posamično in v kombinaciji.

- (c) Načela za vzpostavljanje celičnih bank in matične serije ter opis lastnosti se uporabljajo za zdravila za prenos gena, kakor je primerno.
- (d) Navede se vir celic gostiteljic rekombinantnega vektorja.

Dokumentirajo se značilnosti človeškega vira kot so starost, spol, rezultati mikrobiološkega in virusnega preskušanja, merila izključitve in država porekla.

Pri celicah živalskega izvora se navedejo podrobni podatki o naslednjih postavkah:

- Izvor živali
- Sistemi reje živali in oskrba
- Transgene živali (metode ustvarjanja, opis lastnosti transgenih celic, narava vgrajenega gena)
- Ukrepi za preprečevanje in spremljanje infekcij pri živalih, ki so vir/donor.
- Preskušanje na povzročitelje infekcij
- Objekti
- Kontrola vhodnih snovi in surovin.

Dokumentirajo se opis metodologije zbiranja celic, vključno z lokacijo, vrsto tkiva, delovni postopek, prevoz, shranjevanje in sledljivost, ter kontrole, ki se izvajajo med postopkom zbiranja.

- (e) Ovrrednotenje virusne varnosti ter sledljivost izdelkov od dajalca do končnega izdelka sta pomemben del dokumentacije, ki jo je treba predložiti. Na primer, izključiti je treba prisotnost virusa, sposobnega za razmnoževanje v zalogah virusnih vektorjev, ki niso sposobni za razmnoževanje.

2. ZDRAVILA ZA SOMATSKO CELIČNO ZDRAVLJENJE (ZA LJUDI IN KSENOGENSKO)

Zdravila za somatsko celično zdravljenje ljudi v tej prilogi pomenijo uporabo avtolognih (ki izvirajo iz bolnika samega), alogenskih (ki izvirajo iz drugih ljudi) ali ksenogenih (ki izvirajo iz živali) somatskih živih celic, katerih biološke lastnosti so znatno spremenjene, kar je posledica njihovega spreminjanja, da s pomočjo presnovnih, farmakoloških in imunoloških sredstev pridobijo zdravilni, diagnostični ali preventivni učinek. To spreminjanje vključuje razširjanje ali aktivacijo populacij avtolognih celic *ex vivo* (npr. privzeto imunsko zdravljenje), uporabo alogenih in ksenogenih celic, združenih z medicinskimi pripomočki, uporabljenih *ex vivo* ali *in vivo* (npr. mikrokapsule, intrinzični ogrodni nosilci, biološko razgradljive ali ne).

Posebne zahteve za zdravila za celično zdravljenje glede modula 3

Zdravila za somatsko celično zdravljenje vključujejo:

- Celice, spremenjene zaradi spremembe imunoloških, presnovnih ali drugih funkcijskih lastnosti, s kakovostnega ali količinskega vidika;
- Sortirane, selekcionirane in spremenjene celice, iz katerih se pozneje v postopku proizvodnje pridobi končni izdelek;
- Celice, spremenjene in kombinirane z neceličnimi sestavinami (npr. biološkimi ali inertnimi ogrodji ali medicinskimi pripomočki), ki kažejo princip predvidenega delovanja v končnem izdelku;
- Avtologni celični derivati z ekspresijo *in vitro* v posebnih pogojih gojenja;
- Gensko spremenjene celice ali drugače spremenjene celice za ekspresijo predhodno neizraženih homolognih ali nehomolognih funkcijskih lastnosti.

Celoten postopek proizvodnje od odvzema celic bolniku (avtologno stanje) do ponovnega injiciranja bolniku se šteje kot en poseg.

Pri ostalih zdravilih se opredeljujejo trije elementi postopka proizvodnje:

- vhodne snovi: snovi, iz katerih je proizvedena zdravilna učinkovina, npr. organi, tkiva, telesne tekočine ali celice,
- zdravilna učinkovina: spremenjene celice, celični lizati, celice, ki proliferirajo, in celice, ki se uporabljajo v kombinaciji z inertnimi ogrodji in medicinskimi pripomočki,
- končni izdelki: zdravilna učinkovina, pripravljena v končni stični ovojnini za predvideno medicinsko uporabo.

(a) Splošni podatki o zdravilni(-ih) učinkovini(-ah)

Zdravilne učinkovine zdravil za celično zdravljenje so sestavljene iz celic, ki kot posledico predelave *in vitro* kažejo profilaktične, diagnostične ali zdravilne lastnosti, ki se razlikujejo od izvirnih fizioloških in bioloških lastnosti.

