EUROOPAN
KOMISSIO

Bryssel 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

LIITTEET

asiakirjaan

ehdotus Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukseksi

ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista unionin säännöistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja direktiivin 2009/35/EY kumoamisesta

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

LIITE I

HAKEMUKSESSA TARKOITETUT TIEDOT

1) Hakijan, sekä tarvittaessa valmistajan, nimi tai toiminimi sekä koti- tai päätoimipaikka.

2) Lääkkeen nimi.

3) Kaikkien lääkkeen valmistusaineiden laatu ja määrä, mukaan lukien Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi), kun lääkkeellä on sellainen olemassa, tai kemiallinen nimi.

4) Ympäristöriskien arviointi 22 ja 23 artiklassa säädettyjen vaatimusten mukaisesti.

5) Muuntogeenisiä organismeja sisältävien tai niistä koostuvien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta ympäristöriskien arviointi, jossa yksilöidään ja luonnehditaan ihmisten terveydelle, eläimille ja ympäristölle aiheutuvat mahdolliset vaarat. Arviointi on suoritettava [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 8 artiklassa kuvattujen osioiden ja tämän direktiivin liitteen II vaatimusten mukaisesti noudattaen Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY[1] liitteessä II esitettyjä periaatteita ja ottaen huomioon lääkkeiden erityispiirteet.

6) Kuvaus valmistusmenetelmästä.

7) Käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittavaikutukset.

8) Annostus, lääkemuoto, antotapa ja -reitti sekä arvioitu säilyvyysaika.

9) Syyt, joiden perusteella on toteutettava varotoimia lääkkeen varastoinnin aikana, annettaessa sitä potilaalle ja hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot lääkkeen mahdollisesti aiheuttamista ympäristöriskeistä.

10) Kuvaus valmistajan käyttämistä tarkastusmenetelmistä.

11) Kirjallinen vahvistus siitä, että lääkkeen valmistaja on suorittanut tarkastuksia sen varmistamiseksi, että vaikuttavan aineen valmistaja noudattaa 160 artiklan mukaisia hyvän tuotantotavan periaatteita. Kirjallisessa vahvistuksessa on oltava viittaus tarkastuksen päivämäärään sekä lausunto, jonka mukaan tarkastuksen tulos vahvistaa valmistuksen olevan hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaista.

12) Tulokset

    a) farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) tutkimuksista,

    b) ei-kliinisistä (toksikologisista ja farmakologisista) tutkimuksista,

    c) kliinisistä lääketutkimuksista.

13) Tarvittaessa näyttö muista kliinisistä tietolähteistä (muista kuin interventiotutkimuksista, rekistereistä).

14) Hakijan lääketurvajärjestelmää koskeva yhteenveto, jossa annetaan seuraavat tiedot:

    a) osoitus siitä, että hakijalla on käytettävissään pätevyysvaatimukset täyttävä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö,

[1] Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/18/EY, annettu 12 päivänä maaliskuuta 2001, geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta – Komission julistus (EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1).

b) jäsenvaltiot, joissa pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö asuu ja toimii,

c) pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön yhteystiedot,

d) hakijan allekirjoittama lausunto siitä, että hakijalla on käytettävissään tarvittavat välineet VI luvussa lueteltujen tehtävien ja velvoitteiden täyttämiseksi,

e) viittaus paikkaan, jolla kyseistä lääkettä koskeva lääketurvajärjestelmän kantatiedosto sijaitsee.

15) Riskienhallintasuunnitelma, jossa kuvataan riskienhallintajärjestelmä, jonka hakija ottaa käyttöön kyseistä lääkettä varten, sekä sen tiivistelmä.

16) Lausunto siitä, että Euroopan unionin ulkopuolella suoritetut kliiniset lääketutkimukset vastaavat asetuksen (EU) N:o 536/2014 eettisiä vaatimuksia.

17) Valmisteyhteenveto 62 artiklan mukaisesti, vedokset lääkkeen ulkopakkauksesta, jossa on liitteessä IV säädetyt merkinnät, ja sisäpakkauksesta, jossa on 66 artiklassa säädetyt merkinnät, sekä 64 artiklan mukainen pakkausseloste.

18) Asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa lääkkeiden tuotantoon.

19) Jäljennös seuraavista:

a) toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa myönnetty myyntilupa asianomaisen lääkkeen saattamiseksi markkinoille, yhteenveto turvallisuustiedoista, mukaan lukien tiedot, joiden lähteenä ovat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, mikäli sellaisia on käytettävissä, ja epäiltyjä haittavaikutuksia koskevat raportit, sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin mukaisesti tehty myyntilupahakemus on käsiteltävänä;

b) hakijan 62 artiklan mukaisesti esittämä tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 43 artiklan mukaisesti hyväksymä valmisteyhteenveto sekä 64 artiklan mukaisesti esitetty tai jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten 76 artiklan nojalla hyväksymä pakkausseloste;

c) tiedot sekä unionissa että kolmansissa maissa tehdyistä myyntiluvan epäämispäätöksistä ja näiden päätösten perustelut.

20) Jäljennös [tarkistetun asetuksen (EY) N:o 726/2004] 63 artiklassa määritellystä lääkkeen määrittelystä harvinaislääkkeeksi sekä jäljennös asiaa koskevasta lääkeviraston lausunnosta.

21) Jos hakemus koskee mikrobilääkettä, hakemuksen on sisällettävä myös seuraavat tiedot:

a) mikrobilääkkeiden käytön hallintasuunnitelma, jossa esitetään erityisesti

i) tiedot lääkkeen käyttöön, määräämiseen ja antamiseen liittyvistä riskienhallintatoimenpiteistä, joilla rajoitetaan mikrobilääkeresistenssin kehittymistä;

ii) tavat, joilla myyntiluvan haltija aikoo seurata kyseisen mikrobilääkkeen resistenssiä ja raportoida siitä toimivaltaiselle viranomaiselle;

b) kuvaus 58 artiklassa esitetyistä erityisistä tietovaatimuksista,

c) tiedot pakkauskoosta, jonka on vastattava tavanomaista annostusta ja hoidon kestoa.

22) Jos hakemus koskee myyntilupaa radionuklidien generaattorin kaupan pitämiseksi, sen on 6 ja 9 artiklassa säädettyjen vaatimusten lisäksi sisällettävä myös

a) yleiskuvaus järjestelmästä sekä yksityiskohtainen kuvaus järjestelmän niistä osista, jotka voivat vaikuttaa tytärnuklidivalmisteen koostumukseen tai laatuun, ja

b) eluaatin tai sublimaatin laatua ja määrää koskevat tiedot.

23) Hyviä tuotantotapoja koskevat todistukset.

LIITE II

LÄÄKEVALMISTEIDEN TESTAUKSEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TOKSIKOLOGIS-FARMAKOLOGISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT

SISÄLLYSLUETTELO

Johdanto ja yleiset periaatteet

Osa I: Markkinoille saattamista koskevien lupa-asiakirjojen vakiovaatimukset

1. Moduuli 1: Hallinnolliset tiedot

1.1. Sisällysluettelo

1.2. Hakemuskaavake

1.3. Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.1. Valmisteyhteenveto

1.3.2. Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.3. Vedokset ja näytteet

1.3.4. Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot

1.4. Tiedot asiantuntijoista

1.5. Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset

1.6. Ympäristövaarojen arviointi

2. Moduuli 2: Tiivistelmät

2.1. Yleinen sisällysluettelo

2.2. Johdanto

2.3. Yleinen laatutiivistelmä

2.4. Ei-kliininen katsaus

2.5. Kliininen katsaus

2.6. Ei-kliininen tiivistelmä

2.7. Kliininen tiivistelmä

3. Moduuli 3: Kemikaaleja ja/tai biologisesti vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot

3.1. Esitysmuoto ja -tapa

3.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset

3.2.1. Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet

3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

3.2.1.2. Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali
3.2.1.6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi
3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys
3.2.2. Lopullinen lääkevalmiste
3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus
3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys
3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi
3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus
3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus
3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali
3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen
3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys
4. Moduuli 4: Ei-kliiniset tutkimusraportit
4.1. Esitysmuoto ja -tapa
4.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset
4.2.1. Farmakologia
4.2.2. Farmakokinetiikka
4.2.3. Toksikologia
5. Moduuli 5: Kliiniset tutkimusraportit
5.1. Esitysmuoto ja -tapa
5.2. Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset
5.2.1. Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit
5.2.2. Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit
5.2.3. Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
5.2.4. Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
5.2.5. Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit
5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit
5.2.5.2. Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit
5.2.6. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit
5.2.7. Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot

II osa: Erityiset myyntilupa-asiakirjat ja vaatimukset
1. Lääkkeen vakiintunut käyttö
2 Olennaisilta osiltaan samanlaiset lääkkeet

3. Erityistilanteissa vaadittavat lisätiedot
4. Samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet
5. Kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet
6. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa
7. Sekamuotoiset myyntilupahakemukset

III osa: Erityiset lääkevalmisteet
1. Biologiset lääkevalmisteet
1.1. Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet
1.2. Rokotteet
2. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet ja prekursorit
2.1. Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet
2.2. Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit
3. Homeopaattiset lääkevalmisteet
4. Rohdosvalmisteet
5. Harvinaislääkkeet

IV osa: Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet
1. Johdanto
2. Määritelmät
2.1. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet
2.2. Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet
3. Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset
3.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
3.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset
3.2.1. Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet
3.2.1.1. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen
3.2.1.2. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja
3.2.2. Erityisvaatimukset
3.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset
3.3.1. Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet
3.3.2. Erityisvaatimukset
3.3.2.1. Lähtöaineet
3.3.2.2. Valmistusprosessi

3.3.2.3. Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia

3.3.2.4. Apuaineet

3.3.2.5. Kehitystutkimukset

3.3.2.6. Referenssimateriaalit

3.4. Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.4.1. Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet

3.4.2. Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet

4. Moduulia 4 koskevat erityisvaatimukset

4.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

4.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

4.2.1. Farmakologia

4.2.2. Farmakokinetiikka

4.2.3. Toksikologia

4.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

4.3.1. Farmakologia

4.3.2. Farmakokinetiikka

4.3.3. Toksikologia

5. Moduulia 5 koskevat erityisvaatimukset

5.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.2.1. Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset

5.2.2. Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset

5.2.3. Turvallisuustutkimukset

5.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.3.1. Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon

5.3.2. Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä

5.3.3. Turvallisuustutkimukset

5.4. Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

5.4.1. Farmakokineettiset tutkimukset

5.4.2. Farmakodynaamiset tutkimukset

5.4.3. Turvallisuustutkimukset

Johdanto ja yleiset periaatteet

1) Myyntilupaan liitetyt 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä asetettujen vaatimusten mukaisesti ja niiden on oltava seuraavien komission julkaisemien ohjeiden mukaisia: The rules governing medicinal products in the European Community (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).

2) Tiedot ja asiakirjat on esitettävä viitenä moduulina: moduulissa 1 on Euroopan yhteisöä koskevia hallinnollisia tietoja, moduulissa 2 on laatua koskeva, ei-kliininen ja kliininen tiivistelmä, moduulissa 3 on kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja, moduulissa 4 on ei-kliiniset raportit, ja moduulissa 5 on kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit. Tässä esitystavassa käytetään kaikille ICH-alueille([2]) (Euroopan yhteisö, Yhdysvallat, Japani) yhteistä muotoa. Kyseisten viiden moduulin on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijoiden oppaan (Notice to Applicants) niteessä 2 B kuvattujen yksityiskohtien mukaiset.

3) Euroopan yhteisön CTD-esitysmuotoa käytetään kaiken tyyppisissä myyntilupahakemuksissa riippumatta sovellettavasta menettelystä (keskitetty, tunnustamismenettelyyn perustuva tai kansallinen menettely) ja siitä, onko kyseessä täydellinen vai lyhennetty hakemus. Samoin sitä sovelletaan kaiken tyyppisiin tuotteisiin, myös uusiin kemiallisiin yhdisteisiin (NCE), radiofarmaseuttisiin valmisteisiin, veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin, rokotteisiin, kasviperäisiin lääkevalmisteisiin jne.

4) Kootessaan asiakirjoja myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös lääkevalmistekomitean (CPMP) hyväksymät ja Euroopan lääkearviointiviraston (EMEA) julkaisemat tieteelliset ohjeet, jotka koskevat ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa, ja muut lääkkeitä koskevat yhteisön ohjeet, jotka komissio on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community eri osissa.

5) Asiakirja-aineiston laatua koskevassa osassa (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot) käytetään Euroopan farmakopean kaikkia monografioita (myös yleisiä) sekä yleisiä lukuja.

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

6) Tuotantoprosessin on oltava ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 91/356/ETY([3]) mukaisia ja niiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisia, jotka komission on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community osassa 4.

7) Kaikki tiedot, valmisteen kannalta sekä suotuisat että kielteiset, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä tutkimuksista tai tutkimuksista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty ja/tai terapeuttisia käyttötarkoituksia koskevista suoritetuista tutkimuksista, jotka eivät käy ilmi hakemuksesta.

8) Kaikkien Euroopan yhteisössä suoritettavien kliinisten lääketutkimusten on oltava hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY([4]) vaatimusten mukaisia. Jotta Euroopan yhteisön ulkopuolella suoritetut kliiniset tutkimukset, jotka liittyvät Euroopan yhteisössä käytettäväksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, voitaisiin ottaa huomioon lupahakemusta arvioitaessa, ne on hyvän kliinisen käytännön ja eettisten periaatteiden osalta suunniteltava, toteuttava ja raportoitava direktiivin 2001/20/EY säännöksiä vastaavien periaatteiden mukaisesti. Ne on suoritettava niiden eettisten periaatteiden mukaisesti, jotka käyvät ilmi esim. Helsingin julistuksesta.

9) Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 87/18/ETY([5]) ja hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta annetun neuvoston direktiivin 88/320/ETY([6]) mukaisesti.

10) Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY mukaisesti.

11) Etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kaikki muutokset asiakirjojen tietoihin on annettava toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimista koskevien komission asetusten (EY)

[3] EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.
[4] EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.
[5] EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.
[6] EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35.

N:o 1084/2003([7]) ja (EY) N:o 1085/2003([8]), sellaisena kuin ne ovat muutettuina, mukaisesti tai tarvittaessa kansallisten säännösten mukaisesti sekä komission julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community osan 9 vaatimusten mukaisesti.

Tämä liite on jaettu neljään eri osaan:

— Osassa I kuvataan vakiohakemuksen muoto, valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät, pakkausseloste ja pakkausta koskevat vaatimukset (moduulit 1-5).

— Osassa II selostetaan ”lupahakemusten erityiskäsittelyä” koskevat poikkeukset, joita ovat vakiintunut lääkinnällinen käyttö, olennaisilta osiltaan samanlaiset tuotteet, kiinteät yhdistelmälääkevalmisteet, samankaltaiset biologiset tuotteet, poikkeukselliset olosuhteet ja sekamuotoiset hakemukset (osittain kirjallisuudessa mainittu tutkimus ja osittain oma tutkimus).

— Osassa III käsitellään ”lupahakemuksille asetettuja erityisvaatimuksia” biologisten lääkevalmisteiden (veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja), radiofarmaseuttisten lääkkeiden, homeopaattisten lääkevalmisteiden, kasviperäisten lääkevalmisteiden ja harvinaislääkkeiden osalta.

— Osa IV käsittelee pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä ja koskee erityisvaatimuksia, jotka on asetettu geeniterapiassa käytettäville lääkkeille (joissa käytetään ihmisen autologista tai allogeenista järjestelmää tai ksenogeenista järjestelmää) ja sekä ihmisistä että eläimistä peräisin oleville soluterapiassa käytettäville lääkkeille ja ksenogeenisille siirrännäislääkkeille.

OSA I

MYYNTILUPA-ASIAKIRJOJEN VAKIOVAATIMUKSET

1. MODUULI 1: HALLINNOLLISET TIEDOT

1.1. Sisällys

Myyntilupahakemuksen moduuleista 1–5 on esitettävä kattava sisällysluettelo.

1.2. Hakemuskaavake

Hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä on ilmoitettava nimi, vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden nimi tai nimet, sekä lääkemuoto, antoreitti, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien päällys.

[7] Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.
[8] Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien nimet ja osoitteet ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvät paikat (mukaan luettuna lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on annettava tiedot hakemuksen tyypistä ja mahdollisesti toimitetuista näytteistä.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset valmistusluvasta sellaisena kuin se on määritelty 40 artiklassa, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset 11 artiklan mukaisista valmisteyhteenvedoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

Kuten hakemuskaavakkeessa mainitaan, hakijoiden on toimitettava mm. yksityiskohtaiset tiedot hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä, hakemuksen oikeusperusta, ehdotettu myyntiluvan haltija ja valmistaja(t), tiedot harvinaislääkkeen tilanteesta, tieteellisestä neuvonnasta ja pediatrinen kehitysohjelma.

1.3. Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

1.3.1. *Valmisteyhteenveto*

Hakijan on esitettävä 11 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

1.3.2. *Myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste*

Pakkauksen ja ulomman päällyksen sekä pakkausselosteen ehdotetut merkinnät on toimitettava. Niiden on oltava yhtenevät kaikkien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkintöjä (63 artikla) ja pakkausselostetta (59 artikla) koskevassa V osastossa lueteltujen pakollisten mainintojen kanssa.

1.3.3. *Vedokset ja näytteet*

Hakijan on toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai vedokset pakkauksista, etiketeistä ja pakkausselosteista.

1.3.4. *Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot*

Hakemuskaavakkeen hallinnollisiin tietoihin on tarvittaessa liitettävä jäljennökset kaikista valmisteyhteenvedoista 11 ja 21 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, ja luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

1.4. Tiedot asiantuntijoista

Direktiivin 12 artiklan 2 kohdan mukaan asiantuntijoiden on annettava yksityiskohtaiset lausunnot havainnoistaan, jotka koskevat myyntilupa-asiakirjoja ja tietoja ja erityisesti moduuleja 3, 4 ja 5 (kemiallisesta, farmaseuttisesta, biologisesta, ei-kliinisestä ja kliinisestä asiakirja-aineistosta). Asiantuntijoiden edellytetään tarkastelevan ratkaisevia seikkoja, jotka liittyvät lääkkeen laatuun ja eläimiin ja ihmisiin kohdistuneisiin tutkimuksiin, sekä tuovan esille kaikki arvioinnin kannalta olennaiset tiedot.

Nämä vaatimukset täytetään toimittamalla yleinen laatutiivistelmä, ei-kliininen katsaus (eläimillä suoritettuja tutkimuksia koskevat tiedot) ja kliininen katsaus, jotka sijoitetaan myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston moduuliin 2. Moduulissa 1 on esitettävä asiantuntijoiden allekirjoittama lausunto sekä lyhyt selostus heidän koulutuksestaan ja ammatillisesta kokemuksestaan. Asiantuntijoilla on oltava soveltuva tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

1.5. Erilaisia hakemustyyppejä koskevat erityisvaatimukset

Erilaisia hakemustyyppejä koskevia erityisvaatimuksia käsitellään tämän liitteen osassa II.

