EURÓPAI
BIZOTTSÁG

Brüsszel, 2023.4.26.
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

MELLÉKLETEK

a következőkhöz:

Javaslat

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS IRÁNYELVE

az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek uniós kódexéről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 2009/35/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről

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

I. MELLÉKLET

A KÉRELEMBEN EMLÍTETT INFORMÁCIÓK

1. a kérelmező, illetve adott esetben a gyártó neve vagy cégneve és állandó címe vagy székhelye;
2. a gyógyszer neve;
3. a gyógyszer valamennyi összetevőjének minőségi és mennyiségi adatai, az Egészségügyi Világszervezet ajánlásában szereplő nemzetközi szabadnév (INN) – amennyiben a gyógyszernek van INN-neve – vagy a vonatkozó kémiai név megadásával;
4. környezeti kockázatértékelés a 22. és 23. cikkben meghatározott követelményekkel összhangban;
5. a géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló, emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek esetében az emberi egészségre, az állatokra és a környezetre jelentett lehetséges veszélyeket azonosító és jellemző környezeti kockázatértékelés. Az értékelést a [felülvizsgált 726/2004/EK rendelet] 8. cikkében leírt elemekkel és az ezen irányelv II. mellékletében foglalt követelményekkel összhangban kell elvégezni, a 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv[1] II. mellékletében meghatározott elvek alapján, figyelembe véve a gyógyszerek sajátosságait.
6. a gyártási módszer leírása;
7. a terápiás javallatok, ellenjavallatok és a mellékhatások;
8. az adagolás, a gyógyszerforma, a beadási módszer, a beadási mód és a feltételezett felhasználhatósági időtartam;
9. a gyógyszer tárolásakor, alkalmazásakor vagy a keletkezett hulladékok ártalmatlanításakor meghozandó óv- és biztonsági intézkedések, valamint azok az esetleges veszélyek, amit a gyógyszer a környezetre jelent;
10. a gyártó által alkalmazott ellenőrzési módszerek leírása;
11. írásos nyilatkozat arról, hogy a gyógyszer gyártója a 160. cikk f) pontjával összhangban elvégzett ellenőrzések során meggyőződött arról, hogy a hatóanyag gyártója eleget tett a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó elveknek és iránymutatásoknak. Az írásos nyilatkozatnak tartalmaznia kell az audit napjára való utalást, valamint egy olyan nyilatkozatot, miszerint az ellenőrzés eredménye megerősíti, hogy a gyártás megfelel a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó elveknek.
12. a következő vizsgálatok eredményei:
    a) gyógyszerészeti (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) vizsgálatok,
    b) nem klinikai (toxikológiai és farmakológiai) vizsgálatok,
    c) klinikai vizsgálatok;

[1] Az Európai Parlament és a Tanács 2001/18/EK irányelve (2001. március 12.) a géntechnológiával módosított szervezetek környezetbe történő szándékos kibocsátásáról és a 90/220/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről – A Bizottság nyilatkozata (HL L 106., 2001.4.17., 1. o.).

13. adott esetben a klinikai adatok egyéb forrásaiból (beavatkozással nem járó klinikai kutatások, nyilvántartások) származó bizonyítékok;

14. a kérelmező farmakovigilancia-rendszerének összefoglalása, amely az alábbi elemeket tartalmazza:

    a) bizonyíték (igazolás) arról, hogy a kérelmező rendelkezik egy farmakovigilanciáért felelős, megfelelően képesített személlyel,

    b) a megfelelően képesített személy illetősége szerinti és feladatának elvégzése helyéül szolgáló tagállamok,

    c) a képesített személy elérhetősége,

    d) a kérelmező által aláírt nyilatkozat arról, hogy rendelkezik a VI. fejezetben felsorolt feladatok és felelősségek teljesítéséhez szükséges eszközökkel,

    e) hivatkozás arra a helyre, ahol a gyógyszer farmakovigilanciarendszer-törzsdokumentációját kezelik.

15. a kérelmező által az érintett gyógyszer vonatkozásában bevezetendő kockázatkezelési rendszert leíró kockázatkezelési terv, annak összefoglalójával együtt;

16. nyilatkozat arról, hogy az Európai Unión kívül végzett klinikai vizsgálatok megfelelnek az 536/2014/EU rendelet etikai követelményeinek;

17. egy, a 62. cikknek megfelelő alkalmazási előírás, a gyógyszer külső csomagolásának mintája, amely a IV. mellékletben előírt adatokat tartalmazza, és a gyógyszer közvetlen csomagolásának mintája, amely a 66. cikkben előírt adatokat tartalmazza, valamint a 64. cikknek megfelelő betegtájékoztató;

18. egy olyan dokumentum, amely igazolja, hogy a gyártó a saját országában engedéllyel rendelkezik a gyógyszerek gyártására;

19. másolat a következőkről:

    a) bármely, egy másik tagállamban vagy harmadik országban az adott gyógyszerre kiadott forgalombahozatali engedély, az adott esetben rendelkezésre álló időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben és a feltételezett mellékhatásokra vonatkozó jelentésekben szereplő biztonsági adatok összefoglalása, valamint azon tagállamok jegyzéke, ahol az ezen irányelvnek megfelelően benyújtott forgalombahozatali engedély iránti kérelem elbírálás alatt áll,

    b) a kérelmező által a 43. cikknek megfelelően javasolt, illetve a tagállam illetékes hatósága által a 62. cikknek megfelelően jóváhagyott alkalmazási előírás összefoglalása, valamint a 64. cikknek megfelelően javasolt, vagy a tagállam illetékes hatósága által a 76. cikknek megfelelően engedélyezett betegtájékoztató,

    c) a forgalomba hozatal engedélyezését elutasító határozat részletei és az elutasítás indoklása, akár az Unióban, akár harmadik országban történt,