Ta oddelek opisuje vrsto celic in zadevno kulturo. Dokumentirajo se tkiva, organi ali biološke tekočine, iz katerih se celice pridobivajo, ter avtologna, alogena ali ksenogena vrsta donacije in njen geografski izvor. Podrobno se obrazloži zbiranje celic, vzorčenje in shranjevanje pred nadaljnjo predelavo. Pri alogenih celicah se posebna pozornost posveti prvi fazi postopka, ki vključuje selekcijo dajalcev. Navede se vrsta izvedene spremembe in fiziološka funkcija celic, ki se uporabljajo kot zdravilna učinkovina.

(b) Podatki o vhodnih snoveh zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

1. Človeške somatske celice

Zdravila za somatsko celično zdravljenje za ljudi se proizvajajo iz določenega števila (zbira) preživetja sposobnih celic, ki se pridobivajo s postopkom proizvodnje, ki se začne na ravni obnovljenih organov ali tkiv iz človeka, ali na ravni dobro opredeljenega sistema celične banke, kjer se zbir celic navezuje na neprekinjene celične linije. V tem poglavju zdravilna učinkovina pomeni zbir matičnih snovi človeških celic in končni izdelek zbir matičnih snovi človeških celic, pripravljenih za predvideno medicinsko uporabo.

V celoti se dokumentirajo vhodne snovi ter vse faze postopka proizvodnje, vključno z vidiki virusne varnosti.

(1) Organi, tkiva, telesne tekočine in celice človeškega izvora

Dokumentirajo se značilnosti človeškega vira kot so starost, spol, mikrobiološki status, merila izključitve in država porekla.

Dokumentira se opis vzorčenja, vključno z mestom vzorčenja, vrsto, delovnim postopkom, izbirom, prevozom, shranjevanjem in sledljivost, ter kontrole, opravljene med vzorčenjem.

(2) Sistemi celičnih bank

Za pripravo in kontrolo kakovosti sistemov celičnih bank se uporabljajo ustrezne zahteve, opisane v delu 1. To je v glavnem lahko primer za alogene in ksenogene celice.

(3) Pomožne snovi ali pomožni medicinski pripomočki

Navedejo se podatki o uporabi katerih koli surovin (npr. citokini, rastni faktorji, gojišča za celične kulture) ali o možnih pomožnih izdelkih in medicinskih pripomočkih, npr. pripomočki za sortiranje celic, biokompatibilni polimeri, ogrodja, vlakna, polnila v smislu biokompatibilnosti, funkcionalnost, ter tveganje za povzročitelje infekcije.

2. Živalske somatske celice (ksenogene)

Navedejo se podrobni podatki o naslednjih postavkah:

- Izvor živali
- Sistemi reje živali in oskrba
- Gensko spremenjene živali (metode pridobivanja, opis lastnosti transgenih celic, vrsta vgrajenega ali izrezanega (izbitega) gena)
- Ukrepi za preprečevanje in spremljanje infekcij pri živalih, ki so vir/donor
- Preskušanje na povzročitelje infekcij, vključno z vertikalno prenosljivimi mikroorganizmi (vključno z endogenimi retrovirusi)
- Objekti
- Sistemi celičnih bank
- Kontrola vhodnih snovi in surovin.

(a) Podatki o postopku proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin in končnega izdelka

Dokumentirajo se vse različne faze postopka proizvodnje, kot so ločitev organa/tkiva, selekcija želene celične populacije, celična kultura *in vitro*, transformacija celic s fizikalno kemijskimi sredstvi ali prenos genov.

(b) Opis lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

Navedejo se vsi pomembni podatki opisa lastnosti zelene celične populacije v smislu identitete (izvirna vrsta, citogenetska opredelitev, morfološka analiza), čistota (naključnih mikrobnih agensov in celičnih onesnaževalcev), učinkovitost (opredeljena biološka aktivnost) in primernost (kariološki in tumorogeni preskusi) za predvideno medicinsko uporabo.

(c) Farmaceutski razvoj končnega izdelka

Ne glede na uporabljen poseben način dajanja (intravensko infundiranje, injiciranje, transplantacijski kirurški poseg), se navedejo tudi podatki o uporabi možnih pomožnih medicinskih pripomočkov (biokompatibilni polimeri, ogrodja, vlakna, polnila) v smislu biokompatibilnosti in obstojnosti.