1.6. Ympäristövaarojen arviointi

Myyntilupahakemusten on tarvittaessa sisällettävä ympäristövaarojen arviointi, jossa arvioidaan lääkkeen käytöstä ja/tai hävittämisestä ympäristölle mahdollisesti koituvat vaarat ja tehdään ehdotuksia asianmukaisiksi merkintöjä koskeviksi säännöksiksi. Arvioinnissa on tarkasteltava ympäristövaaroja, jotka liittyvät geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY([9]) 2 artiklassa tarkoitettuja geneettisesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien lääkkeiden levittämiseen.

Ympäristövaaroja koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteenä.

Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti, ja kaikki komission kyseisen direktiivin täytäntöönpanon yhteydessä julkaisemat ohjeet on otettava huomioon.

Tiedot on esitettävä seuraavasti:

[9] EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1.

— johdanto

— jäljennös kaikista kirjallisista luvista, jotka koskevat geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellista levittämistä ympäristöön tutkimus- ja kehitystarkoituksessa direktiivin 2001/18/EY B osan mukaisesti

— direktiivin 2001/18/EY liitteissä II-IV vaaditut tiedot, geneettisesti muunnetun organismin havaitsemis- ja yksilöintimenetelmät sekä yksilöllinen koodi mukaan luettuina, ja kaikki ympäristövaarojen arvioinnin kannalta merkittävät lisätiedot geneettisesti muunnetusta organismista tai valmisteesta

— ympäristövaarojen arviointia (ERA) käsittelevä raportti, joka on laadittu direktiivin 2001/18/EY liitteissä III ja IV olevien tietojen perusteella ja direktiivin 2001/18/EY liitteen II mukaisesti

— johtopäätös, jossa otetaan huomioon edellä olevat tiedot ja ympäristövaarojen arviointi ja jossa ehdotetaan soveltuvaa riskinhallintastrategiaa ja joka sisältää kyseisen geneettisesti muunnetun organismin ja kyseisen valmisteen kannalta merkittävän suunnitelman myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta sekä eritystiedot, jotka on mainittava valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä ja pakkausselosteessa

— väestölle tiedottamista koskevat aiheelliset toimenpiteet.

Mukana on oltava laatijan päivätty allekirjoitus, tiedot laatijan koulutuksesta ja ammattikokemuksesta sekä lausunto laatijan suhteesta hakijaan.

2. MODUULI 2: TIIVISTELMÄT

Tämän moduulin on tarkoitus sisältää tiivistelmät myyntilupaa koskevan asiakirja-aineiston moduuleissa 3, 4 ja 5 esitetyistä kemiallisista, farmaseuttisista ja biologisista tiedoista, ei-kliinisistä tiedoista ja kliinisistä tiedoista sekä direktiivin 12 artiklassa kuvatut raportit/katsaukset.

Kriittiset kohdat on käsiteltävä ja analysoitava. Tietoja koskevat tiivistelmät, myös taulukkomuotoiset, on toimitettava. Raporttien on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin, jotka on esitetty moduulissa 3 (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset asiakirjat), moduulissa 4 (ei-kliiniset asiakirjat) ja moduulissa 5 (kliiniset asiakirjat).

Moduulin 2 sisältämien tietojen on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijan oppaan niteessä 2 kuvattujen

yksityiskohtien mukaiset. Katsausten ja tiivistelmien on oltava seuraavien perusperiaatteiden ja -vaatimusten mukaisia:

2.1. Yleinen sisällysluettelo

Moduulin 2 on sisällettävä luettelo moduuleissa 2-5 esitetyistä tieteellisistä asiakirjoista.

2.2. Johdanto

Farmakologista luokkaa, vaikutustapaa ja sen lääkkeen ehdotettua kliinistä käyttöä, jolle markkinoille saattamista koskevaa lupaa haetaan, koskevat tiedot on toimitettava.

2.3. Yleinen laatutiivistelmä

Yleiseen laatutiivistelmään on sisällytettävä kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja koskeva katsaus.

Tärkeimpiä kriittisiä parametrejä ja laatunäkökohtiin liittyviä seikkoja ja perusteita on painotettava tapauksissa, joissa sovellettavia ohjeita ei ole noudatettu. Tämän asiakirja on esitettävä moduulissa 3 lueteltujen asiaa koskevien tietojen muotoa ja järjestystä.

2.4. Ei-kliininen katsaus

Integroitu ja kriittinen arvio lääkkeen ei-kliinisestä arvioinnista eläimillä/in vitro on esitettävä. Mukaan on liitettävä analyysimenetelmistä ja sovellettavista suuntaviivoista poikkeamista koskeva kuvaus ja perustelut.

Muiden kuin biologisten lääkevalmisteiden osalta mukaan on liitettävä arvio epäpuhtauksista ja hajoamistuotteista sekä niiden mahdolliset farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset. Ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen yhdisteiden ja markkinoille saatettavan tuotteen kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta on arvioitava ei-kliinisissä tutkimuksissa, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoitavassa lääkkeessä käytettyjen aineiden vertailukelpoisuutta.

Kaikista uusista apuaineista on suoritettava erityinen turvallisuusarvio.

Lääkkeen ominaisuudet, sellaisina kuin ne on ei-kliinisissä tutkimuksissa osoitettu, on määriteltävä, ja tulosten vaikutuksia lääkkeen turvallisuuteen aiotussa kliinisessä käytössä ihmisillä on käsiteltävä.

2.5. Kliininen katsaus

Kliinisen katsauksen on tarkoitus tarjota kliinisen yhteenvedon ja moduulin 5 sisältämän kliinisen tiedon kriittinen analyysi. Lääkkeen kliinisen kehittämisen toimintatapa, mukaan luettuna kriittinen tutkimussuunnitelma, tutkimuksia koskevat päätökset ja tutkimusten tuloksellisuus on esitettävä.

Lyhyt katsaus kliinisiin tuloksiin, mukaan luettuna merkittävät rajoitukset, sekä kliinisten tutkimusten päätelmiin perustuvien etujen ja vaarojen arviointi on toimitettava. On toimitettava tulkinta siitä, miten tehoa ja turvallisuutta koskevan testauksen tulokset tukevat ehdotettua annostelua ja hoitoaiheiden valintaa, sekä arvio siitä, miten valmisteyhteenvedolla ja muilla menettelyillä optimoidaan edut ja hallitaan vaarat.

Kehittämisen aikana ilmenneet tehoon tai turvallisuuteen liittyvät seikat ja ratkaisemattomat kysymykset on selitettävä.

2.6. Ei-kliininen tiivistelmä

Eläimillä/in vitro suoritettuja farmakologisia, farmakokineettisiä ja toksikologisia tutkimuksia koskevat tiedot on toimitettava teksti- ja taulukkomuotoisina tiivistelminä, joissa esitysjärjestyksen on oltava seuraava:

— Johdanto

— Farmakologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Farmakokineettinen taulukkomuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen tekstimuotoinen tiivistelmä

— Toksikologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä.

2.7. Kliininen tiivistelmä

Moduulin 5 sisältävän, lääkettä koskevan kliinisen tiedon yksityiskohtainen tiivistelmä on toimitettava. Tiivistelmän on sisällettävä tulokset kaikista biofarmaseuttisista tutkimuksista, kliinisen farmakologian tutkimuksista sekä kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevista tutkimuksista. Kuvaus yksittäisistä tutkimuksista on toimitettava.

Kliinisten tietojen tiivistelmä on esitettävä seuraavassa järjestyksessä:

— Tiivistelmä biofarmaseuttisista näkökohdista ja niihin liittyvistä analyysimenetelmistä

— Tiivistelmä kliinisen farmakologian tutkimuksista

— Tiivistelmä kliinisestä tehosta

— Tiivistelmä kliinisestä turvallisuudesta

— Yksittäisten tutkimusten kuvaus.

3. MODUULI 3: KEMIKAALEJA JA/TAI BIOLOGISESTI VAIKUTTAVIA AINEITA SISÄLTÄVIEN LÄÄKKEIDEN KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TIEDOT

3.1. Esitysmuoto ja -tapa

Moduulin 3 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tiedot

— *Vaikuttava aine*

Yleiset tiedot

— Nimikkeistö

— Rakenne

— Yleiset ominaisuudet

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Aineiden tarkastus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

— Valmistusprosessin kehittäminen

Ominaispiirteinen kuvaus

— Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen

— Epäpuhtaudet

Vaikuttavan aineen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Vaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva tiivistelmä ja päätelmät

— Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Lopullinen lääkevalmiste*

Lääkkeen kuvaus ja koostumus

Farmaseuttinen kehitys

— Lääkkeen ainesosat

— Vaikuttava aine

— Apuaineet

— Lääkevalmiste

— Formulaation kehitys

— Yliannostukset

— Fysikaalis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet

— Valmistusprosessin kehittäminen

— Säilytysastian sulkemismekanismi

— Mikrobiologiset ominaisuudet

— Yhteensopivuus

Valmistus

— Valmistaja(t)

— Erän koostumus

— Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus

— Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus

— Prosessin validointi ja/tai arviointi

Apuaineiden tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Vaatimusten perustelut

— Ihmisistä tai eläimistä peräisin olevat apuaineet

— Uudet apuaineet

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

— Vaatimukset

— Analyysimenetelmät

— Analyysimenetelmien validointi

— Eräanalyysit

— Epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus

— Laatuvaatimusten perustelut

Referenssistandardit tai -materiaali

Säilytysastian sulkemismekanismi

Säilyvyys

— Säilyvyyttä koskeva yhteenveto ja päätelmät

— Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toimitettavat säilyvyystutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan

— Säilyvyyttä koskevat tiedot

— *Liitteet*

— Tilat ja laitteet (ainoastaan biologiset lääkevalmisteet)

— Vieraiden aineiden turvallisuuden arviointi

— Apuaineet

— *Euroopan yhteisön lisätiedot*

— Lääkettä koskeva prosessin validointijärjestelmä

— Lääkinnällinen laite

— Soveltuvuutta osoittava todistus/todistukset

— Lääkkeet, joiden valmistusprosessi sisältää tai siinä käytetään eläimistä ja/tai ihmisistä peräisin olevia aineita (enkefalopatiamenettely)

— Kirjallisuusviitteet.

3.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

1) Toimitettavien kemiallisten, farmaseuttisten ja biologisten tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen/aineiden ja lopullisen lääkevalmisteen osalta kaikki merkittävät tiedot seuraavista: kehittäminen,

valmistusprosessi, ominaispiirteet ja ominaisuudet, laadunvarmistustoimet ja -vaatimukset, säilyvyys sekä kuvaus valmiin lääkkeen koostumuksesta ja pakkauksesta.

2) On toimitettava kaksi tietopakettia, joista toinen käsittelee vaikuttavaa ainetta/aineita ja toinen lopullista lääkettä.

3) Tässä moduulissa on lisäksi annettava yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden ja apuaineiden valmistuksessa käytetyistä lähtö- ja raaka-aineista ja lopullisen lääkevalmisteen koostumukseen sisällytetyistä apuaineista.

4) Kaikki vaikuttavan aineen ja lopullisen lääkevalmisteen valmistuksessa ja tarkastuksessa käytetyt menettelyt ja menetelmät ja kuvattava niin tarkasti, että ne voidaan toistaa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikkien testimenetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja. Validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava. Jos testimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

5) Euroopan farmakopean monografioita tai jäsenvaltion farmakopeaa sovelletaan kaikkiin siinä mainittuihin aineisiin, valmisteisiin ja lääkemuotoihin. Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

   Kuitenkin jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean materiaali on valmisteltu menetelmällä, jonka vuoksi farmakopean monografiaan jää valvomattomia epäpuhtauksia, nämä epäpuhtaudet ja niiden suurimmat sallitut määrät on ilmoitettava ja annettava selvitys soveltuvasta testimenetelmästä. Jos Euroopan farmakopean tai kansallisen farmakopean monografian vaatimukset voivat olla aineen laadun takaamiseksi riittämättömiä, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan haltijalta asianmukaisempia vaatimuksia. Toimivaltaiset viranomaiset ilmoittavat asiasta viranomaisille, jotka vastaavat kyseisestä farmakopeasta. Myyntiluvan haltijan on annettava farmakopeasta vastaaville viranomaisille yksityiskohtaiset tiedot väitetyistä puutteista ja sovellettavista täydentävistä vaatimuksista.

   Jos analyysimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

6) Jos lähtö- ja raaka-aineita, vaikuttavaa ainetta/aineita tai apuainetta/-aineita ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus

yhteisön ulkopuolisen maan farmakopeaan voidaan sallia. Tässä tapauksessa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

7) Jos vaikuttava aine ja/tai raaka- ja lähtöaine tai apuaine on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, ja jos sen myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, se on esitettävä tämän moduulin asiaankuuluvassa kohdassa. Todistuksen Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta katsotaan korvaavan tässä moduulissa kuvattujen asiaa koskevien kohtien sisältämät tiedot. Valmistajan on annettava kirjallinen vakuutus hakijalle siitä, että valmistusmenetelmää ei ole muutettu sen jälkeen, kun European Directorate for the Quality of Medicines on myöntänyt soveltuvuutta osoittavan todistuksen.

8) Selvästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa

   i) yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusmenetelmästä,

   ii) tiedot laadunvarmistuksesta valmistuksen aikana ja

   iii) prosessin validoinnista

   erillisenä asiakirjana suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen päätiedot sisältävänä asiakirjana (Active Substance Master File).

   Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita voidakseen ottaa lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille; nämä asiakirjat ja tiedot on annettava myös hakijalle, jos ne koskevat päätiedot sisältävän asiakirjan avointa osaa.

9) Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden (märehtijöistä peräisin olevien aineiden) siirtymisen estämiseksi: hakijan on valmistusprosessin jokaisessa vaiheessa osoitettava, että aineet ovat komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia. Kyseisten ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa

toimittamalla joko mieluiten todistus Euroopan farmakopean vastaavan monografian olemassaolosta, jonka myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

10) Vieraiden aineiden osalta on toimitettava tiedot, joissa arvioidaan vieraiden aineiden aiheuttaman mahdollisen adventiivisen virus- tai muun tartunnan vaaroja, siten kuin Euroopan farmakopean asiaankuuluvan yleismonografian ja yleisen luvun asiaa koskevissa ohjeissa vahvistetaan.

11) Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää lääkkeen valmistusprosessin tai tarkastustoimien jossakin vaiheessa, on kuvattava riittävän tarkasti.

12) Mikäli tuote kuuluu tämän direktiivin soveltamisalaan Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2017/745([10]), 1 artiklan 8 kohdan tai 1 artiklan 9 kohdan toisen alakohdan mukaisesti, markkinoille saattamista koskeviin lupa-asiakirjoihin on sisällyttävä laitteesta koostuvan osan vaatimustenmukaisuuden arvioinnista kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettuihin sovellettaviin turvallisuus- ja suorituskykyvaatimuksiin nähden saadut tulokset – silloin kun ne ovat saatavilla –, jotka sisältyvät valmistajan EU-vaatimustenmukaisuusvakuutukseen tai asianomaiseen ilmoitetun laitoksen antamaan todistukseen, jonka perusteella valmistaja saa kiinnittää lääkinnälliseen laitteeseen CE-merkinnän.

Jos asiakirjoihin ei sisälly ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettuja vaatimustenmukaisuuden arvioinnin tuloksia ja mikäli kyseisen erikseen käytetyn laitteen vaatimustenmukaisuuden arviointi edellyttää ilmoitetun laitoksen osallistumista asetuksen (EU) 2017/745 mukaisesti, viranomaisen on vaadittava hakijaa toimittamaan kyseisen asetuksen mukaisesti asianomaisen laitetyypin osalta nimetyn ilmoitetun laitoksen antama lausunto siitä, onko laitteesta koostuva osa siihen sovellettavien kyseisen asetuksen liitteessä I vahvistettujen yleisten turvallisuus- ja suorituskykyvaatimusten mukainen.

3.2.1 *Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet*

3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

[10] Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/745, annettu 5 päivänä huhtikuuta 2017, lääkinnällisistä laitteista, direktiivin 2001/83/EY, asetuksen (EY) N:o 178/2002 ja asetuksen (EY) N:o 1223/2009 muuttamisesta sekä neuvoston direktiivien 90/385/ETY ja 93/42/ETY kumoamisesta (EUVL L 117, 5.5.2017, s. 1).

a) On toimitettava tiedot aktiivisen aineen nimikkeistöstä, mukaan luettuna suositeltu yleinen kansainvälinen nimi (INN), soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean mukainen nimi, kemiallinen nimi/nimet.

On ilmoitettava rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa. Bioteknologisten lääkkeiden osalta on tarvittaessa ilmoitettava likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyylimassa.

Aktiivisen aineen fysikaalis-kemialliset ja muut merkittävät ominaisuudet on ilmoitettava, biologisten lääkevalmisteiden osalta myös biologinen aktiivisuus.

b) Tässä liitteessä lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia aineita, joista vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia biologista alkuperää olevia aineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä elimiä ja kudoksia, ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai nesteitä (mukaan luettuna veri ja plasma) sekä bioteknologisia solurakenteita (soluviljelyalustat, riippumatta siitä, ovatko ne yhdistelmiä vai eivät, mukaan luettuna alkusolut).

Biologinen lääke on valmiste, jonka vaikuttava aine on biologinen aine. Biologinen aine on aine, joka tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja josta on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa aineen kuvaamiseksi ja laadun määrittämiseksi. Biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty 1 artiklan 4 ja 10 kohdassa; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevan A osan soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty tämän liitteen IV osassa.

Kaikki muut aineet, joita käytetään aktiivisen aineen/aineiden valmistamisessa tai uuttamisessa, mutta joista kyseinen vaikuttava aine ei ole suoraan peräisin, kuten reagentit, viljelyalustat, fetaalivasikanseerumi, lisäaineet ja kromatografiassa käytetyt puskuriliuokset jne. ovat raaka-aineita.

3.2.1.2. V a i k u t t a v a n a i n e e n / a i n e i d e n v a l m i s t u s p r o s e s s i

a) Vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaamiseksi riittävällä tavalla on toimitettava viraston julkaisemissa ohjeissa vahvistetut asianmukaiset tiedot.

b) Kaikki vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kutakin ainetta käytetään prosessissa. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Raaka-aineet on luetteloitava, ja niiden laatu ja tarkastukset on myös osoitettava asiakirjoin.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

c) Biologisten lääkevalmisteiden osalta on noudatettava seuraavia lisävaatimuksia.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi toteutettavien erityistoimenpiteiden osalta hakijan on osoitettava, että vaikuttava aine on komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja muut biologista alkuperää olevat aineet, ja jos mahdollista, aineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Aina kun se on mahdollista, on rokotteiden valmistuksen perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on

osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien säilyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös valmistusvaiheessa.

Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvattava ja osoitettava asiakirjalla tämän liitteen osassa III vahvistettujen säännösten mukaisesti.

Valmistusresurssit ja -välineet on kuvattava.

d) Jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritetut testit ja hyväksymiskriteerit, välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset on toimitettava tarvittaessa.

e) Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava virusturvallisuuden arviointia koskevassa kohdassa.

f) Vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kehittämisen aikana ja/tai valmistukseen valmistuspaikalla tehtyjen merkittävien muutosten kuvaus ja perustelut on toimitettava.

3.2.1.3. Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Vaikuttavan aineen/aineiden rakennetta ja muita ominaisuuksia koskevat tiedot on toimitettava.

Vaikuttavan aineen/aineiden rakenteen vahvistus, joka perustuu mihin tahansa fysikaalis-kemialliseen ja/tai immunokemialliseen ja/tai biologiseen menetelmään, sekä tiedot epäpuhtauksista on toimitettava.

3.2.1.4. Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus

Yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden rutiinitarkastuksissa sovellettavista vaatimuksista, perustelut vaatimusten valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

Kehittämisen aikana valmistetuille yksittäisille erille suoritettujen tarkastusten tulokset on esitettävä.

3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

Vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti. Euroopan farmakopean mukaisia kemiaan ja biologiaan liittyviä referenssimateriaaleja on käytettävä tarvittaessa.

3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava.

3.2.1.7. Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa.

c) Luvan antamisen jälkeisen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

3.2.2 *Lopullinen lääkevalmiste*

3.2.2.1 Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

Kuvaus lopullisesta lääkkeestä ja sen koostumuksesta on toimitettava. Tietojen on sisällettävä kuvaus lääkemuodosta ja koostumuksesta sekä kaikista lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä aineista, niiden määrä yksikköä kohti ja seuraavien aineiden sisältämien aineosien toiminto:

— vaikuttava aine/aineet

— apuaineen ainesosa(t), niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan luettuna väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet jne.

— nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineet (kovat kapselit, pehmeät kapselit, rektaalikapselit, päällystetyt tabletit, kalvopäällysteiset tabletit jne.)

— Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot säilytysastian tyypistä, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan ja jotka toimitetaan lääkkeen mukana.

Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä ’tavanomaisella terminologialla’ tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

— Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan

— muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai sen puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla,

— väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY([11]) ja/tai elintarvikkeissa käytettäväksi tarkoitetuista väriaineista 30 päivänä kesäkuuta 1994 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 94/36/EY([12]) niille osoitettua E-tunnusta.

Lopullisten lääkkeiden sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden ”määrällisen koostumuksen” antamiseksi on välttämätöntä asianomaisen lääkemuodon mukaan määritellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden

[11] EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.
[12] EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13.

jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joiden molekyylirakennetta ei voida määrittää. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

3.2.2.2. F a r m a s e u t t i n e n k e h i t y s

Tässä kohdassa käsitellään tietoja, jotka koskevat kehittämistutkimuksia, jotka on suoritettu sen varmistamiseksi, että annostelumuoto, formulaatio, valmistusprosessi, säilytysastian sulkemismekanismi, mikrobiologiset ominaisuudet ja käyttöohjeet soveltuvat myyntilupaa koskevissa hakemusasiakirjoissa määriteltyyn aiottuun käyttötarkoitukseen.

Tässä kohdassa kuvatut tutkimukset ovat erillään vaatimusten mukaisesti suoritetuista rutiinitarkastuksista. Formulaation ja prosessin ominaisuuksien kriittiset muuttujat, jotka voivat vaikuttaa erän toistettavuuteen, lääkkeen tehoon ja lääkkeen laatuun, on nimettävä ja kuvattava. Hakemusta tukeviin mahdollisesti tarvittaviin lisätietoihin on viitattava myyntilupaa koskevien hakemusasiakirjojen moduulin 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja moduulin 5 (Kliiniset tutkimusraportit) asiaa koskevissa tiedoissa.

a) Vaikuttavan aineen yhteensopivuus apuaineiden kanssa sekä tärkeimmät vaikuttavan aineen fysiologis-kemialliset ominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen toimintaan tai erilaisten vaikuttavien aineiden yhteensopivuuteen yhdistelmätuotteen ollessa kyseessä, on osoitettava asiakirjalla.

b) Apuaineiden valinta, erityisesti suhteessa toimintoihin ja konsentraatioon, on osoitettava asiakirjalla.

c) Lopputuotteen kehittämisestä on toimitettava kuvaus, jossa otetaan huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö.

d) Yliannostukset formulaatiossa/formulaatioissa on perusteltava.

e) Fysikaalis-kemiallisten ja biologisten ominaisuuksien osalta on käsiteltävä ja osoitettava asiakirjoin kaikki tekijät, jotka ovat merkittäviä lopputuotteen toiminnan kannalta.

f) Valmistusprosessin valinta ja optimointi sekä erot kriittisten kliinisten erien tuottamisessa käytetyn valmistusprosessin/prosessien ja ehdotetun lopullisen lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyn prosessin välillä on selostettava.

g) Lopputuotteen säilytyksessä, lähettämisessä ja käytössä käytetyn säilytysastian ja sulkemismekanismin soveltuvuus on osoitettava asiakirjalla. Saattaa olla tarpeen käsitellä lääkevalmisteen ja säilytysastian mahdollisia vaikutuksia toisiinsa.

h) Ei-steriilien ja steriilien tuotteiden annostelumuodon mikrobiologisten ominaisuuksien on oltava Euroopan farmakopean mukaiset, ja ne on osoitettava asiakirjoin Euroopan farmakopeassa kuvatulla tavalla.

i) Jotta merkintää koskevat tiedot olisivat asianmukaisia ja hakemusta tukevia, lopputuotteen yhteensopivuus rekonstituutioliuosten tai annostelulaitteiden kanssa on osoitettava asiakirjalla.

3.2.2.3. L o p u l l i s e n l ä ä k e v a l m i s t e e n v a l m i s t u s p r o s e s s i

a) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

— maininnat valmistuksen eri vaiheista, myös valmistusprosessin valvonnasta ja sitä vastaavista hyväksymiskriteereistä, niin että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon valmistuksessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa

— keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi

— kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta

— steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisista menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista

— yksityiskohtainen eräkaava.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

b) Tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen, on toimitettava.

Nämä tarkastukset ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysimenetelmän käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuusmäärityksiä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Sama pätee tilanteessa, jossa lopputuotteen laadunvarmistus riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisilta osiltaan määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

c) Valmistusprosessissa käytettyjen kriittisten vaiheiden tai kriittisten määritelmien validointitutkimusten kuvaus, dokumentointi ja tulokset on toimitettava.

3.2.2.4. A p u a i n e i d e n t a r k a s t u s

a) Kaikki apuaineen/apuaineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava, missä kutakin ainetta prosessissa käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivien 78/25/ETY ja/tai 94/36/EY vaatimukset. Lisäksi väriaineiden on täytettävä direktiivissä 95/45/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, vahvistetut puhtauskriteerit.

b) Kunkin apuaineen osalta on selostettava yksityiskohtaisesti vaatimukset ja niiden perustelut. Analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava asiamukaisesti.

c) Erityistä huomiota on kiinnitettävä ihmisistä tai eläimistä peräisin oleviin apuaineisiin.

Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi: hakijan on osoitettava myös apuaineiden osalta, että lääke on valmistettu komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisesti.

Edellä mainittujen ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten TSE-todistus spongiformisia enkefalopatioita koskevan Euroopan farmakopean monografian soveltuvuudesta tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

d) Uudet apuaineet:

Niiden apuaineiden osalta, joita käytetään ensimmäistä kertaa lääkkeessä tai uudessa annostelureitissä, on ilmoitettava valmistusta, ominaispiirteitä ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset turvallisuutta koskeviin, tueksi esitettyihin sekä ei-kliinisiin että kliinisiin tietoihin aiemmin kuvatun vaikuttavaa ainetta koskevan esitysmuodon mukaisesti.

Yksityiskohtaiset kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot sisältävä asiakirja on esitettävä. Tietojen on oltava samassa järjestyksessä kuin moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevassa kohdassa.

Uusia apuaineita koskevat tiedot voidaan esittää erillisenä asiakirjana, jossa noudatetaan edellisissä kohdissa kuvattua esitysmuotoa. Jos hakija ei ole uuden apuaineen valmistaja, mainittu erillinen asiakirja on luovutettava hakijalle, jotta tämä voi toimittaa sen toimivaltaiselle viranomaiselle.

Lisätietoja uuden apuaineen toksisuustutkimuksista on annettava asiakirja-aineiston moduulissa 4.

Kliiniset tutkimukset on sisällytettävä moduuliin 5.

3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastusta varten lääkevalmisteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää ±5 %:a valmistushetkellä.

Yksityiskohtaiset tiedot vaatimuksista (vapauttaminen ja kelpoisuusaika), perustelut niiden valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali

Lopullisen lääkevalmisteen testauksessa käytetyt vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti, jollei sitä ole tehty aiemmin vaikuttavaa ainetta koskevassa kohdassa.

3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä pakkausmateriaalista ja niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava. Vaatimusten on sisällettävä kuvaus ja tunnistus. Muut menetelmät (ei-farmakopea) on tarvittaessa sisällytettävä (validointeineen).

Ei-toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista toimitetaan vain lyhyt kuvaus. Toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista on annettava lisätiedot.

3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.

b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa; rokotteiden tapauksessa on annettava aiheelliset kumulatiivista säilyvyyttä koskevat tiedot.

c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

4. MODUULI 4: EI-KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

4.1. **Esitysmuoto ja -tapa**

Moduulin 4 yleinen rakenne on seuraava:

— Sisällysluettelo

— Tutkimusraportit

— *Farmakologia*

- — primaarinen farmakodynamiikka
- — sekundaarinen farmakodynamiikka
- — turvallisuuskysymyksiä koskeva farmakologia
- — farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

— *Farmakokinetiikka*

- — analyysimenetelmät ja validointiraportit
- — imeytyminen
- — jakautuminen
- — metaboloituminen
- — erittyminen
- — farmakokineettiset yhteisvaikutukset (ei-kliiniset)
- — muut farmakokineettiset tutkimukset

— *Toksikologia*

- — kerta-annoksen toksisuus
- — toistetun annoksen toksisuus
- — genotoksisuus
  - — In vitro
  - — in vivo (mukaan lukien hakemusta tukeva toksiko-kineettinen arviointi)
- — karsinogeenisuus
- — pitkäkestoiset tutkimukset
- — lyhytkestoiset ja keskimittaiset tutkimukset
- — muut tutkimukset
- — lisääntymis- ja kehitystoksisuus
- — hedelmällisyys ja alkion alkuvaiheen kehitys
- — alkion ja sikiön kehitys
- — peri- ja postnataalikehitys
- — tutkimukset, joissa jälkeläisille (nuorille eläimille) annetaan annos ja/tai niitä arvioidaan edelleen
- — paikallinen siedettävyys

— *muut toksisuustutkimukset*

- — antigeenisyys
- — immuno-toksisuus
- — mekaaniset tutkimukset
- — riippuvuus
- — metaboliitit
- — epäpuhtaudet

— muut

— Kirjallisuusviitteet

4.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

1) Farmakologisten ja toksikologisten kokeiden on osoitettava:

a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisillä; ne on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan

b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisissä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä ja mahdollisista toksikologisista piirteistä.

2) Biologisten lääkevalmisteiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän moduulin vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aiheiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,

lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta/aineita epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

3) Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.

4) Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

4.2.1. *Farmakologia*

Farmakologinen tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

— Ensinnäkin ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvät toimet on tutkittava ja kuvattava riittävästi. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä tunnustettuja ja validoituja määrityksiä sekä in vivo että in vitro. Uudet kokeelliset tekniikat on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne voidaan toistaa. Tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia tai aikavaikutuskuvaajia. Jos mahdollista, vertailut on suoritettava sellaista ainetta tai sellaisia aineita koskeviin tietoihin, joilla on sama terapeuttinen vaikutus.

— Toiseksi hakijan on tutkittava aineen mahdolliset epätoivotut farmakodynaamiset vaikutukset fysiologisiin toimintoihin. Nämä tutkimukset on suoritettava sellaisilla altistuspitoisuuksilla, jotka vastaavat oletettua terapeuttista pitoisuusaluetta, tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla. Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kaikki epäillyt vaikutusten muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, on tutkittava.

Lääkkeen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen osalta vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai terapeuttiseen vaikutukseen. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän terapeuttisessa käytössä suositeltavaksi. Toisessa tapauksessa, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksen on määritettävä voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

4.2.2. *Farmakokinetiikka*

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista organismissa, ja se kattaa näiden aineiden imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan (biotransformaation) ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa pääasiassa fysikaalisin, kemiallisin tai mahdollisesti biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakautumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä ihmisille tarkoitetun annostelun määrittämiseksi sekä kemoterapeuttisten aineiden (esim. antibiootit) ja sellaisten aineiden osalta, joiden käyttö riippuu niiden muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot).

In vitro -tutkimusten suorittamisen etuna on ihmisperäisen materiaalin käyttäminen ja sen vertaaminen eläinperäiseen materiaaliin (esim. proteiinin sitoutuminen, aineenvaihdunta, lääkeaineiden yhteisvaikutus).

Kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen. Kun on kyse tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden uusista yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

Farmakokineettinen ohjelma on suunniteltava siten, että eläinten ja ihmisten välillä voidaan tehdä vertailuja ja johtaa tietoja.

4.2.3. *Toksikologia*

a) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuuskokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat itse tuotteessa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimus on suoritettava viraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

b) Toistetun annoksen toksisuus

Toistetun annostelun toksisuustutkimuksen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen/aineiden yhdistelmän toistettu annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annosteluun.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto

riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on kuvata mahdolliset haitalliset vaikutukset, joihin pitäisi kiinnittää huomiota kliinisissä tutkimuksissa. Kesto määritellään viraston julkaisemissa asiaa koskevissa ohjeissa.

c) Genotoksisuus

Mutageenisen ja klastogeenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöainekseen. Mutageeniset aineet voivat olla terveysvaara, sillä altistus mutageeneille tuo mukanaan sukusolujen mutaatioiden aiheutumisen vaaran, johon liittyy perittyjen sairauksien mahdollisuus, sekä vaaran somaattisista mutaatioista, myös syöpään johtavista. Nämä tutkimukset ovat pakollisia kaikille uusille aineille.

d) Karsinogeenisyys

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. Nämä tutkimukset on suoritettava kaikille lääkkeille, joiden kliinisen käytön odotetaan jatkuvan huomattavan pitkän kauden potilaan elämästä joko jatkuvasti tai ajoittain toistuvasti.

2. Näitä tutkimuksia suositellaan suoritettaviksi joillekin lääkkeille, jos niillä pelätään olevan karsinogeenistä potentiaalia, esim. tuote kuuluu samaan luokkaan tai sen rakenne on sama tai jos toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa on saatu aiheesta näyttöä.

3. Selvästi genotoksisia yhdisteitä koskevia tutkimuksia ei tarvita, sillä niiden katsotaan olevan toisissa lajeissa syöpää aiheuttavia aineita, jotka ovat vaaraksi ihmisille. Jos tällaista lääkettä aiotaan antaa jatkuvasti ihmisille, krooninen tutkimus saattaa olla tarpeen aikaisessa vaiheessa ilmenevien tuumorigeenisten vaikutusten havaitsemiseksi.

e) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- tai naaraspuolisten lisääntymistoimintojen mahdollinen huonontuminen ja haitalliset vaikutukset jälkeläisiin on tutkittava asianmukaisilla kokeilla.

Nämä kokeet käsittävät tutkimuksia vaikutuksista täysi-ikäisten urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, tutkimuksia toksisista ja teratogeenisistä

vaikutuksista kaikissa kehitysvaiheissa hedelmöittymisestä seksuaaliseen kypsyyteen sekä piilevät vaikutukset, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen on perusteltava riittävästi.

Lääkkeen aiotun käytön mukaan voi olla perusteltua suorittaa lisätutkimuksia, jotka käsittelevät kehittymistä, kun lääkettä annetaan jälkeläisille.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metaboloitumisen tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Tutkimussuunnitelmaa määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

f) Paikallinen siedettävyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeen kanssa sen kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Tutkimusmenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

Paikallista siedettävyyttä selvittävät kokeet on suoritettava valmisteella, jota kehitetään ihmisten käyttöön, ja käyttämällä kantaja- ja/tai apuaineita vertailuryhmän/ryhmien hoitamisessa. Positiiviset tarkastukset/vertailuaineet on otettava tarvittaessa mukaan.

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden suunnittelu (lajien valinta, kesto, annostelutiheys- ja reitti, annokset) riippuvat tutkittavasta ongelmasta ja ehdotetuista annosteluolosuhteista kliinisessä käytössä. Paikallisten vaurioiden palautuvuus on tutkittava tarvittaessa.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset voidaan korvata validoiduilla in vitro -kokeilla, jos tutkimustulokset ovat yhtä laadukkaita ja käyttökelpoisia turvallisuuden arviointitarkoituksessa.

Iholle käytettävien (esim. dermaali, rektaali, vagina) kemikaalien osalta herkistymispotentiaali on arvioitava vähintään yhdellä tällä hetkellä saatavilla olevista testeistä (eläinkokeet tai imusolmuketesti).

5. MODUULI 5: KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

5.1. Esitysmuoto ja -tapa

Moduulin 5 yleinen rakenne on seuraava:

— Kliinisten tutkimusraporttien sisällysluettelo

— Kaikki kliiniset tutkimukset sisältävä luettelo

— Kliiniset tutkimusraportit

— *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

— Biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit

— Biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit

— In vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportti

— Bioanalyyttisia ja analyyttisia menetelmiä käsittelevät raportit

— *Ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevat farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

— Plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevät tutkimusraportit

— Maksan aineenvaihduntaa ja yhteisvaikutusta käsittelevät tutkimusraportit

— Muita ihmisperäisiä biomateriaaleja käsittelevät tutkimusraportit

— *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

— Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

— Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

— Sisäsyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

— Ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit

— Populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit

— *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

— Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit

— Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit

— *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

— Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

— Useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit, mukaan luettuna muodolliset integroidut analyysit, meta-analyysit ja eri alojen tutkimustuloksia yhdistävät ”bridging”-analyysit

— Muut tutkimusraportit

— *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

— Kirjallisuusviitteet

5.2. **Sisältö: perusperiaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

a) On oltava mahdollista muodostaa 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Näin ollen vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

b) Kliinisiä tutkimuksia on aina edellettävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen moduulin 4 vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen tutkimuksen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan luettuna kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien kliinisten kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn tutkimuksen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettäessä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on käytettävä kaikki saatavilla olevat keinot sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältytään ennen tutkimuksen aloittamista.

c) Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava järjestelyistä sen takaamiseksi, että tärkeimmät kliinisiä tutkimuksia koskevat asiakirjat (myös tapausselostelomakkeet), jotka eivät liity tutkimushenkilöiden terveydentilaa koskeviin tietoihin, säilytetään tiedot omistavan tahon hallussa:

— vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen

— tai vähintään kahden vuoden ajan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan yhteisössä ja kun myyntilupahakemuksia ei ole vireillä tai tarkasteltavana Euroopan yhteisössä

— tai vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun tutkitun lääkkeen kliininen kehittäminen on virallisesti lopetettu.

Tutkimushenkilön terveydentilaa koskevat tiedot on säilytettävä sovellettavan lainsäädännön mukaisesti sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton noudattaman enimmäisajan mukaisesti.

Asiakirjoja voidaan kuitenkin säilyttää pidempään, jos sitä vaaditaan sovellettavissa säännöissä tai tutkimuksen teettäjän kanssa tehdyssä sopimuksessa. Tutkimuksen teettäjän vastuulla on ilmoittaa sairaalalle, laitokselle tai vastaanotolle ajankohdasta, josta alkaen asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää.

Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut tutkimukseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa. Tällaisia asiakirjoja ovat: tutkimussuunnitelma, mukaan luettuna tutkimuksen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta; tavanomaiset toimintamenettelyt; kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista; tutkijan esite; jokaisen tutkimushenkilön tapausselostelomake; loppukertomus; tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla. Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Euroopan yhteisössä toteutettujen tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on tehtävä lisäjärjestelyjä asiakirjojen arkistoimiseksi direktiivin 2001/20/EY säännösten mukaisesti ja yksityiskohtaisten ohjeiden täytäntöön panemiseksi.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

d) Jokaista kliinistä tutkimusta koskevien tietojen on oltava puolueettomien päätelmien tekemiseksi riittävän yksityiskohtaisia, ja niiden on käsitettävä:

— tutkimussuunnitelma, joka sisältää tutkimuksen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja yksityiskohtaiset tiedot tutkittavasta lääkkeestä

— tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla

— tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa sekä tutkimuspaikka, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, mukaan luettuna kutakin tutkimushenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet

— tutkijan, ja monikeskustutkimusten osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.

e) Edellä tarkoitetut kliinisten tutkimusten tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

Tutkijan on tutkimusten päätelmissä esitettävä mielipiteensä valmisteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, toleranssista ja tehosta sekä annettava kaikki muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoa sekä tarvittaessa mahdollisia erityisiä varotoimenpiteitä ja yliannostuksen kliinisistä oireita. Monikeskustutkimusta koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskusten puolesta.

f) Kliinisistä havainnoista on jokaisen tutkimuksen osalta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:

1) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;

2) tutkittavien potilasryhmien valinta ja ikäjakauma sekä vertailevat kokeet;

3) tutkimuksen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;

4) jos vertailevat tutkimukset suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:

— lainkaan hoitoa

— plaseboa

— muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus

— muuta kuin lääkehoitoa;

5) havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;

6) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;

7) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;

8) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusjärjestelyt ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.

g) Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:

1) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;

2) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;

3) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen pois tutkimuksista;

4) tutkimuksen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.

h) Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.

i) Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten tutkimusten aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on prekliinisiä toksikologisia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.

j) Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on ilmoitettava toistettua annostelua seuraavasta farmakologisten vaikutusten muuntumisesta ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön.

5.2.1. *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*

On toimitettava biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit, biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit, in vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportit sekä tiedot bioanalyyttisista ja analyyttisista menetelmistä.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta.

5.2.2. *Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

Tässä liitteessä ’ihmisperäisillä biomateriaaleilla’ tarkoitetaan proteiineja, soluja, kudoksia ja niihin liittyviä ihmisestä peräisin olevia materiaaleja, joita käytetään in vitro tai ex vivo lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien arviointiin.

Tältä osin on toimitettava raportit plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevistä tutkimuksista, maksan aineenvaihduntaa ja vaikuttavan aineen yhteisvaikutusta käsittelevistä tutkimuksista sekä muita ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevista tutkimuksista.

5.2.3. *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

— imeytyminen (nopeus ja määrä)

— jakautuminen

— metaboloituminen

— erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

Tavanomaisten useisiin näytteisiin perustuvien farmakokineettisten tutkimusten lisäksi myös kliinisten tutkimusten aikana kerättyihin näytteisiin perustuvia populaatiofarmakokineettisiä analyyseja voidaan käyttää niiden kohtien osoittamisessa, jotka koskevat sisä- ja ulkosyntyisten tekijöiden osuutta annoksen ja farmakokineettisen vaikutuksen suhteeseen. Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveillä ihmisillä ja potilailla käsittelevät tutkimusraportit, sisä- ja ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit sekä populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit on esitettävä.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.4. *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan luettuna:

— annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan

— perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille

— vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisellä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittava.

5.2.5. *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

5.2.5.1. Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit

Yleensä kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailevina kliinisinä tutkimuksina, jotka on mahdollisuuksien mukaan satunnaistettu ja joissa on käytetty tarvittaessa vertailukohtana plaseboa ja tunnettua lääkettä, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu; kaikki muut tutkimusjärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauskohtaisesti, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista ja hoitotarkoituksesta; siten joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksenmukaisempaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

1) Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, kun on kyse tutkimuksesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokko-menetelmää.

2) Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös tutkimuksen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyystasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren tutkimushenkilömäärän ottamisen tutkimukseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua tutkimusta.

Turvallisuustietojen tarkastelussa otetaan huomioon komission julkaisemat ohjeet ja etenkin annoksen muuttumiseen johtaneet tekijät ja tarve samanaikaiseen muuhun lääkitykseen, vakavat epätoivotut vaikutukset, tutkimushenkilöiden keskeyttämisen syyt ja kuolemantapaukset. On annettava myös tiedot erityisen alttiista potilaista tai potilasryhmistä sekä kiinnitettävä erityistä huomiota pieneen määrään potilaita, jotka ovat mahdollisesti vaarassa, kuten lapset, raskaana olevat, heikentyneessä terveydentilassa olevat

vanhukset, huomattavista aineenvaihdunnan häiriöistä tai erityshäiriöistä kärsivät jne. Turvallisuuden arvioinnin vaikutukset lääkkeen mahdollisiin käyttötarkoituksiin on ilmoitettava.

5.2.5.2. Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit

Nämä raportit on annettava.

5.2.6. *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

Jos lääkkeelle on jo myönnetty myyntilupa yhteisön ulkopuolisissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava, mikäli mahdollista, lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa.

5.2.7. *Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot*

Viraston julkaisemien ohjeiden mukaisesti annetut tapausselostuslomakkeet ja yksittäiset potilastiedot annetaan ja esitetään samassa järjestyksessä kuin tutkimusraportit ja luokitellaan tutkimuskohtaisesti.

II OSA

ERITYISET MYYNTILUPA-ASIAKIRJAT JA VAATIMUKSET

Joillakin lääkkeillä on erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia tämän liitteen I osassa vahvistettuja myyntilupahakemuksille asetettuja vaatimuksia on tarpeen mukauttaa. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi hakijoiden on noudatettava asianmukaista ja tilanteeseen soveltuvaa asiakirjojen esitystapaa.

1. LÄÄKKEEN VAKIINTUNUT KÄYTTÖ

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavalla aineella tai vaikuttavilla aineilla on 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettu vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osassa tarkoitetut moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot.

Moduulien 4 ja 5 osalta yksityiskohtaisessa tieteellisessä julkaisuluettelossa on käsiteltävä seuraavia ei-kliinisiä ja kliinisiä tekijöitä.

Lääkkeen vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

a) Tekijät, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta:

— aineen käytössäoloaika

— käytetyt määrät

— ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja

— tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Tämän vuoksi eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.

b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arvioinnin näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevien sääntöjen osalta on tarpeen erityisesti pitää mielessä, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden lähteiden käytölle.

c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehotason osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

d) Ei-kliinisissä ja/tai kliinisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmisteiden eroista huolimatta.

e) Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

2. OLENNAISILTA OSILTAAN SAMANLAISET LÄÄKKEET

a) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan i alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen luvanhaltijan moduulien 4 ja 5 mukaisiin tietoihin.

b) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset eli geneeriset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot sekä alkuperäisen lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot, edellyttäen, että kyseinen alkuperäinen lääke ei ole biologinen lääke (ks. II osan kohta 4, samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet).

Näihin tuotteisiin liittyvissä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä on keskityttävä etenkin seuraaviin tekijöihin:

— perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi

— ehdotettu yhteenveto vaikuttavan aineen/aineiden erien sekä lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista) markkinoille saatettavan valmisteen käyttöä varten sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi

— biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty biologista hyväksikäytettävyyden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti

— aineen ja asianomaisen hakemuksen kannalta olennaisten julkaisujen päivitys. Tässä tarkoituksessa saatetaan hyväksyä vertaisarviointijulkaisujen artikkeleiden mainitseminen

— valmisteyhteenvedon kaikki kohdat, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen luokan kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla

— hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus, jos hakemuksessa ilmoitetaan kyseessä olevan olennaisilta osiltaan samanlaisuus.

3. ERITYISTILANTEISSA VAADITTAVAT LISÄTIEDOT

Jos olennaisilta osiltaan samanlaisen lääkkeen vaikuttava aine sisältää saman terapeuttisen osan kuin alkuperäinen hyväksytty valmiste, joka on liitetty eri suolan tai esterin yhdistelmään tai johdannaiseen, on osoitettava, että kyseisen osan farmakokinetiikka, farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla. Mikäli näin ei ole, yhdistelmää pidetään uutena vaikuttavan aineena.

Jos lääke on tarkoitettu erilaiseen terapeuttiseen käyttöön tai on eri lääkemuodossa tai on tarkoitettu annosteltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. SAMANKALTAISET BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohdan säännökset saattavat olla riittämättömiä biologisten lääkevalmisteiden tapauksessa. Jos olennaisilta osiltaan samankaltaisilta (geneerisiltä) valmisteilta vaadittavien tietojen avulla ei pystytä osoittamaan kahden biologisen lääkkeen samankaltaisuutta, on toimitettava lisätietoja ja etenkin toksikologisia ja kliinisiä tietoja.

Jos tämän liitteen I osan kohdassa 3.2 tarkoitettu biologinen lääke, joka liittyy alkuperäiseen lääkkeeseen, jolle on annettu myyntilupa yhteisössä, on erillisen hakemuksen kohteena tietosuojakauden päätymisen jälkeen, noudatetaan seuraavassa kuvattavaa menettelyä.

— Toimitettavat tiedot käsittävät vähintään moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset) tiedot, joita täydennetään biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla. Lisätietojen (ts. toksikologisten ja muiden ei-kliinisten ja aiheellisten kliinisten tietojen) tyypistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaankuuluvien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

— Biologisten lääkevalmisteiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, onko tarpeen vaatia moduuleissa 4 ja 5 määriteltyjä tutkimuksia ottaen huomioon kunkin lääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavia yleisiä periaatteita käsitellään ohjeissa, joissa otetaan huomioon viraston julkaiseman asianomaisen biologisen lääkkeen ominaispiirteet. Jos lääkkeellä, jolle on myönnetty alkuperäinen lupa, on useampi kuin yksi käyttötarkoitus, samankaltaiseksi ilmoitetun lääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttötarkoituksen osalta.

5. KIINTEÄT YHDISTELMÄLÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan b alakohtaan perustuvat hakemukset koskevat vähintään kahdesta sellaisesta aineesta valmistettuja lääkkeitä joille ei ole aiemmin annettu lupaa yhdistelmälääkkeenä.

Näiden hakemusten osalta on toimitettava kiinteän yhdistelmälääkkeen koko asiakirja-aineisto (moduulit 1–5). Tarvittaessa on annettava tiedot valmistuspaikoista ja vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista.

6. LUPAHAKEMUSASIAKIRJAT POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Kuten 22 artiklassa säädetään, jos hakija voi esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

— vaikutukset, joita kyseisellä valmisteilla esitetään olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai

— tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka

— olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

myyntilupaan voidaan liittää tiettyjä erityisvelvoitteita.

Täytettäviä velvollisuuksia voivat olla seuraavat:

— hakijan on suoritettava toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa tutkimusohjelma, joka toimii hyöty-haittasuhteen uudelleenarvioinnin perustana

— kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden tapauksessa valtuutetun henkilön toimesta

— pakkausselosteessa ja kaikissa lääketieteellisissä tiedoissa on kiinnitettävä lääkärin huomio siihen tosiasiaan, ettei kyseistä lääkettä koskevia tietoja ole näiltä osin toistaiseksi käytettävissä.

7. SEKAMUOTOISET MYYNTILUPAHAKEMUKSET

Esitysmuodoltaan poikkeavilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan myyntilupahakemusasiakirjoja, joissa moduuli 4 ja/tai moduuli 5 käsittää hakijan suorittamia suppeita ei-kliinisiä ja/tai kliinisiä tutkimuksia koskevia raportteja sekä bibliografiset viitetiedot. Kaikkien muiden moduulien on noudatettava tämän liitteen I osan rakennetta. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esitysmuodon tapauskohtaisesti.

III OSA

ERITYISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä osassa vahvistetaan erityisvaatimukset, jotka koskevat tunnistettujen lääkkeiden luonnetta.

1. BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

1.1. **Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet**

Ihmisen verestä tai veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden kohdalla moduulista 3 poiketen lähtö- ja raaka-aineisiin liittyviä tietoja koskevien säännösten asiakirjavaatimukset voidaan korvata ihmisen verestä tai veriplasmasta valmistettujen lähtöaineiden osalta veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla (Plasma Master File), joka on osoitettava todistuksin tämän osan mukaisesti.

a) P e r i a a t t e e t

Tässä liitteessä:

— ”veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Plasma Master File) tarkoitetaan myyntilupa-asiakirjoista erillistä asiakirjaa, jossa on olennaiset yksityiskohtaiset tiedot ihmisen koko sen veriplasman ominaispiirteistä, jota käytetään lähtöaineena ja/tai raaka-aineena välituotefraktioiden tai apuaineiden ja vaikuttavien aineiden ainesosien valmistuksessa, jotka

kuuluvat neuvoston direktiivin 93/42/ETY muuttamisesta ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia pysyviä johdannaisia sisältävien lääkinnällisten laitteiden osalta annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/70/EY([13]) tarkoitettuihin lääkkeisiin ja lääkinnällisiin laitteisiin.

— Ihmisen veriplasman fraktiointia/prosessointia harjoittavien kaikkien keskusten ja laitosten on laadittava veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa tarkoitetut asiaankuuluvat yksityiskohtaiset tiedot ja huolehdittava niiden ajantasaisuudesta.

— Myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja virastolle tai toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos myyntiluvan hakija tai haltija on eri henkilö kuin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan haltija, veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on annettava myyntiluvan hakijan tai haltijan saataville toimivaltaiselle viranomaiselle toimittamista varten. Joka tapauksessa myyntiluvan hakija tai haltija on vastuussa lääkkeestä.

— Myyntiluvan arvioinnista vastaavan toimivaltaisen viranomaisen on lykättävä päätöksentekoa kunnes virasto on myöntänyt todistuksen.

— Myyntilupa-asiakirjoissa, jotka koskevat ihmisen veriplasmasta valmistettua ainesosaa, on viitattava lähtö-/raaka-aineena käytettyä veriplasmaa vastaavaan veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan.

b) S i s ä l t ö

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on oltava 109 artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2002/98/EY, joka koskee luovuttajille ja luovutusten tutkimiselle asetettavia vaatimuksia, mukaiset tiedot lähtö-/raaka-aineena käytetystä veriplasmasta, ja etenkin seuraavat tiedot:

1) Veriplasman alkuperä

i) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa veri/veriplasma kerätään, mukaan luettuna tarkastus ja hyväksyntä, ja epidemiologiset tiedot veren välityksellä tarttuvista infektioista

ii) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa luovutettu veri ja plasmaseokset testataan, myös tarkastusta ja hyväksyntää koskevat tiedot

[13] EYVL L 313, 13.12.2000, s. 22.

iii) veren/veriplasman luovuttajia koskevat valinta-/poissulkemisperusteet

iv) käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla jokainen luovutettu verierä voidaan jäljittää veren/veriplasman keruulaitoksesta lopputuotteisiin asti ja päinvastoin.

2) Veriplasman laatu ja turvallisuus

i) yhdenmukaisuus Euroopan farmakopean monografioiden kanssa

ii) luovutetun veren/veriplasman ja seosten testaus infektoivien aineiden varalta, myös testimenetelmiä koskevat tiedot ja plasmaseosten osalta käytettyjen testien validointitiedot

iii) veren ja veriplasman keruussa käytettävien pussien tekniset tiedot, myös käytettyjä antikoagulantteja koskevat tiedot

iv) veriplasman varastointia ja kuljetusta koskevat vaatimukset

v) menettelyt, joita noudatetaan mahdollisten odotus- tai karanteeniaikojen tapauksessa

vi) plasmaseosten ominaispiirteet.

3) Lääkevalmistajan ja/tai veriplasman fraktioinnista/prosessoinnista vastaavien tahojen sekä veren/plasman keräämisestä ja testauksesta vastaavien keskusten tai laitosten välillä käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla määritellään näiden tahojen vuorovaikutusta koskevat vaatimukset ja niiden välillä sovitut laatuvaatimukset.

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on lisäksi oltava luettelo lääkkeistä, joiden osalta veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on voimassa, riippumatta siitä, onko lääkkeille annettu myyntilupa vai onko niitä koskeva lupahakemus vielä käsiteltävänä, mukaan luettuna hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa annetun direktiivin 2001/20/EY 2 artiklassa tarkoitetut lääkkeet.

c) A r v i o i n t i j a t o d i s t u s t e n a n t a m i n e n

— Niistä lääkkeistä, joille ei ole vielä annettu myyntilupaa, kyseisen luvan hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen asiakirja-aineisto, jonka ohessa on oltava erillinen veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, mikäli sellaista ei ennestään ole.

— Virasto suorittaa veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena veriplasman päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on saatettava ajan tasalle ja siitä on annettava uusi todistus vuosittain.

— Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan ehtoihin myöhemmin tehtävissä muutoksissa on noudatettava arviointimenettelyä, joka vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 542/95([14]) ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93([15]) soveltamisalaan kuuluvan, myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimisesta. Näiden muutosten arviointiperusteet vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa markkinoille saattamista koskevan luvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) toisessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan sellaisia verestä/veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, joiden markkinoille saattamista koskeva lupa on rajattu koskemaan vain yhtä jäsenvaltiota, kyseisen veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa asianomaisen jäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen.

1.2. **Rokotteet**

Ihmisille annettavien rokotteiden osalta moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä poiketen noudatetaan seuraavia vaatimuksia, kun

[14] EUVL L 55, 11.3.1995, s. 15.
[15] EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

menettelyn olennaisena osana ovat rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat (Vaccine Antigen Master File system).

Muiden kuin influenssarokotteiden myyntilupahakemusten on sisällettävä rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja rokotteen jokaisesta vaikuttavana aineena olevasta antigeenista.

a) P e r i a a t t e e t

Tässä liitteessä:

— ”rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Vaccine Antigen Master File) tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, jossa on olennaiset biologiset, farmaseuttiset ja kemialliset yksityiskohtaiset tiedot jokaisesta kyseisen lääkevalmisteen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

— Rokote voi sisältää yhden rokoteantigeenin tai useita erillisiä rokoteantigeenejä. Vaikuttavia aineita on yhtä monta kuin rokotteen sisältämiä antigeenejä.

— Yhdistelmärokote sisältää vähintään kaksi erillistä rokoteantigeeniä, joiden tarkoituksena on ehkäistä yhden tai useamman infektiotaudin puhkeaminen.

— Monovalentti rokote sisältää yhden rokoteantigeenin, jonka tarkoituksena on ehkäistä yhden infektiotaudin puhkeaminen.

b) S i s ä l t ö

Rokoteantigeenin päätiedot sisältävässä asiakirjassa on esitettävä seuraavat tiedot, jotka saadaan moduulin 3 asiaankuuluvasta osasta (vaikuttava aine), joka käsittelee tämän liitteen I osassa kuvailtuja laadullisia tietoja.