(d) Sledljivost

Predloži se podroben shematski prikaz, ki zagotavlja sledljivost izdelkov od dajalca do končnega izdelka

3. POSEBNE ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA GENSKO ZDRAVLJENJE IN SOMATSKO CELIČNO ZDRAVLJENJE (ZA LJUDI IN KSENOGENSKA) GLEDE NA MODULA 4 IN 5

3.1 **Modul 4**

Poznano je, da za zdravila za gensko in somatsko celično zdravljenje zaradi izrednih in raznolikih strukturnih in bioloških lastnosti zadevnega zdravila, vključno z visoko stopnjo specifičnosti vrste, specifičnosti osebka, imunoloških barier in razlik v pleiotropnih odzivih, običajne zahteve, kakor so določene v modulu 4 za neklinično preskušanje zdravil, niso vedno primerne.

Osnove, ki podpirajo neklinični razvoj, in uporabljena merila za izbor ustreznih vrst ter modelov, se primerno povzamejo v modulu 2.

Morda je treba opredeliti ali razviti nove živalske modele za pomoč pri ekstrapolaciji posebnih ugotovitev o funkcionalnih končnih točkah in toksičnosti ob aktivnosti zdravila *in vivo* pri ljudeh. Predloži se znanstvena utemeljitev za uporabo teh živalskih modelov za bolezn, s čimer se prikaže varnost in potrdi koncept za učinkovitost.

3.2 **Modul 5**

Dokazati je treba učinkovitost zdravil za napredno zdravljenje, kakor je opisano v modulu 5. Za nekatera zdravila in za nekatere terapevtske indikacije pa morda ne bo mogoče izvajati običajnih kliničnih preskušanj. Kakršnikoli odmiki od obstoječih smernic se utemeljijo v modulu 2.

Zaradi zapletene in nestabilne narave zdravilnih učinkovin bo klinični razvoj zdravil za napredno zdravljenje imel nekaj posebnosti. Ta zahteva dodatne premisleke zaradi vprašanj v zvezi s sposobnostjo preživetja, proliferacijo, migracijo in raznolikostjo celic (somatsko celično zdravljenje), zaradi posebnih kliničnih okoliščin, kjer se zdravila uporabljajo, ali zaradi posebnega načina delovanja preko genske ekspresije (somatsko gensko zdravljenje).

V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje je treba obravnavati posebna tveganja, povezana s temi zdravili, ki izhajajo iz možnega onesnaženja s povzročitelji infekcij. Posebej je treba poudariti zgodnje faze razvoja, na eni strani, vključno z izborom dajalcev, če gre za zdravila za celično zdravljenje, ter na terapevtski poseg kot celoto, vključno z ustreznim ravnanjem z zdravilom in dajanjem zdravila, na drugi strani.

Modul 5 vloge mora vključevati, kot pomembne, tudi podatke o ukrepih za nadzor in kontrolo funkcij in razvoja živih celic v prejemniku, da se prepreči prenašanje povzročiteljev infekcij na prejemnika in kar najbolj zmanjša kakršno koli tveganje za javno zdravje.

3.2.1 Farmakološke študije in študije učinkovitosti pri ljudeh

V farmakoloških študijah pri ljudeh je treba navesti podatke o predvidenem načinu delovanja, predvideni učinkovitosti na podlagi utemeljenih končnih točk, biološki porazdelitvi, primernem odmerku, časovnem razporedu in načinih dajanja ali uporabe, ki so zaželeni za študije učinkovitosti.

Običajne farmakokinetične študije za nekatera zdravila za napredno zdravljenje morda ne bodo primerne. Včasih študije na zdravih prostovoljcih niso izvedljive, določitev odmerka in kinetike pa bo težko določiti v kliničnih preskušanjih. Treba pa je preučiti porazdelitev ter obnašanje zdravila *in vivo*, vključno s celično proliferacijo in dolgotrajnim funkcioniranjem, ter obseg, porazdelitev genskega produkta in trajanje zelene genske ekspresije. Uporabijo se ustrezni preskusi, in, če je potrebno, se preskusi razvijejo zaradi sledenja celičnega produkta ali celične ekspresije želenega gena v človeškem telesu in zaradi spremljanja funkcije celic, ki jih je prejemnik prejel ali so bile predmet transfekcije.

Ocena učinkovitosti in varnosti zdravila za napredno zdravljenje mora vključevati temeljit opis in ovrednotenje postopka zdravljenja kot celote, vključno s posebnimi načini dajanja zdravila (kot je transfekcija celic *ex vivo*, spreminjanje *in vitro*, ali uporaba intervencijskih postopkov), ter preskušanje možnih povezanih predpisanih načinov zdravljenja (vključno z imuno-supresivno, antivirusno in citotoksično obdelavo).