Vaikuttava aine

1. yleiset tiedot, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuus

2. vaikuttavan aineen valmistusta koskevat tiedot: tässä kohdassa on annettava tiedot valmistusprosessista, lähtö- ja raaka-aineista, tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden johdosta toteutetuista erityistoimista sekä

vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista ja sen resursseista ja välineistä

3. vaikuttavan aineen ominaispiirteiden kuvaus

4. vaikuttavan aineen laadunvalvonta

5. referenssistandardi ja -asiakirjat

6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

7. vaikuttavan aineen säilyvyys.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

— Uusien rokotteiden osalta, jotka sisältävät uutta rokoteantigeenia, hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen myyntilupa-asiakirja-aineisto, joka käsittää kaikki rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat, jotka vastaavat jokaista uuden rokotteen sisältämää yksittäistä rokoteantigeenia, jos yksittäisestä rokoteantigeenista ei ole ennestään päätiedot sisältävää asiakirjaa. Virasto suorittaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Ensimmäistä luetelmakohtaa sovelletaan myös kaikkiin sellaisiin rokotteisiin, jotka käsittävät rokoteantigeenien uuden yhdistelmän, riippumatta siitä, sisältyykö yksi tai useampi kyseisistä rokoteantigeenistä jo yhteisössä hyväksyttyyn rokotteeseen.

— Virasto suorittaa tieteellisen ja teknisen arvioinnin rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan tehdyille muutoksille yhteisössä hyväksytyn rokotteen osalta komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003 vahvistetun menettelyn mukaisesti. Myönteisen arvioinnin tuloksena virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävälle asiakirjalle yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.

— Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan rokotetta, jonka myyntilupaa ei ole annettu/ei anneta yhteisön menettelyä noudattaen, ja sillä edellytyksellä, että hyväksytty rokote sisältää

rokoteantigeenejä, joita ei ole arvioitu yhteisön menettelyä noudattaen, kyseisen rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa kansallinen toimivaltainen viranomainen, joka on antanut myyntiluvan.

— Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

2. RADIOFARMASEUTTISET LÄÄKEVALMISTEET JA PREKURSORIT

2.1. **Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet**

Tässä kohdassa 6 artiklan 2 kohtaan ja 9 artiklaan perustuvissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot:

Moduuli 3

a) Radiofarmaseuttisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi. Radiofarmaseuttisten valmistesarjojen valmistusmenetelmän kuvaukseen on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot valmistesarjasta ja radioaktiivisen lääkkeen valmistukseen liittyvästä suositellusta lopullisesta prosessoinnista. Radionuklidia koskevat vaatimukset on esitettävä tarvittaessa Euroopan farmakopean yleismonografian tai yksittäisten monografioiden mukaisesti. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on selostettava. Radioleimatun yhdisteen rakenne on myös kuvattava.

Radionuklidien osalta on annettava selvitys niihin liittyvistä ydinreaktioista.

Generaattorissa sekä emo- että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

b) Radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus.

c) Lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.

d) Kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakautumiseen on ilmoitettava.

e) Radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä.

f) Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista tutkimuksista. Generaattorieluaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.

g) Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona koskee ainoastaan radiofarmaseuttisia valmistesarjoja. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tiettynä päivänä ja tarvittaessa tiettynä aikana yhdessä aikavyöhykeviitteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.

h) Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.

i) Tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä on esitettävä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

Moduuli 4

Toksisuuden tiedetään voivan liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnissa on sen vuoksi tarkasteltava lääkkeille asetettuja vaatimuksia ja säteilyannokseen liittyviä seikkoja. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboiduista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureiteittäin.

Moduuli 5

Kliinisten tutkimusten tulokset annetaan tarvittaessa jollei kliinisissä katsauksissa ole toisin perusteltu.

2.2. Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit

Vain radioleimaustarkoituksiin käytettävän radiofarmaseuttisen prekursorin erityistapauksessa ensisijaisena tavoitteena on esittää tietoja, jotka koskevat

radioleimauksen huonoa tehoa tai radioleimatun konjugaatin erottamista in vivo, ts. kysymyksiä, jotka liittyvät vapaan radionuklidin vaikutuksiin potilaassa. Lisäksi on tarpeen esittää asiaankuuluvia tietoja ammatinharjoittamisessa ilmenevistä riskeistä eli sairaalahenkilökunnan ja ympäristön altistumisesta säteilylle.

Etenkin seuraavat tiedot on toimitettava soveltuvin osin:

Moduuli 3

Moduulin 3 säännökset koskevat soveltuvin osin edellä (luetelmakohdissa a–i) määriteltyjen radiofarmaseuttisten prekursoreiden rekisteröintiä.

Moduuli 4

Kerta-annoksen ja toistetun annostelun toksisuuden osalta on toimitettava niiden tutkimusten tulokset, jotka on tehty noudattaen neuvoston direktiivillä 87/18/ETY ja 88/320/ETY vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä, jolleivät muut toimet ole perusteltuja.

Radionuklidin mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei pidetä hyödyllisinä tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Kemiallista toksisuutta ja asiaankuuluvan ”kylmän” nuklidin dispositiota koskevat tiedot on esitettävä.

Moduuli 5

Sellaisista kliinisistä tutkimuksista saatuja kliinisiä tietoja, joissa on käytetty itse prekursoria, ei pidetä asiaankuuluvina yksinomaan radioleimaustarkoituksiin käytettävien radiofarmaseuttisten prekursoreiden erityistapauksessa.

On kuitenkin esitettävä tiedot, joiden avulla osoitetaan radiofarmaseuttisen prekursorin kliininen hyöty, kun prekursori on kiinnittynyt relevantteihin kantajamolekyyleihin.

3. HOMEOPAATTISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä kohdassa vahvistetaan moduulien 3 ja 4 soveltamista koskevat erityissäännökset 1 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden osalta.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka annetaan 15 artiklan mukaisessa, 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistetussa rekisteröinnissä, sekä 16 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia lääkevalmisteita koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavassa esitettävin muutoksin.

a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on annettava.

b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen asti. Jos mahdollista, vahvuusmäärityksen suorittamista edellytetään, jos läsnä on toksisia aineita ja jos lisättävän laimennuksen laatua ei voida valvoa korkean laimennusasteen vuoksi. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa monografiassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät sisälly Euroopan farmakopeaan, noudatetaan jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevan farmakopean valmistusmenetelmiä.

c) Lopputuotteen tarkastukset

Lopullisiin homeopaattisiin lääkevalmisteisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia, joista poikkeamiselle hakijan on esitettävä asianmukaiset perusteet.

Kaikki toksikologisesti relevantit aineet on tunnistettava ja niille on tehtävä vahvuusmääritykset. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti relevanttien aineiden tunnistaminen ja/tai vahvuusmääritysten tekeminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.

d) Säilyvyyskokeet

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisia kantoja koskevat säilyvyystiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista saataviin laimennuksiin/trituraatioihin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai vahvuusmääritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

Moduuli 4

Moduulin 4 säännöksiä sovelletaan 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistettuun rekisteröintiin seuraavien erittelyjen mukaisesti.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

4. ROHDOSVALMISTEET

Rohdosvalmisteita koskevissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot.

Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuutta, sovelletaan rohdosvalmisteita koskeviin lupiin. Hakemuksen tekohetkellä vallitseva tieteellisen tietämyksen tila on otettava huomioon.

Rohdosvalmisteille ominaisia seuraavia näkökohtia on tarkasteltava:

1) K a s v i p e r ä i s e t a i n e e t j a r o h d o s v a l m i s t e e t

Tässä liitteessä ’kasviperäisillä aineilla ja rohdosvalmisteilla’ tarkoitetaan samaa kuin ilmauksella herbal drugs and herbal drug preparations, sellaisina kuin ne määritellään Euroopan farmakopeassa.

Kasviperäisen aineen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasviperäisen aineen määritelmä, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Rohdosvalmisteen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, rohdosvalmisteen määritelmä, kasviperäisen aineen suhde kasvirohdostuotteeseen, uuttoliuotin/-liuottimet, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratoriokoodi.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden rakennetta koskevan jakson tueksi esitettävien asiakirjojen on sisällettävä kuvaus fyysisestä muodosta, tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavista ainesosista tai merkkiaineista (molekyylikaava, suhteellinen molekyylimassa, rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa) sekä muista ainesosista.

Kasviperäisen aineen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin toimittajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista paikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasviperäisen aineen valmistukseen/keruuseen ja testaukseen.

Rohdosvalmisteen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista valmistuspaikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän rohdosvalmisteen valmistukseen ja testaukseen.

Kasviperäisen aineen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvintuotannosta ja kasvien keruusta, mukaan luettuna lääkekasvin maantieteellinen alkuperä sekä korjuu-, kuivatus- ja varastointiolosuhteet.

Rohdosvalmisteen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus rohdosvalmisteen valmistuksesta, mukaan luettuna prosessoinnin, liottimien ja reagenttien sekä puhdistusvaiheiden ja standardoinnin kuvaus.

Valmistusprosessin kehittämisen osalta on annettava tarvittaessa lyhyt kuvaus kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. On annettava soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytetyn kasviperäisen aineen/aineiden ja hakemuksen kohteena olevassa kasvirohdosvalmisteessa vaikuttavana aineena olevan kasviperäisen aineen/aineiden ja kasvirohdosvalmisteen/-valmisteiden kasvien kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista.

Kasviperäisen aineen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvitieteellisistä, makroskooppisista ja mikroskooppisista ominaisuuksista, kasvin kemiallisesta rakenteesta sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Rohdosvalmisteen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvia ja sen kemiallista rakennetta kuvaavista ominaisuuksista sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat vaatimukset on ilmoitettava.

Kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat analyyttiset testimenetelmät on ilmoitettava.

Analyyttisten menetelmien validoinnin osalta on ilmoitettava soveltuvat tiedot analyyttisesta validoinnista, mukaan luettuna kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä analyyttisiä menetelmiä koskevat kokeelliset tiedot.

Laadunvalvontaa koskevien analyysien osalta on annettava soveltuvat tiedot eristä ja niiden laadunvalvonnan tuloksista kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden osalta, myös farmakopean mukaisten aineiden osalta.

Soveltuvat tiedot kasviperäistä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevien vaatimusten perusteluista on annettava.

Kasviperäisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä referenssistandardeja tai referenssimateriaalia koskevat soveltuvat tiedot on annettava.

Jos kasvirohdosvalmiste on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, jonka myöntäjänä on European Directorate for the Quality of Medicines.

2) R o h d o s v a l m i s t e e t

Formulaation kehittämisen osalta on annettava lyhyt kuvaus kasvirohdosvalmisteen kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. Soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen valmisteiden ja hakemuksen kohteena olevan kasvirohdosvalmisteen kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava.

5. HARVINAISLÄÄKKEET

— Asetuksen (EY) N:o 141/2000 mukaisesti harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden tapauksessa voidaan soveltaa II osan kohdan 6 yleisiä säännöksiä (poikkeukselliset olosuhteet). Hakijan on tällöin annettava ei-kliinisissä ja kliinisissä yhteenvedoissa perusteet sille, miksi täydellisiä tietoja ei voida toimittaa, ja osoitettava asianomaisen harvinaislääkkeen hyöty-haittasuhde.

— Jos harvinaislääkkeen myyntiluvan hakija käyttää hakemuksensa perusteena 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan ja tämän liitteen II osan kohdan 1 säännöksiä (lääkkeen vakiintunut käyttö), kyseisen aineen järjestelmällisellä ja dokumentoidulla käytöllä voidaan poikkeustilanteissa tarkoittaa kyseisen aineen tämän direktiivin 5 artiklan mukaista käyttöä.

IV OSA

PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKKEET

1. JOHDANTO

Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa määriteltyjä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset (moduulit 1, 2, 3, 4 ja 5).

Biologisia lääkevalmisteita koskevia moduulien 3, 4 ja 5 teknisiä vaatimuksia sovelletaan tämän liitteen I osassa kuvatulla tavalla. Tämän osan 3, 4 ja 5 kohdassa kuvatuissa pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevissa erityisvaatimuksissa selitetään, miten I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityisluonteen vuoksi voidaan soveltaa riskianalyysiin perustuvaa lähestymistapaa myyntilupahakemukseen sisällytettävien laatua koskevien, ei-kliinisten ja kliinisten tietojen laajuuden määrittämiseksi otsakkeen ”Johdanto ja yleiset periaatteet” 4 kohdassa tarkoitettujen, lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.

Riskianalyysi voi kattaa koko kehitystoiminnan. Seuraavia riskitekijöitä voidaan tarkastella: solujen alkuperä (autologiset, allogeeniset, ksenogeeniset), kyky jakaantua ja/tai erilaistua, kyky käynnistää immuunivaste, solun käsittelyaste, solujen yhdistäminen bioaktiivisiin molekyyleihin tai rakenneaineisiin, geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden luonne, sellaisten virusten tai mikro-organismien monistumiskyvyn laajuus, joita käytetään *in vivo*, nukleiinihapposekvenssien tai geenien genomiin integroitumisen aste, pitkän aikavälin toiminnallisuus, kasvaimien kehittymisen riski sekä anto- tai käyttötapa.

Riskianalyysissa voidaan tarkastella myös asiaan liittyviä, käytettävissä olevia ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja tai kokemuksia muista näihin lääkkeisiin liittyvistä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä.

Tämän liitteen vaatimuksista poikkeaminen on perusteltava tieteellisesti hakemusasiakirjojen moduulissa 2. Kun edellä kuvattua riskianalyysia käytetään, se on myös sisällytettävä moduuliin 2 ja kuvattava siinä. Tällöin on käsiteltävä käytettyä menetelmää, todettujen riskien luonnetta ja riskianalyysiin perustuvan lähestymistavan vaikutuksia kehittämis- ja arviointiohjelmaan, ja riskianalyysista johtuvat poikkeamat tämän liitteen vaatimuksista on kuvattava.

2. MÄÄRITELMÄT

Tässä asetuksessa käytetään asetuksessa (EY) N:o 1394/2007 säädettyjen määritelmien lisäksi 2.1 ja 2.2 kohdassa säädettyjä määritelmiä.

2.1. **Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet**

Geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää vaikuttavaa ainetta, joka sisältää sellaista yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu sellaisesta yhdistelmänukleiinihaposta, jota käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille geenisekvenssin säätelemiseksi, korjaamiseksi, korvaamiseksi, lisäämiseksi tai poistamiseksi;

b) sen terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen vaikutus liittyy suoraan sen sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen.

Geeniterapiassa käytettäviin lääkkeisiin eivät kuulu rokotteet tartuntatauteja vastaan.

2.2. **Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet**

Somaattisessa soluterapiassa käytettävällä lääkkeellä tarkoitetaan biologista lääkettä, jolla on seuraavat ominaispiirteet:

a) se sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, tai koostuu sellaisista soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;

b) se on tarkoitettu tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin sairauden hoitamiseksi, ehkäisemiseksi tai diagnosoimiseksi sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.

Edellä olevan a alakohdan osalta erityisesti asetuksen (EY) N:o 1394/2007 liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena.

3. MODUULIA 3 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

3.1. **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

On esitettävä kuvaus sellaisesta järjestelmästä, jonka lääkkeen myyntiluvan haltija aikoo perustaa ja jota se aikoo pitää yllä taatakseen, että yksittäinen lääke ja sen lähtö- ja raaka-aineet, mukaan luettuina kaikki sen mahdollisesti sisältämien kudosten tai solujen kanssa kosketuksiin joutuvat aineet, voidaan jäljittää hankinnan, valmistuksen, pakkaamisen, varastoinnin, kuljetuksen ja toimituksen kautta sairaalaan, laitokseen tai yksityisvastaanotolle, jossa lääke käytetään.

Jäljitettävyysjärjestelmän on täydennettävä ja vastattava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY([16]) vaatimuksia ihmisen muiden solujen ja

[16] EUVL L 102, 7.4.2004, s. 48.

kudosten kuin verisolujen osalta sekä direktiivin 2002/98/EY vaatimuksia ihmisen verisolujen osalta.

3.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.2.1. *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

3.2.1.1. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät yhden tai useamman yhdistelmänukleiinihapposekvenssin tai yhden tai useamman geneettisesti muunnetun mikro-organismin tai viruksen

Lopullinen lääkevalmiste koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta lopullisessa välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu yhdestä tai useammasta nukleiinihapposekvenssistä tai geneettisesti muunnetusta mikro-organismista tai viruksesta.

3.2.1.2. Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet, jotka sisältävät geneettisesti muunnettuja soluja

Lopullinen lääkevalmiste koostuu geneettisesti muunnetuista soluista lopullisessa välittömässä kantajassa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Lopullinen lääkevalmiste voidaan yhdistää lääkinnälliseen laitteeseen tai aktiiviseen implantoitavaan lääkinnälliseen laitteeseen.

Vaikuttava aine koostuu soluista, jotka on geneettisesti muunnettu jollakin edellä olevassa 3.2.1.1 kohdassa kuvatuista tuotteista.

3.2.1.3. Kun on kyse viruksia tai virusvektoreita sisältävistä tuotteista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joista virusvektori saadaan, eli alkuperäinen virusvektorikanta tai plasmidit, joita käytetään transfektoimaan pakkaussoluja ja pakkaussolulinjan pääsolupankkia.

3.2.1.4. Kun on kyse tuotteista, jotka koostuvat plasmideista, muista kuin virusvektoreista ja geneettisesti muunnetuista mikro-organismeista (jotka ovat muita kuin viruksia tai virusvektoreita), lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään tuotantosolun luomiseen, eli plasmidit, isäntäbakteerit ja yhdistelmämikrobisolujen pääsolupankki.

3.2.1.5. Kun on kyse geneettisesti muunnetuista soluista, lähtöaineita ovat ne komponentit, joita käytetään geneettisesti muunnettujen solujen hankkimiseen, eli vektorin tuottavat lähtöaineet, vektori ja ihmisten tai eläinten solut. Hyvien tuotantotapojen periaatteita on noudatettava vektorin tuottamiseen käytetystä pankkijärjestelmästä lähtien.

3.2.2. *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

a) On annettava tiedot kaikista vaikuttavan aineen valmistamisessa käytetyistä lähtöaineista, mukaan lukien ihmisten tai eläinten solujen geneettisessä muuntamisessa tarvittavat tuotteet sekä tarvittaessa geneettisesti muunnettujen solujen myöhempi viljely ja säilöntä, ottaen huomioon puhdistusvaiheiden mahdollinen puuttuminen.

b) Mikro-organismin tai viruksen sisältävien tuotteiden osalta on annettava tiedot geneettisestä muutoksesta, sekvenssianalyysista, virulenssin heikentymisestä, tropismista tiettyjen kudos- ja solutyyppien osalta, mikro-organismin tai viruksen riippuvuudesta solusyklistä, patogeenisuudesta ja emokannan ominaispiirteistä.

c) Prosessiin ja tuotteeseen liittyvät epäpuhtaudet on kuvattava asiakirjan asianomaisissa kohdissa, ja erityisesti on mainittava monistumiskykyiset viruskontaminantit, jos vektorin ei ole tarkoitus kyetä monistumaan.

d) Plasmidien osalta eri plasmidimuodot on ilmaistava määrällisesti tuotteen koko säilyvyysajan osalta.

e) Geneettisesti muunnettujen solujen osalta on testattava solujen ominaisuudet ennen ja jälkeen geneettisen muuntamisen sekä ennen ja jälkeen mahdollisen myöhemmin tehtävän jäädyttämisen/varastoinnin.

Geneettisesti muunnettujen solujen osalta sovelletaan geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien erityisvaatimusten lisäksi somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia laatuvaatimuksia (ks. 3.3 kohta).

3.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

3.3.1. *Johdanto: lopputuote, vaikuttava aine ja lähtöaineet*

Lopputuote koostuu vaikuttavasta aineesta välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten ja lopullisena yhdistelmänä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmälääkkeiden tapauksessa.

Vaikuttava aine muodostuu muokatuista soluista ja/tai kudoksista.

Lähtöaineiksi katsotaan myös muut aineet (esimerkkeinä kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit ja/tai muut komponentit), jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, vaikka nämä muut aineet eivät olisikaan biologista alkuperää.

Materiaaleja, joita käytetään vaikuttavan aineen valmistuksessa (esim. viljelyalustat, kasvutekijät) ja joiden ei ole tarkoitus olla osa vaikuttavaa ainetta, pidetään raaka-aineina.

3.3.2. *Erityisvaatimukset*

Tämän liitteen I osassa olevan 3.2.1 ja 3.2.2 kohdan vaatimusten lisäksi sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

3.3.2.1. Lähtöaineet

a) On esitettävä tiivistelmä lähtöaineina käytettävien ihmiskudosten ja -solujen direktiivin 2004/23/EY mukaisesti tapahtuvasta luovuttamisesta, hankinnasta ja testaamisesta. Jos lähtöaineina käytetään muita kuin terveitä soluja tai kudoksia (esim. syöpäkudosta), niiden käyttö on perusteltava.

b) Jos allogeenisten solujen populaatioita kootaan yhteen, kokoamisstrategiat ja jäljitettävyyden varmistamiseksi toteutetut toimenpiteet on kuvattava.

c) Ihmisten tai eläinten kudoksista ja soluista johtuva tuotteisiin mahdollisesti tuleva vaihtelu on otettava huomioon valmistusprosessia validoitaessa, vaikuttavan aineen ja lopputuotteen ominaispiirteitä kuvattaessa, määritysmenetelmiä kehitettäessä ja vaatimuksia ja säilyvyyttä vahvistettaessa.

d) Ksenogeenisiin soluihin perustuvien tuotteiden osalta on annettava tiedot eläinten alkuperästä (kuten maantieteellinen alkuperä, kotieläintalous, ikä), tietyistä hyväksymiskriteereistä, lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmistä, eläinten testaamisesta infektoivien tekijöiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvät mikro-organismit ja virukset, varalta sekä näyttöä eläimiin liittyvien tilojen ja laitteiden soveltuvuudesta.

e) Geneettisesti muunnetuista eläimistä saatujen solupohjaisten tuotteiden osalta on kuvattava geneettiseen muutokseen liittyvien solujen erityisominaisuudet. On annettava yksityiskohtainen kuvaus menetelmästä ja siirtogeenisen eläimen ominaispiirteistä.

f) Solujen geneettisen muuntelun osalta sovelletaan 3.2 kohdassa täsmennettyjä teknisiä vaatimuksia.

g) Sellaisten mahdollisten muiden aineiden (kehikko- ja tukimateriaalit, matriksit, laitteet, biomateriaalit, biomolekyylit tai muut komponentit) testausohjelma, jotka yhdistetään käsiteltyihin soluihin, joihin ne kuuluvat olennaisena osana, on kuvattava ja perusteltava.

h) Sellaisten kehikko- ja tukimateriaalien, matriksien ja laitteiden osalta, jotka kuuluvat lääkinnällisen laitteen tai aktiivisen implantoitavan lääkinnällisen laitteen määritelmän piiriin, on annettava tiedot, joita 3.4 kohdassa edellytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi.

3.3.2.2. Valmistusprosessi

a) Valmistusprosessi on validoitava, jotta varmistetaan erän ja prosessin yhdenmukaisuus, solujen toiminnallinen eheys koko valmistusprosessin ja kuljetuksen ajan aina niiden käyttö-, applikointi- tai antohetkeen saakka sekä asianmukainen erilaistumisen aste.

b) Jos soluja kasvatetaan suoraan matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen sisällä tai matriksin, kehikko- ja tukimateriaalin tai laitteen pinnalla, on annettava tiedot soluviljelyprosessin validoinnista solujen kasvun, toiminnan ja yhdistelmän eheyden suhteen.

3.3.2.3. Ominaispiirteiden kuvaus ja valvontastrategia

a) On annettava solupopulaation tai soluseoksen kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä, puhtautta (esim. vieraat mikrobit ja solujen epäpuhtaudet), elinkelpoisuutta, tehoa, karyologiaa, tuumorigeenisyyttä sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta. Solujen geneettinen säilyvyys on osoitettava.

b) On annettava laadulliset ja mahdollisuuksien mukaan myös määrälliset tiedot tuotteeseen ja prosessiin liittyvistä epäpuhtauksista sekä kaikesta sellaisesta materiaalista, joka voi tuoda hajoamistuotteita tuotantoon. Epäpuhtauksien määrittämisen laajuus on perusteltava.

c) Jos tiettyjä vapautustestejä ei voida tehdä vaikuttaville aineille eikä lopputuotteelle vaan vain keskeisille välituotteille ja/tai valmistuksen aikaisina testeinä, tämä on perusteltava.

d) Jos biologisesti aktiivisia molekyylejä (kuten kasvutekijöitä tai sytokiinejä) esiintyy solupohjaisen tuotteen komponentteina, niiden vaikutus ja vuorovaikutus vaikuttavan aineen muiden komponenttien kanssa on kuvattava.

e) Jos kolmiulotteinen rakenne on osa aiottua toimintoa, solujen erilaistumisen aste ja rakenteellinen ja toiminnallinen organisaatio sekä – tarvittaessa – luotu solunulkoinen matriksi ovat osa näiden solupohjaisten tuotteiden kuvausta. Fysikaalis-kemiallista kuvausta on tarvittaessa täydennettävä ei-kliinisillä tutkimuksilla.

3.3.2.4. Apuaineet

Solu- tai kudospohjaisissa lääkkeissä käytettävien apuaineiden (esim. kuljetuselatusaineen komponentit) osalta sovelletaan tämän liitteen I osassa vahvistettuja, uusia apuaineita koskevia vaatimuksia, ellei ole olemassa tietoa solujen tai kudosten ja apuaineiden välisestä vuorovaikutuksesta.

3.3.2.5. Kehitystutkimukset

Kehitysohjelman kuvauksessa on käsiteltävä materiaalien ja prosessien valintaa. Erityisesti on käsiteltävä solupopulaation integriteettiä lopullisessa valmistemuodossa.

3.3.2.6. Referenssimateriaalit

Tiettyä vaikuttavaa ainetta ja/tai lopputuotetta koskeva referenssistandardi on osoitettava asiakirjalla ja kuvattava.

3.4. Laitteita sisältäviä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

3.4.1. *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 7 artiklassa tarkoitetut laitteita sisältävät pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet*

On annettava kuvaus tuotteen fysikaalisista ominaispiirteistä ja tuotteen toiminnasta sekä kuvaus tuotteen suunnittelumenetelmistä.

Geenien, solujen ja/tai kudosten ja rakenneosien välinen vuorovaikutus ja yhteensopivuus on kuvattava.

3.4.2. *Asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan d alakohdassa määritellyt pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät yhdistelmälääkkeet*

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen solu- tai kudososan osalta sovelletaan 3.3 kohdassa esitettyjä somaattisessa

soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevia erityisvaatimuksia, ja geneettisesti muunnettujen solujen tapauksessa sovelletaan 3.2 kohdassa esitettyjä geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevia erityisvaatimuksia.

Lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite voi olla olennainen osa vaikuttavaa ainetta. Jos lääkinnällinen laite tai aktiivinen implantoitava lääkinnällinen laite yhdistetään soluihin valmistuksen aikana tai lopputuotteiden käyttö-, applikointi- tai antohetkellä, niiden katsotaan muodostavan olennaisen osan lopputuotteesta.

Lääkinnällisestä laitteesta tai aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta (joka on olennainen osa vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta) on annettava tiedot, joita tarvitaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioimiseksi. Tällaisia tietoja ovat seuraavat:

a) Tiedot lääkinnällisen laitteen tai implantoitavan lääkinnällisen laitteen valinnasta ja aiotusta tehtävästä sekä osoitus laitteen yhteensopivuudesta muiden tuotteen komponenttien kanssa.

b) Näyttö siitä, että lääkinnällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 93/42/ETY([17]) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen tai että aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuva osa on neuvoston direktiivin 90/385/ETY([18]) liitteessä I vahvistettujen olennaisten vaatimusten mukainen.

c) Tarvittaessa näyttö siitä, että lääkinnällinen laite tai implantoitava lääkinnällinen laite on komission direktiivissä 2003/32/EY([19]) vahvistettujen BSE:tä/TSE:tä koskevien vaatimusten mukainen.

d) Tarvittaessa sellaisen arvioinnin tulokset, jonka direktiivin 93/42/ETY mukainen ilmoitettu laitos on tehnyt lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta tai direktiivin 90/385/ETY mukainen ilmoitettu tarkastuslaitos on tehnyt aktiivisesta implantoitavasta lääkinnällisestä laitteesta koostuvasta osasta.

Tämän kohdan d alakohdassa tarkoitetun arvioinnin tehneen ilmoitetun laitoksen tai tarkastuslaitoksen on hakemusta arvioivan toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä toimitettava kaikki tiedot, jotka liittyvät direktiivin 93/42/ETY tai direktiivin 90/385/ETY mukaisen arvioinnin tuloksiin. Näihin voivat kuulua asianomaiseen vaatimustenmukaisuuden arviointihakemukseen

[17] EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1.
[18] EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17.
[19] EUVL L 105, 26.4.2003, s. 18.

sisältyvät tiedot, jotka ovat tarpeen koko pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän yhdistelmälääkkeen arvioinnin kannalta.

4. MODUULIA 4 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

4.1. Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

Lääkkeiden farmakologista ja toksikologista testaamista koskevat tämän liitteen I osan moduulissa 4 esitetyt vaatimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin niiden ainutlaatuisten ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi. Jäljempänä olevassa 4.1, 4.2 ja 4.3 kohdassa esitetyissä teknisissä vaatimuksissa selitetään, miten tämän liitteen I osan vaatimuksia sovelletaan pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviin lääkkeisiin. Lisäksi tarvittaessa on asetettu lisävaatimuksia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden erityispiirteet huomioon ottaen.

Ei-kliinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien (*in vitro* ja *in vivo*) valintaperusteet on käsiteltävä ja perusteltava ei-kliinisessä katsauksessa. Valittuihin eläinmalleihin voi kuulua eläimiä, joiden immuniteetti on huonontunut, tai poistogeenisiä (knockout), humanisoituja tai siirtogeenisiä eläimiä. Homologisten mallien (esim. hiirissä analysoidut hiiren solut) tai tautia jäljittelevien mallien käyttöä on harkittava erityisesti immunogeenisuus- ja immunotoksisuustutkimusten osalta.

Niiden vaatimusten lisäksi, jotka esitetään I osassa, on annettava tiedot kaikkien lopputuotteessa olevien rakenneosien (kuten matriksien, kehikko- ja tukimateriaalien ja laitteiden) ja mahdollisten muiden aineiden (kuten solutuotteiden, biomolekyylien, biomateriaalien ja kemiallisten aineiden) turvallisuudesta, soveltuvuudesta ja biologisesta yhteensopivuudesta. Niiden fyysiset, mekaaniset, kemialliset ja biologiset ominaisuudet on otettava huomioon.

4.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

Kun päätetään sitä, kuinka laajoja ja minkä tyyppisiä ei-kliinisiä tutkimuksia on tehtävä, jotta saadaan riittävästi ei-kliinisiä turvallisuustietoja, on otettava huomioon, millainen geeniterapiassa käytettävä lääke on.

4.2.1. *Farmakologia*

a) Ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvien toimien *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset (eli farmakodynaamiset periaatteen toimivuutta osoittavat tutkimukset) on toimitettava käyttäen malleja, joilla on tarkoitus relevanteilla eläinlajeilla osoittaa, että nukleiinihapposekvenssi tavoittaa aiotun kohteensa (kohde-elin tai -solut) ja huolehtii sen aiotusta tehtävästä (ilmentymistaso ja toiminnallinen tehtävä). Tiedot nukleiinihapposekvenssin

toiminnan kestosta ja ehdotetusta annostasosta kliinisissä tutkimuksissa on toimitettava.

b) Kohdeselektiivisyys: Kun geeniterapiassa käytettävällä lääkkeellä on tarkoitus olla selektiivinen tai kohteen kannalta rajoitettu tehtävä, on toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa vahvistetaan kohdesoluissa ja -kudoksissa toteutettavan tehtävän ja toiminnan spesifisyys ja kesto.

4.2.2. *Farmakokinetiikka*

a) Biologista jakautumista koskeviin biodistribuutiotutkimuksiin on kuuluttava tutkimuksia pysyvyydestä, puhdistumasta ja kulkeutumisesta. Biodistribuutiotutkimuksissa on lisäksi käsiteltävä iturataan siirtymisen riskiä.

b) Ympäristöriskin arvioinnin mukana on toimitettava tiedot tutkimuksista, jotka koskevat erittymistä ja siirtymisriskiä kolmansiin osapuoliin, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

4.2.3. *Toksikologia*

a) Geeniterapiassa käytettävän lopullisessa muodossaan olevan lääkkeen toksisuus on arvioitava. Lisäksi, tuotetyypin mukaan, on huomioitava vaikuttavan aineen ja apuaineiden yksittäinen testaus ja arvioitava niiden ilmennettäviin nukleiinihapposekvensseihin perustuvien muiden tuotteiden *in vivo* -vaikutus, joita ei ole tarkoitettu aikaansaamaan lopullisen lääkkeen vaikutuskohteena olevia fysiologisia toimintoja.

b) Kerta-annoksen toksisuuskokeet voidaan yhdistää turvallisuuskysymyksiä koskeviin farmakologisiin ja farmakokineettisiin tutkimuksiin esim. pysyvyyden tutkimiseksi.

c) Toistetun annon toksisuustutkimukset on esitettävä silloin, kun ihmisille on tarkoitus antaa moninkertainen annos. Antotavan ja -järjestelyn on tiiviisti noudatettava suunniteltua kliinistä annostusta. Tapauksissa, joissa kerta-annos voi johtaa nukleiinihapposekvenssin pitkittyneeseen toimintaan ihmisessä, on harkittava toistetun annostelun toksisuustutkimuksia. Tutkimusten kesto voi olla pidempi kuin vakiomuotoisissa toksisuustutkimuksissa geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden pysyvyyden ja ennakoitujen mahdollisten riskien mukaan. Kesto on perusteltava.

d) Genotoksisuutta on tutkittava. Vakiomuotoiset genotoksisuustutkimukset on tehtävä kuitenkin vain silloin, kun ne ovat tarpeen tietyn epäpuhtauden tai kuljetusjärjestelmän komponentin testaamiseksi.

e) Karsinogeenisuutta on tutkittava. Jyrsijöillä tehtäviä vakiomuotoisia eliniän karsinogeenisuustutkimuksia ei edellytetä. Tuotetyypin mukaan on kuitenkin arvioitava tuumorigeeninen potentiaali asian kannalta merkityksellisissä *in vivo- / in vitro* -malleissa.

f) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus: On toimitettava tiedot tutkimuksista, joissa käsitellään vaikutuksia hedelmällisyyteen ja yleiseen lisääntymiskykyyn. On toimitettava tiedot alkio-/sikiötoksisuuskokeista ja perinataalitutkimuksista sekä iturataan siirtymistä koskevista tutkimuksista, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

g) *Toksisuutta koskevat lisätutkimukset*

— Integrointitestit: Tiedot integrointitesteistä on toimitettava kaikista geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, ellei näiden tutkimusten tekemättä jättämistä voida perustella tieteellisesti, esim. koska nukleiinihapposekvenssit eivät hakeudu solun tumaan. Niistä geeniterapiassa käytettävistä lääkkeistä, joiden ei oleteta kykenevän integroitumaan, on tehtävä integrointitestit, jos biodistribuutiotiedoista ilmenee, että on olemassa iturataan siirtymisen riski.

— Immunogeenisuus ja immunotoksisuus: mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

4.3. Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä ja kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset

4.3.1. *Farmakologia*

a) Primaariset farmakologiset tutkimukset riittävät osoittamaan periaatteen toimivuuden. Solupohjaisten tuotteiden vuorovaikutusta ympäröivän kudoksen kanssa on tutkittava.

b) On määritettävä se tuotteen määrä, joka tarvitaan halutun vaikutuksen / efektiivisen annoksen saamiseksi, ja tuotetyypin mukaan annostelutiheys.

c) Sekundaariset farmakologiset tutkimukset on otettava huomioon niiden mahdollisten fysiologisten vaikutusten arvioimiseksi, jotka eivät liity somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden, kudosmuokkaustuotteiden tai muiden aineiden haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen, sillä asiaankuuluvan proteiinin tai asiaankuuluvien proteiinien lisäksi saattaa erittyä biologisesti aktiivisia molekyylejä tai asiaankuuluvalla proteiinilla tai asiaankuuluvilla proteiineilla saattaa olla ei-haluttuja kohteita.

4.3.2. *Farmakokinetiikka*

a) Perinteisiä farmakokineettisiä tutkimuksia, joissa tutkitaan imeytymistä, jakautumista, aineenvaihduntaa ja erittymistä, ei edellytetä. Sellaisia parametreja kuin elinkelpoisuus, pysyvyys, jakautuminen, kasvu, eriytyminen ja kulkeutuminen on kuitenkin tutkittava, ellei tätä ole hakemuksessa muutoin asianmukaisesti perusteltu kyseisen tuotetyypin perusteella.

b) Sellaisten somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden ja kudosmuokkaustuotteiden osalta, jotka tuottavat systeemisesti aktiivisia biomolekyylejä, on tutkittava näiden molekyylien ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää.

4.3.3. *Toksikologia*

a) Lopullisen tuotteen toksisuus on arvioitava. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden), apuaineiden, muiden aineiden ja mahdollisesti prosessiin liittyvien epäpuhtauksien yksittäinen testaus on otettava harkintaan.

b) Havaintojen kesto voi olla pidempi kuin vakiomuotoisissa toksisuustutkimuksissa, ja lääkkeen ennakoitu käyttöikä sekä sen farmakodynaaminen ja farmakokineettinen profiili on otettava huomioon. Kesto on perusteltava.

c) Perinteisiä karsinogeenisuus- ja genotoksisuustutkimuksia ei edellytetä paitsi tuotteen tuumorigeenisen potentiaalin osalta.

d) Mahdollisia immunogeenisiä ja immunotoksisia vaikutuksia on tutkittava.

e) Kun on kyse eläinten soluja sisältävistä solupohjaisista tuotteista, on käsiteltävä niihin liittyviä spesifisiä turvallisuusnäkökohtia, kuten ksenogeenisten patogeenien siirtymistä ihmiseen.