Celoten postopek je treba preskusiti v kliničnih preskušanjih in opisati v podatkih o zdravilu.

3.2.2 Varnost

Preučijo se varnostna vprašanja, ki izhajajo iz imunskega odziva na zdravila ali na izražene proteine, imunske zavrnitve, imunosupresije in odpovedi/okvare imunoizolacijskih pripomočkov.

Nekatera zdravila za napredno gensko zdravljenje in somatsko celično zdravljenje (npr. ksenogensko celično zdravljenje in nekatera zdravila, ki delujejo s prenosom genov) lahko vsebujejo delce, sposobne za podvojevanje, in/ali povzročitelje infekcij. Bolnika bo morda treba spremljati zaradi razvoja možnih infekcij in/ali njihovih patoloških stanj med fazami pred ali po pridobitvi dovoljenja; ta nadzor bo morda treba razširiti na ljudi v tesnem stiku z bolnikom, vključno z zdravstvenimi delavci.

Pri uporabi nekaterih zdravil za somatsko celično zdravljenje in nekaterih zdravil, ki delujejo s prenosom genov, tveganja za onesnaženje s potencialno prenosljivimi povzročitelji ni mogoče v celoti odpraviti. Tveganje pa se lahko zmanjša na najmanjšo možno mero z ustreznimi ukrepi, opisanimi v modulu 3.

Ukrepe, vključene v postopek proizvodnje, je treba dopolniti s spremljajočimi preskusnimi postopki, postopki kontrole kakovosti in z ustreznimi nadzornimi postopki, ki jih je treba opisati v modulu 5.

Uporabo nekaterih zdravil za napredno somatsko celično zdravljenje bo morda treba omejiti, začasno ali trajno, na ustanove, ki so dokumentirale strokovno znanje in izkušnje, ter objekte za zagotavljanje posebnega spremljanja varnosti bolnikov. Podoben pristop bo morda primeren za nekatera zdravila za gensko zdravljenje, ki so povezana s možnim tveganjem, ki ga predstavljajo povzročitelji infekcij, sposobni za podvojevanje.

Kadar je to ustrezno, se upoštevajo in v predloženi vlogi obravnavajo dolgotrajni vidiki spremljanja zaradi razvoja poznejših zapletov.

Kadar je primerno, mora vlagatelj predložiti podroben načrt o obvladovanju tveganja, ki zajema klinične in laboratorijske podatke o bolniku, nastajajoče epidemiološke podatke, ter, če je ustrezno, podatke iz arhivov vzorcev tkiv dajalca in prejemnika. Tak sistem je potreben za zagotavljanje sledljivosti zdravila in hitrega odziva na sum zbujujoče vzorce neželene učinkov.

4. POSEBNA IZJAVA O KSENOTRANSPLANTACIJSKIH ZDRAVILIH

V tej prilogi ksenotransplantacija pomeni katerikoli postopek, v katerega je vključena transplantacija, implantacija ali infuzija v človeka prejemnika živih tkiv ali organov, prenešenih iz živali, ali, tekočin človeškega telesa, celic, tkiv ali organov, ki so bili *ex vivo* izpostavljeni stiku z živimi nečloveškimi živalskimi celicami, tkivi ali organi.

Poseben poudarek se daje vhodnim snovem.

V skladu s posebnimi smernicami se predložijo podrobne informacije o naslednjih postavkah:

- Izvor živali
- Sistemi reje živali in oskrba
- Gensko spremenjene živali (metode ustvarjanja, opis lastnosti transgenih celic, narava vgrajenega ali izrezanega (izbitega gena)
- Ukrepi za preprečevanje in spremljanje infekcij pri živalih, ki so vir/donor
- Preskušanje na povzročitelje infekcij
- Objekti
- Kontrola vhodnih snovi in surovin.
- Sledljivost.

(¹) Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi.

(²) UL L 193, 17.7.1991, str. 30.

(³) UL L 121, 1.5.2001, str. 34.

(⁴) UL L 15, 17.1.1987, str. 29.

(⁵) UL L 145, 11.6.1988, str. 35.

(⁶) UL L 159, 27.6.2003, str. 1.

(⁷) UL L 159, 27.6.2003, str. 24.

(⁸) UL L 106, 17.4.2001, str. 1.

(⁹) UL L 11, 14.1.1978, str. 18.

(¹⁰) UL L 237, 10.9.1994, str. 13.

(¹¹) UL L 313, 13.12.2000, str. 22.

(¹²) UL L 55, 11.3.1995, str. 15.

(¹³) UL L 214, 24.8.1993, str. 1.“