5. MODUULIA 5 KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

5.1. **Kaikkia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.1.1. Tässä IV osan kohdassa esitetyt vaatimukset täydentävät tämän liitteen I osan 5 moduulissa esitettyjä vaatimuksia.

5.1.2. Jos pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen kliininen käyttö edellyttää spesifistä samanaikaista hoitoa ja siihen liittyy kirurgisia toimenpiteitä, on tutkittava ja kuvattava koko terapeuttinen menettely. On

annettava tietoa kyseisten menettelyjen standardoinnista ja optimoinnista kliinisen kehittämisen aikana.

Jos niillä lääkinnällisillä laitteilla, joita käytetään pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen applikoimiseksi, implantoimiseksi tai antamiseksi tehtävän kirurgisen toimenpiteen aikana, saattaa olla vaikutusta pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen, on näistä laitteista annettava tiedot.

On määritettävä applikoimisessa, implantoinnissa, antamisessa tai seurantatoimissa tarvittava erityinen asiantuntemus. Tarvittaessa on toimitettava näiden tuotteiden käyttöä, applikoimista, implantoimista tai antamista käsittelevä terveydenhuollon ammattihenkilöille suunnattu koulutussuunnitelma.

5.1.3. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkkeiden luonteen vuoksi niiden valmistusprosessi voi muuttua kliinisen kehittämisen kuluessa, joten vertailukelpoisuuden osoittavia lisätutkimuksia saatetaan edellyttää.

5.1.4. Kliinisen kehittämisen aikana on käsiteltävä riskejä, jotka liittyvät mahdollisiin infektoiviin tekijöihin tai eläinlähteistä saadun materiaalin käyttöön, ja tällaisten riskien vähentämiseksi toteutettuja toimenpiteitä.

5.1.5. Annoksen valinta ja käyttöaikataulu on määriteltävä annosten määrittelyä koskevilla tutkimuksilla.

5.1.6. Ehdotettujen käyttöaiheiden tehon tueksi on esitettävä merkityksellisiä tuloksia kliinisistä tutkimuksista, joissa on käytetty aiotun käyttötarkoituksen kannalta kliinisesti merkityksellisiä tutkittavia ominaisuuksia. Tietyissä kliinisissä oloissa saatetaan edellyttää näyttöä pitkän aikavälin tehosta. On esitettävä strategia pitkän aikavälin tehon arvioimiseksi.

5.1.7. Turvallisuuden ja tehon pitkän aikavälin seurantaa koskeva strategia on sisällytettävä riskinhallintasuunnitelmaan.

5.1.8. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien yhdistelmälääkkeiden turvallisuutta ja tehoa koskevat tutkimukset on suunniteltava koko yhdistelmälääkettä varten ja toteutettava koko yhdistelmälääkkeellä.

5.2. Geeniterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset

5.2.1. *Ihmisiä koskevat farmakokineettiset tutkimukset*

Ihmisiä koskeviin farmakokineettisiin tutkimuksiin on sisällyttävä seuraavat näkökohdat:

a) geeniterapiassa käytettävien lääkkeiden erittymistä käsittelevät tutkimukset;

b) biodistribuutiotutkimukset;

c) lääkkeen farmakokineettiset tutkimukset ja geenin ilmenemistuote (esim. tuotetut proteiinit tai geeniyhdistelmät).

5.2.2. *Ihmisiä koskevat farmakodynaamiset tutkimukset*

Ihmisiä koskevissa farmakodynaamisissa tutkimuksissa on käsiteltävä nukleiinihapposekvenssin ilmentymistä ja toimintaa geeniterapiassa käytettävän lääkkeen antamisen jälkeen.

5.2.3. *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

a) monistumiskykyisen vektorin ilmaantuminen;

b) uusien kantojen ilmaantuminen;

c) olemassa olevien genomisekvenssien uudelleenjärjestely;

d) insertiomutageenisuudesta johtuva neoplastinen jakaantuminen.

5.3. **Somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset**

5.3.1. *Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon*

Niiden somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden osalta, joiden vaikutustapa perustuu määriteltyjen aktiivisten biomolekyylien tuotantoon, on käsiteltävä kyseisten molekyylien farmakokineettistä profiilia (erityisesti ilmentymisen jakautumista, kestoa ja määrää), mikäli tämä on mahdollista.

5.3.2. *Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutio, pysyvyys ja pitkäaikainen pysyvyys siirteenä*

Somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkkeiden komponenttien biodistribuutiota, pysyvyyttä ja pitkäaikaista pysyvyyttä siirteenä on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.3.3. *Turvallisuustutkimukset*

Turvallisuustutkimuksissa on käsiteltävä seuraavia näkökohtia:

a) jakautuminen ja siirteen pysyvyys tarkoitetussa kohteessa tuotteen paikalleen asettamisen, applikoinnin tai antamisen jälkeen;

b) ektooppinen siirto;

c) onkogeeninen transformaatio ja solu-/kudoslinjan muuttumattomuus.

5.4. **Kudosmuokkaustuotteita koskevat erityisvaatimukset**

5.4.1. *Farmakokineettiset tutkimukset*

Jos tavanomaisilla farmakokineettisillä tutkimuksilla ei ole merkitystä kudosmuokkaustuotteiden kannalta, kudosmuokkaustuotteiden komponenttien biodistribuutiota, pysyvyyttä ja hajoamista on käsiteltävä kliinisen kehittämisen aikana.

5.4.2. *Farmakodynaamiset tutkimukset*

Farmakodynaamiset tutkimukset on suunniteltava nimenomaan kudosmuokkaustuotteiden erityispiirteet huomioon ottaen. On esitettävä näyttöä periaatteen toimivuudesta ja tuotteen kinetiikasta aiotun uudistamis-, korjaamis- tai korvaamisvaikutuksen saamiseksi. Aiottuun toimintaan ja rakenteeseen liittyvät soveltuvat farmakodynaamiset merkkiaineet on otettava huomioon.

5.4.3. *Turvallisuustutkimukset*

Sovelletaan 5.3.3 kohtaa.

LIITE III

PÄTEVYYSVAATIMUKSET TÄYTTÄVÄÄ HENKILÖÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

1. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava korkeakoulututkinto yhdellä tai useammalla seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava vähintään kahden vuoden kokoaikainen käytännön työkokemus yhdessä tai useammassa yrityksessä, jotka ovat luvan saaneita valmistajia, ja hänellä on oltava riittävä tietämys valmistuksesta, testauksesta, toimitusketjuista, hyvistä tuotantotavoista ja lääkkeiden laatujärjestelmistä sekä sääntelyprosesseista ja hakemusmateriaalin sisällöstä lääkkeiden laadun varmistamiseksi.

3. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettisista ja käytännön opinnoista koostuvan yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta, jossakin seuraavista tieteenaloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

   Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos opinto-ohjelman jälkeen on vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisölle avoimessa apteekissa ja joka vahvistetaan yliopistotasoisella kuulustelulla.

   Jos jäsenvaltiossa on yhtä aikaa kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samanarvoisiksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, joka johtaa yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samanarvoiseksi tunnustetun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävään tutkintotodistukseen, todistukseen tai muuhun muodollista kelpoisuutta osoittavaan asiakirjaan, täyttävän toisessa alakohdassa tarkoitetut ajallista kestoa koskevat edellytykset, jos asianomainen jäsenvaltio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

   Opinto-ohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

   a) kokeellinen fysiikka,

   b) yleinen ja epäorgaaninen kemia,

   c) orgaaninen kemia,

   d) analyyttinen kemia,

   e) farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka,

   f) yleinen ja soveltava biokemia (lääketieteellinen),

   g) fysiologia,

   h) mikrobiologia,

   i) farmakologia,

   j) farmaseuttinen teknologia,

k) toksikologia,

l) farmakognosia (oppi eläin- ja kasvikunnasta peräisin olevien luonnonaineiden vaikuttavien aineosien koostumuksesta ja vaikutuksista).

Näiden aineiden opintojen tulisi olla siten tasapainotettuja, että ne antavat asianomaiselle kyvyn täyttää 153 artiklassa määritellyt velvollisuudet.

Jos tietyt ensimmäisessä alakohdassa mainitut tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat eivät täytä tässä kohdassa vahvistettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistua siitä, että asianomainen hankkii todisteet riittävistä tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa.

4. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava yhdessä tai useammassa yrityksessä tai voittoa tavoittelemattomassa yhteisössä, jolla on lupa valmistaa lääkkeitä, vähintään kahden vuoden kokemus lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja lääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen liittyvistä tehtävistä.

5. Henkilö, joka hoiti 152 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä jäsenvaltiossa toisen neuvoston direktiivin 75/319/ETY[20] tullessa voimaan tuossa valtiossa, mutta ei täytä tässä liitteessä säädettyjä edellytyksiä, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista unionissa.

6. Sitä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta – tai kyseessä olevan jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta – tieteenalalla, joka antaa hänelle pätevyyden hoitaa 48 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan – jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 21 päivää toukokuuta 1975 – pitää pätevänä suorittamaan 152 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuossa jäsenvaltiossa tämän direktiivin tiedoksi antamisesta alkaen edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä tai voittoa tavoittelemattomassa yhteisössä, jolla on valmistuslupa, seuraavia tehtäviä vähintään kahden vuoden ajan ennen 21 päivää toukokuuta 1985: tuotannon valvonta tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointi, ja lääkkeiden laadun varmistamiseksi välttämätön testaus ja tarkastaminen 152 artiklassa tarkoitetun henkilön välittömässä alaisuudessa.

[20] Toinen neuvoston direktiivi 75/319/ETY, annettu 20 päivänä toukokuuta 1975, lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä (EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13). Direktiivi ei ole enää voimassa.

LIITE IV

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN TIEDOT

Lääkkeen ulkopakkauksessa tai sen puuttuessa sisäpakkauksessa on oltava seuraavat merkinnät:

(a) lääkkeen nimi, myös pistekirjoituksena, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille; jos valmiste sisältää enintään kolmea vaikuttavaa ainetta, kansainvälinen yhteisen kansainvälisen nimistön mukainen nimi (INN) tai, jos sellaista ei ole, yleisnimi on mainittava;

(b) vaikuttavien aineiden koostumus laadullisesti ja määrällisesti annosyksikköä kohden ilmaistuna tai antotavan mukaisesti tiettyä tilavuutta tai painoa kohden niiden yleisnimiä käyttäen;

(c) lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksikköinä;

(d) luettelo niistä apuaineista, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus ja jotka sisältyvät 68 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin;

(e) antotapa ja tarvittaessa antoreitti. Lisäksi on jätettävä tyhjä tila, johon voidaan merkitä määrätty annostus;

(f) erityisvaroitus, jos lääkettä ei saa säilyttää lasten ulottuvilla eikä lasten näkyvillä;

(g) erityisvaroitus, jos se on tarpeen asianomaiselle lääkkeelle;

(h) viimeinen käyttöpäivä selvin merkinnöin (kuukausi/vuosi);

(i) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimet;

(j) tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden tai lääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta sekä viittaus mahdollisesti olemassa olevaan keräysjärjestelmään;

(k) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa haltijan nimeämän edustajan nimi;

(l) lääkkeen myyntiluvan numero;

(m) valmistajan eränumero;

(n) käyttöohjeet sellaisille lääkkeille, joista ei edellytetä lääkemääräystä;

(o) radiofarmaseuttisia lääkkeitä lukuun ottamatta 67 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen lääkkeiden turvaominaisuudet, joiden ansiosta tukkukauppiaat ja henkilöt, joilla on lupa tai valtuudet toimittaa lääkkeitä väestölle, voivat

i) tarkastaa lääkkeiden aitouden; ja

ii) tunnistaa yksittäiset pakkaukset;

- sekä ulkopakkauksen peukaloinnin paljastava mekanismi.

LIITE V

VALMISTEYHTEENVEDON SISÄLTÖ

Valmisteyhteenvedossa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

1) lääkkeen nimi, vahvuus ja lääkemuoto;

2) laadullinen ja määrällinen koostumus (vaikuttavat aineet ja apuaine), jonka tunteminen on olennaista, jotta lääkettä voidaan antaa oikein. On käytettävä tavanomaista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;

3) lääkemuoto;

4) kliiniset tiedot:

   (a) käyttöaiheet,

   (b) annostus ja antotapa aikuisille ja tarvittaessa lapsille,

   (c) vasta-aiheet,

   (d) varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, ja immunologisten lääkkeiden osalta ne erityiset varotoimet, joihin immunologista lääkettä käsittelevien henkilöiden ja sitä potilaille antavien henkilöiden tulee ryhtyä, sekä mahdolliset varotoimet, joihin potilaan tulee ryhtyä,

   (e) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muun tyyppiset yhteisvaikutukset,

   (f) käyttö raskauden ja imetyksen aikana,

   (g) vaikutukset ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita,

   (h) ei-toivotut vaikutukset,

   (i) yliannostus (oireet, toimenpiteet hätätilanteessa, vasta-aineet);

5) farmakologiset ominaisuudet:

   (a) farmakodynaamiset ominaisuudet,

   (b) farmakokineettiset ominaisuudet,

   (c) ei-kliiniset turvallisuustiedot;

6) farmaseuttiset tiedot:

   (a) apuaineiden luettelo,

   (b) merkittävät yhteensopimattomuudet,

   (c) säilyvyysaika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun sisäpakkaus avataan ensimmäisen kerran;

   (d) erityiset säilytystä koskevat varotoimet,

   (e) pakkaustyyppi ja pakkauskoko,

   (f) tarvittaessa erityiset varotoimet käytetyn lääkkeen tai tällaisesta lääkkeestä peräisin olevien jätteiden hävittämisessä. Kun on kyse mikrobilääkkeistä, varotoimien lisäksi varoitus siitä, että lääkkeen epäasianmukainen hävittäminen lisää mikrobilääkeresistenssiä;

7) myyntiluvan haltija;

8) myyntiluvan numerot;

9) myyntiluvan myöntämis- tai uudistamispäivämäärä;

10) tekstin muuttamispäivämäärä;

11) radiofarmaseuttisista lääkkeistä täydelliset yksityiskohdat sisäisen säteilyn annosmittauksesta;

12) radiofarmaseuttisista lääkkeistä yksityiskohtaiset lisäohjeet tällaisten valmisteiden ex tempore -valmistusta ja laaduntarkastusta varten ja tarvittaessa enimmäissäilytysaika, jonka kuluessa mikä tahansa välituote, kuten eluaatti, tai käyttövalmis radiofarmaseuttinen lääke täyttää laatuvaatimukset.

Edellä 9–12 artiklassa tarkoitettujen myyntilupien ja niiden myöhempien muutosten osalta ei tarvitse sisällyttää niitä viitevalmisteen valmisteyhteenvedon kohtia, jotka koskevat käyttöaiheita tai annostustapoja, jotka kuuluivat edelleen patenttilainsäädännön piiriin rinnakkaislääkkeen tai biosimilaarin markkinoille saattamisen ajankohtana.

LIITE VI

PAKKAUSSELOSTEEN SISÄLTÖ

Pakkausselosteessa tulee olla jäljempänä mainitussa järjestyksessä seuraavat tiedot:

(1) lääkkeen tunnistamiseksi:

a) lääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto ja tarvittaessa täsmennetään, onko se tarkoitettu vauvoille, lapsille vai aikuisille. Yleisnimi on sisällytettävä, jos lääke sisältää ainoastaan yhtä vaikuttavaa ainetta ja jos sillä on keksitty nimi,

b) farmakoterapeuttinen luokka tai vaikutustapa potilaalle helposti ymmärrettävin käsittein;

(2) käyttöaiheet;

(3) tiedot, jotka ovat tarpeellisia ennen lääkkeen ottamista:

a) vasta-aiheet,

b) tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimet;

c) yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset (esimerkiksi alkoholi, tupakka ja elintarvikkeet), jotka voivat vaikuttaa lääkkeen vaikutukseen,

d) erityisvaroitukset;

(4) oikean käytön kannalta tarpeelliset ja tavanomaiset ohjeet, erityisesti:

a) annostus,

b) antotapa ja tarvittaessa antoreitti,

c) antotiheys, ja tarvittaessa täsmennetään sopiva ajankohta, jolloin lääke voidaan antaa tai on annettava,

- ja tarvittaessa lääkkeen luonteen mukaan:

d) hoidon kesto silloin, kun sen on oltava rajoitettu,

e) yliannostustapauksessa toteutettavat toimenpiteet (kuten oireet, menettelyt hätätilanteessa),

f) toimenpiteet, kun yksi tai useampi annos on jätetty ottamatta,

g) tarvittaessa maininta vierotusoireiden vaarasta,

h) nimenomainen kehotus kääntyä tapauksen mukaan lääkärin tai farmaseuttisen henkilöstön puoleen lääkkeen käytön selventämiseksi;

(5) kuvaus haittavaikutuksista, joita voi esiintyä käytettäessä lääkettä tavanomaiseen tapaan, ja tällaisessa tapauksessa suoritettavat toimenpiteet tarvittaessa;

(6) viittaukset seuraaviin:

a) myyntipäällysmerkinnöissä ilmoitettu viimeinen käyttöpäivä sekä lääkkeen käyttämistä kyseisen päivämäärän jälkeen koskeva varoitus,

b) tarvittaessa erityiset säilytystä koskevat varotoimet,

c) tarvittaessa varoitus näkyvistä pilaantumisen merkeistä,

d) laadullinen koostumus (vaikuttavat aineet ja apuaineet) sekä ilmoitus vaikuttavien aineiden määristä yleisnimiä käyttäen lääkkeen jokaisen pakkaustyypin osalta,

e) lääkemuoto ja sisältö ilmaistuna painona, tilavuutena tai annosyksikköinä lääkkeen jokaisen pakkaustyypin osalta,

f) tiedot siitä, missä pakkausseloste on saatavilla vammaisille henkilöille esteettömässä muodossa,

g) myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä tarvittaessa sen nimeämien jäsenvaltioissa olevien edustajien nimet,

h) valmistajan nimi ja osoite;

(7) päivä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu;

(8) mikrobilääkkeiden osalta varoitus siitä, että lääkkeen epäasianmukainen käyttö ja hävittäminen lisää mikrobilääkeresistenssiä.

Edellä 3 kohdassa esitetyssä luettelossa on

a) otettava huomioon tiettyjen käyttäjäryhmien (esimerkiksi lapset, raskaana olevat tai imettävät naiset, ikääntyneet ja henkilöt, joilla on erityinen sairaudentila, ja vammaiset henkilöt) erityistilanteet,

b) mainittava tarvittaessa mahdolliset vaikutukset kykyyn kuljettaa ajoneuvoja tai käyttää tiettyjä koneita,

c) esitettävä luettelo apuaineista, joiden tietäminen on tärkeää lääkkeen tehokkaan ja turvallisen käytön kannalta ja jotka sisältyvät 77 artiklan mukaisesti julkaistuihin yksityiskohtaisiin ohjeisiin.

LIITE VII

28 ARTIKLASSA TARKOITETTUJEN MUKAUTETTUJEN KEHYSTEN SOVELTAMISALAT

Faageja sisältävät lääkkeet tapauksissa, joissa lääkkeen koostumus vaihtelee kliinisen tilanteen mukaan.

LIITE VIII

VASTAAVUUSTAULUKKO

Direktiivi 2001/83/EY	Asetus (EY) N:o 1901/2006	Tämä direktiivi
2 artiklan 1 kohta		1 artiklan 1 ja 2 kohta
2 artiklan 2 kohta		1 artiklan 4 kohta
2 artiklan 3 kohta		1 artiklan 3 kohta ja 142 artiklan 1 kohdan toinen virke
3 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		1 artiklan 5 kohdan a, b ja c alakohta
3 artiklan 7 kohta		2 artiklan 1 ja 2 kohta
4 artiklan 4 kohta		1 artiklan 10 kohdan a alakohta
110 artikla		1 artiklan 7 kohta
4 artiklan 3 kohta		1 artiklan 9 kohta
4 artiklan 5 kohta		1 artiklan 8 kohta
5 artiklan 1 kohta		3 artiklan 1 kohta
5 artiklan 2 kohta		3 artiklan 2 kohta
5 artiklan 3 kohta		3 artiklan 3 kohta
5 artiklan 4 kohta		3 artiklan 4 kohta
6 artiklan 1 kohta		5 artikla
6 artiklan 2 kohta		16 artiklan 1 kohta
7 artikla		16 artiklan 2 kohta
6 artiklan 1 kohta		5 artiklan 1 kohta
8 artiklan 3 kohta		6 artiklan 2 kohta ja liite I
8 artiklan 3 kohdan toinen ja kolmas alakohta		6 artiklan 3 ja 4 kohta

	7 ja 8 artikla	6 artiklan 5 kohta
	9 artikla	6 artiklan 6 kohta
12 artikla		7 artikla
10 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		9 artiklan 1 kohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan kolmas virke		9 artiklan 3 kohdan toinen alakohta
10 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta		9 artiklan 3 kohta
10 artiklan 2 kohdan b alakohdan toinen virke		9 artiklan 4 kohta
10 artiklan 3 kohta		10 artikla
10 artiklan 4 kohta		11 artikla
10 a artikla		13 artikla
10 c artikla		14 artikla
17 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		30 artikla
17 artiklan 1 kohdan toinen alakohta		33 artiklan 1 ja 2 kohta, 35 artikla
17 artiklan 2 kohta		33 artiklan 3 kohta
18 artikla		33 artiklan 4 kohta
19 artiklan 1 kohta		29 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohta
	23 artiklan 1 kohta	48 artiklan 1 ja 2 kohta
	23 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a ja b alakohta	48 artiklan 3 kohta
	23 artiklan 2 kohdan toinen alakohta	48 artiklan 4 kohta
	23 artiklan 3 kohdan toinen alakohta	48 artiklan 5 kohta
	24 artikla	48 artiklan 6 kohta

	28 artiklan 1 kohdan toinen alakohta	49 artiklan 1 kohta
	28 artiklan 2 kohta	49 artiklan 2 kohta
	28 artiklan 3 kohdan ensimmäinen virke	49 artiklan 3 kohta
	29 artiklan kolmas kohta	49 artiklan 4 kohta
20 artiklan ensimmäinen alakohta		8 artikla
21 artikla		43 artikla
21 a artiklan ensimmäinen alakohta		44 artiklan 1 kohdan a–f alakohta
21 a artiklan toinen alakohta		44 artiklan 2 kohta
22 artikla		45 artiklan 1 ja 2 kohta
26 artiklan 1 kohta		47 artiklan 1 kohdan a, b ja c alakohta
26 artiklan 2 ja 3 kohta		47 artiklan 2 ja 3 kohta
6 artiklan 1 a kohta		56 artiklan 1 kohta
23 a artiklan ensimmäinen alakohta		56 artiklan 2 kohta
8 artiklan 2 kohta		56 artiklan 6 kohta
23 a artiklan kolmas alakohta		56 artiklan 9 kohta
25 artikla		61 artikla
70 artikla		50 artikla
71 artiklan 1 kohta		51 artiklan 1 kohdan a–d alakohta
71 artiklan 2 kohta		51 artiklan 3 kohta
71 artiklan 3 kohta		51 artiklan 4 kohta
71 artiklan 4 ja 5 kohta		51 artiklan 5 ja 6 kohta
72 artikla		52 artikla
73 artikla		53 artikla

74 artikla		54 artikla
74 a artikla		55 artikla
11 artiklan ensimmäisen alakohdan johdantokappale		62 artiklan 1 kohta
11 artiklan toinen alakohta		62 artiklan 2 kohta
11 artiklan neljäs alakohta		62 artiklan 3 kohta
58 artikla		63 artiklan 1 kohta
63 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke		63 artiklan 2 kohta
58 artikla		63 artiklan 4 kohta
59 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale		64 artiklan 1 kohta
59 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta		64 artiklan 2 kohta
59 artiklan 3 kohta		64 artiklan 3 kohta
54 artiklan johdantokappale		65 artiklan 1 kohta
54 a artikla		67 artikla
66 artikla		68 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
67 artikla		68 artiklan 4 kohta
56 artikla		70 artikla
56 a artikla		71 artikla
57 artikla		72 artikla
62 artikla		73 artikla
63 artiklan 1 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta		74 artiklan 1 ja 2 kohta
63 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke		74 artiklan 3 kohta
63 artiklan 3 kohdan toinen virke		74 artiklan 4 kohta

63 artiklan 3 kohdan ensimmäinen virke		75 artiklan johdantokappale ja a ja b kohta
61 artikla		76 artikla
60 artikla		78 artikla
64 artikla		79 artikla
65 artikla		77 artikla
10 artiklan 5 kohta		81 artiklan 2 kohdan d alakohta
10 artiklan 6 kohta		85 artikla
27 artikla		37 artikla
28 artiklan 1 kohta		34 artiklan 1 ja 2 kohta, 36 artiklan 1 ja 2 kohta
28 artiklan 2 kohta		36 artiklan 5 ja 6 kohta
28 artiklan 3 kohta		34 artiklan 5 kohta
28 artiklan 4 ja 5 kohta		34 artiklan 6 ja 7 kohta, 36 artiklan 6 ja 8 kohta
29 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		38 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
29 artiklan 4 kohdan ensimmäinen virke		38 artiklan 4 kohta
29 artiklan 6 kohta		38 artiklan 5 kohta
30 artiklan 1 kohta		39 artikla
30 artiklan 2 kohta		40 artikla
32 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		41 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
32 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a–d alakohta		41 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a–d alakohta
32 artiklan 4 kohdan toinen ja kolmas alakohta		41 artiklan 4 kohdan toinen ja kolmas alakohta
32 artiklan 5 kohta		41 artiklan 5 kohta
33 artikla		42 artikla

81 artiklan kolmas alakohta		56 artiklan 3 kohdan toinen alakohta
	33 artikla	59 artikla
	35 artikla	60 artikla
34 artikla		42 artikla
	36 artiklan 1 kohta	86 artiklan 1 kohta
	36 artiklan 2 kohta	86 artiklan 2 kohta
	36 artiklan 3 kohta	86 artiklan 3 kohta
	36 artiklan 5 kohta	86 artiklan 4 kohta
22 a artiklan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a ja b alakohta		87 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan johdantokappale ja a ja b alakohta
22 a artiklan toinen alakohta		87 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
22 a artiklan 2 ja 3 kohta		87 artiklan 2 ja 3 kohta
22 b artikla		88 artikla
22 c artikla		89 artikla
23 artiklan 1, 2 ja 3 kohta		90 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
23 artiklan 4 kohdan ensimmäinen alakohta		90 artiklan 4 kohdan ensimmäinen virke
23 artiklan 4 kohdan toinen alakohta		90 artiklan 5 kohta
23 b artiklan 1 kohta		92 artiklan 2 kohta
23 b artiklan 2 kohta		92 artiklan 3 kohdan ensimmäinen ja toinen virke
23 b artiklan 2 a kohta		92 artiklan 4 kohdan johdantokappale ja a ja b alakohta
35 artikla		93 artikla
	45 artiklan 1 kohta	94 artiklan 1 kohta

	46 artiklan 3 kohta	94 artiklan 3 kohta
	46 artiklan 4 kohta	94 artiklan 4 kohta
	46 artiklan 5 kohta	94 artiklan 5 kohta
31 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		95 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke
		95 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke
31 artiklan 1 kohdan toinen, kolmas, neljäs ja viides alakohta		95 artiklan 1 kohdan toinen, kolmas, neljäs ja viides alakohta
31 artiklan 2, 3 ja 4 kohta		95 artiklan 2, 3 ja 4 kohta
101 artikla		96 artikla
102 artiklan ensimmäisen alakohdan a–e alakohta		97 artiklan 1 kohta
102 artiklan toinen alakohta		97 artiklan 2 kohta
103 artikla		98 artikla
104 artiklan 1 ja 2 kohta		99 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
104 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		99 artiklan 4 kohta
104 artiklan 3 kohdan toinen alakohta		99 artiklan 5 kohta
104 artiklan 4 kohta		99 artiklan 6 kohta
104 a artikla		100 artikla
105 artikla		101 artikla
106 artikla		102 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a–c ja e alakohta
107 l artikla		103 artikla
106 a artikla		104 artikla

107 artikla		105 artiklan 1–5 kohta
107 a artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke		106 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan ensimmäinen virke
107 a artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan toinen virke		106 artiklan 1 kohdan ensimmäisen alakohdan kolmas virke
107 a artiklan 1 kohdan toinen alakohta		106 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
107 a artiklan 2–6 kohta		106 artiklan 2–6 kohta
107 b artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta		107 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta
107 b artiklan 1 kohdan toinen ja kolmas alakohta		107 artiklan 2 kohta
107 b artiklan 2 ja 3 kohta		107 artiklan 3 ja 4 kohta
107 c artikla		108 artikla
107 d artikla		109 artikla
107 e artikla		110 artikla
107 f artikla		111 artikla
107 g artikla		112 artikla
107 h artikla		113 artikla
107 i artikla		114 artikla
107 j artikla		115 artikla
107 k artikla		116 artikla
107 m artikla		117 artikla
107 n artikla		118 artikla
107 o artikla		119 artikla
107 p artikla		120 artikla

107 q artikla		121 artikla
108 artikla		122 artikla
108 a artikla		123 artikla
108 b artikla		124 artikla
13 artikla		125 artikla
14 artikla		126 artikla
15 artikla		127 artikla
39 artikla		128 artikla
68 artikla		129 artikla
69 artikla		130 artikla
100 artikla		131 artikla
124 artikla		132 artikla
16 artiklan 1 ja 2 kohta		133 artikla
16 artiklan 3 kohta, 53 artikla, 85 artikla, 119 artikla		133 artiklan 3 kohta
16 a artikla		134 artikla
16 b artikla		135 artikla
16 c artikla		136 artikla
16 d artikla		137 artikla
16 e artikla		138 artikla
16 f artikla		139 artikla
16 g artikla		140 artikla
16 h artiklan 1 kohta		141 artiklan 1 kohta
16 h artiklan 2 kohta		141 artiklan 2 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta
16 h artiklan 2 kohdan viides alakohta		141 artiklan 2 kohdan kolmas alakohta

16 h artiklan 3 ja 4 kohta		141 artiklan 3 ja 4 kohta
40 artiklan 1 kohta		142 artiklan 1 kohta
40 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta		142 artiklan 2 kohta
40 artiklan 2 kohdan toinen alakohta		142 artiklan 3 kohdan johdantokappale ja a alakohta
40 artiklan 3 kohta		142 artiklan 4 kohta
40 artiklan 4 kohta		142 artiklan 5 kohta
41 artiklan ensimmäinen alakohta		143 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a, b ja c alakohta
41 artiklan toinen alakohta		143 artiklan 2 kohta
42 artikla		144 artiklan 1 kohdan ensimmäinen alakohta, 144 artiklan 2 ja 3 kohta
43 artikla		144 artiklan 1 kohdan toinen alakohta
44 artikla		145 artikla
45 artikla		146 artikla
46 artikla		147 artiklan 1 ja 2 kohta
47 a artikla		149 artikla
52 b artiklan 1 kohta		150 artiklan 1 kohta
118 b artikla		150 artiklan 2 kohta
52 b artiklan 2 kohta		150 artiklan 3 kohta
48 artiklan 1 ja 2 kohta		151 artiklan 1 ja 2 kohta
49 artiklan 1 kohta		152 artiklan 1 kohta
51 artikla		153 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
52 artikla		154 artikla

52 a artikla		157 artikla
47 artiklan ensimmäinen, toinen, kolmas ja neljäs alakohta		160 artikla
47 artiklan viides alakohta		161 artikla
127 artikla		155 artikla
46 a artikla		156 artikla
52 a artikla		157 artikla
46 b artiklan 1, 2 ja 3 kohta		158 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
46 b artiklan 4 kohta		158 artiklan 4 kohta
111 b artikla		159 artikla
76 artikla		162 artikla
77 artikla		163 artikla
78 artikla		165 artiklan 1 kohdan toinen virke
79 artikla		164 artikla
80 artikla		166 artiklan 1–4 kohta
81 artikla		167 artikla
82 artikla		168 artikla
83 artikla		169 artikla
85 a artikla		170 artikla
85 b artiklan 1 kohta		171 artiklan 1 kohta
85 b artiklan 2 kohdan ensimmäinen ja kolmas alakohta		171 artiklan 2 kohta
85 b artiklan 3 ja 4 kohta		171 artiklan 3 ja 4 kohta
85 c artiklan 1 ja 2 kohta		172 artiklan 1 ja 2 kohta
85 c artiklan 6 kohta		172 artiklan 3 kohta

85 c artiklan 3 kohta		173 artiklan 1 ja 2 kohta
85 c artiklan 4 kohta		174 artiklan 1 kohta
85 c artiklan 5 kohta		174 artiklan 2 kohta
85 d artikla		174 artiklan 3 kohta
86 artikla		175 artikla
87 artikla		176 artiklan 1, 2 ja 3 kohta
88 artikla		177 artikla
89 artikla		178 artikla
90 artikla		179 artikla
91 artikla		180 artikla
92 artikla		181 artikla
93 artikla		182 artikla
94 artikla		183 artikla
95 artikla		184 artikla
96 artiklan 1 kohta		185 artiklan 1 kohta
96 artiklan 2 kohta		185 artiklan 3 kohta
97 artikla		186 artikla
98 artikla		187 artikla
111 artiklan 1 kohta		188 artiklan 1, 2 ja 6 kohta
111 artiklan 1 a kohta		188 artiklan 3 kohdan a alakohta
111 artiklan 1 b kohdan ensimmäinen kohta		188 artiklan 3 kohdan b alakohta
111 artiklan 1 b kohdan toisen alakohdan a ja b alakohta		188 artiklan 5 kohdan b, d ja f alakohta
111 artiklan 1 c kohta		188 artiklan 6 kohta
111 artiklan 1 d kohta		188 artiklan 5 kohdan g alakohta

111 artiklan 1 g kohta		188 artiklan 7 kohta
111 artiklan 1 h kohta		188 artiklan 8 kohta
111 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		188 artiklan 9 kohta
111 artiklan 3 kohdan toinen alakohta		188 artiklan 10 kohta
111 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta		188 artiklan 11 kohta
111 artiklan 4 kohta		188 artiklan 12 kohta
111 artiklan 5 kohdan ensimmäinen alakohta		188 artiklan 13 kohta
111 artiklan 6 kohta		188 artiklan 15 kohta
111 artiklan 7 kohta		188 artiklan 16 kohta
111 artiklan 8 kohta		188 artiklan 17 kohta
111 a artiklan ensimmäinen alakohta		190 artiklan 1 kohta
111 a artiklan toinen alakohta		190 artiklan 2 kohta
112 artikla		191 artikla
113 artikla		192 artikla
114 artikla		193 artikla
115 artikla		194 artikla
116 artiklan ensimmäinen alakohta		195 artiklan 1 kohta
116 artiklan toinen ja kolmas alakohta		195 artiklan 3 ja 4 kohta
118 artiklan 1 kohta		195 artiklan 5 kohta
117 artiklan 1 kohta		196 artiklan 1 kohdan johdantokappale ja a–e alakohta
117 artiklan 2 ja 3 kohta		196 artiklan 2 ja 3 kohta
117 a artiklan 1–3 kohta		197 artikla
118 artiklan 2 kohta		198 artikla
126 artikla		199 artikla

118 a artikla		206 artikla
118 c artikla		201 artiklan 2 kohta
122 artikla		202 artikla
123 artikla		203 artikla
125 artikla		204 artikla
126 a artiklan 1–4 kohta		205 artikla
126 b artikla		208 artikla
127 b artikla		207 artikla
5 a artikla		209 artiklan 1 kohta
8 artiklan 2 a kohta ja 2 b kohdan ensimmäinen alakohta		209 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta
8 artiklan 2 b kohdan toinen alakohta		209 artiklan 2 kohdan toinen alakohta
18 a artiklan 1 ja 2 kohta		209 artiklan 3 ja 4 kohta
20 artiklan toinen alakohta		209 artiklan 5 kohta
40 artiklan 1 a kohdan ensimmäinen alakohta		209 artiklan 6 kohta
40 artiklan 3 a kohta		209 artiklan 7 kohta
48 artiklan 3 kohta		209 artiklan 8 kohta
104 artiklan 3 kohdan kolmas alakohta		209 artiklan 9 kohta
127 d artiklan 1 kohta		209 artiklan 10 kohta
111 c artikla		210 artikla
8 artiklan 2 b kohta		211 artiklan 1 kohta
20 artiklan toinen alakohta		211 artiklan 2 kohta
40 artiklan 1 a kohta		211 artiklan 3 kohta
40 artiklan 3 a kohta		211 artiklan 4 kohta

126 c artikla		211 artiklan 5 kohta
127 d artikla		211 artiklan 9 kohta
127 c artikla		212 artikla
120 artikla		213 artikla
121 artiklan 1 kohta		214 artiklan 1 kohta
121 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta		214 artiklan 2 kohta
121 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		214 artiklan 3 kohta
121 artiklan 4 kohta		214 artiklan 4 kohta
121 a artikla		215 artikla
8 artiklan 3 kohdan a–c alakohta		Liitteessä I oleva 1, 2 ja 3 kohta
8 artiklan 3 kohdan d–i alakohta		Liitteessä I oleva 6–12 kohta
8 artiklan 3 kohdan ia–m alakohta		Liitteessä I oleva 14–20 kohta
9 artikla		Liitteessä I oleva 22 kohta
Liite I		Liite II
49 artiklan 2 kohta		Liitteessä IV oleva 1 kohta
49 artiklan 2 kohta		Liitteessä IV oleva 4 kohta
49 artiklan 3 kohdan ensimmäinen alakohta		Liitteessä IV oleva 5 kohta
50 artiklan 1 kohta		Liitteessä IV oleva 6 kohta
50 artiklan 2 kohdan ensimmäinen alakohta		Liitteessä IV oleva 7 kohta
54 artikla		65 artikla, liite V
11 artikla		Liite VI
59 artikla		Liitteessä VII oleva 1–7 kohta