20. a gyógyszernek a [felülvizsgált 726/2004/EK rendelet] 63. cikkében meghatározott ritka betegség gyógyszerévé való minősítésének másolata, az Ügynökség vonatkozó véleményének másolatával együtt;

21. amennyiben a kérelem antimikrobiális szerre vonatkozik, a kérelemnek a következőket is tartalmaznia kell:

a) az antimikrobiális stewardshipre vonatkozó terv, amely különösen a következőket vázolja fel:

   i. az antimikrobiális rezisztencia kialakulásának korlátozását célzó kockázatcsökkentő intézkedésekre vonatkozó információk, a gyógyszer alkalmazásával, rendelvényével és alkalmazásával kapcsolatban;

   ii. azt, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja hogyan szándékozik nyomon követni és jelenteni az illetékes hatóságnak az antimikrobiális szerrel szembeni rezisztenciát.

b) az 58. cikkben meghatározott különleges tájékoztatási követelmények leírása,

c) a kiszerelési méretre vonatkozó adatok, a szokásos adagolásnak és a kezelés időtartamának megfelelően.

22. Amennyiben a kérelem radionuklid-generátor forgalombahozatali engedélyére vonatkozik, a 6. és 9. cikkben meghatározott követelményeken kívül a következőket is tartalmaznia kell:

a) a rendszer általános ismertetése és a rendszer azon összetevőinek részletes ismertetése, amelyek befolyásolják a leányizotóp-készítmény összetételét vagy minőségét, valamint

b) az eluátum vagy a szublimátum mennyiségi és minőségi jellemzői.

23. a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó tanúsítványok.

II. MELLÉKLET

GYÓGYSZEREK VIZSGÁLATÁRA VONATKOZÓ ANALITIKAI, FARMAKOTOXIKOLÓGIAI ÉS KLINIKAI ELŐÍRÁSOK ÉS PROTOKOLLOK

TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés és általános elvek

I. rész: A forgalombahozatali engedélyhez szükséges dokumentáció szabványos követelményei

1. 1. modul: Adminisztratív információk

1.1. Tartalomjegyzék

1.2. Bejelentőlap

1.3. Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató

1.3.1. Alkalmazási előírás

1.3.2. Címkeszöveg és betegtájékoztató

1.3.3. Makettek és mintapéldányok

1.3.4. A tagállamokban már jóváhagyott alkalmazási előírások

1.4. Tájékoztatás a szakértőkről

1.5. Különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelmények

1.6. Környezeti kockázatértékelés

2. 2. modul: Összefoglalók

2.1. Általános tartalomjegyzék

2.2. Bevezetés

2.3. Általános minőségi összefoglaló

2.4. Nem klinikai áttekintés

2.5. Klinikai áttekintés

2.6. Nem klinikai összefoglaló

2.7. Klinikai összefoglaló

3. 3. modul: A kémiai és/vagy biológiai hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információ

3.1. Formátum és kiszerelés

3.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

3.2.1. Hatóanyag(ok)

3.2.1.1. Általános adatok, valamint a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok

3.2.1.2. A hatóanyag(ok) gyártási folyamata

3.2.1.3. A hatóanyag(ok) jellemzése

3.2.1.4. A hatóanyag(ok) ellenőrzése

3.2.1.5. Referenciaszabványok vagy -anyagok
3.2.1.6. A hatóanyag tartálya és tároló-záró rendszere
3.2.1.7. A hatóanyag(ok) stabilitása
3.2.2. A kész gyógyszer
3.2.2.1. A kész gyógyszer leírása és összetétele
3.2.2.2. Gyógyszerészeti fejlesztés
3.2.2.3. A kész gyógyszer gyártásának folyamata
3.2.2.4. A segédanyagok ellenőrzése
3.2.2.5. A kész gyógyszer ellenőrzése
3.2.2.6. Referenciaszabványok vagy -anyagok
3.2.2.7. A kész gyógyszer tartálya és ennek záróeleme
3.2.2.8. A kész gyógyszer stabilitása
4. 4. modul: Nem klinikai jelentések
4.1. Formátum és kiszerelés
4.2. Tartalom: alapelvek és követelmények
4.2.1. Farmakológia
4.2.2. Farmakokinetika
4.2.3. Toxikológia
5. 5. modul: Klinikai vizsgálati jelentések
5.1. Formátum és kiszerelés
5.2. Tartalom: alapelvek és követelmények
5.2.1. Jelentések biogyógyszerészeti vizsgálatokról
5.2.2. Jelentések humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról
5.2.3. Humán farmakokinetikai vizsgálatokról szóló jelentések
5.2.4. Humán farmakodinámiás vizsgálatokról szóló jelentések
5.2.5. Hatásossági és gyógyszerbiztonsági vizsgálatokról szóló jelentések
5.2.5.1. Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai kutatásokról
5.2.5.2. Nem ellenőrzött klinikai kutatásokról szóló jelentések, egynél több kutatás adatainak elemzéséről szóló vizsgálati jelentések, és egyéb klinikai vizsgálati jelentések
5.2.6. A forgalomba hozatalt követő tapasztalatokról szóló jelentések
5.2.7. Egyéni adatlapok és egyéni betegadatok

II. rész: A forgalombahozatali engedélyhez szükséges egyedi dokumentációk és követelmények
1. Jól megalapozott gyógyászati alkalmazás

2. Alapvetően hasonló gyógyszerek
3. Különleges esetekben megkövetelt további adatok
4. Biohasonló gyógyszerek
5. Rögzített összetételű gyógyszerek
6. A különleges körülmények között benyújtott kérelmek dokumentálása
7. Forgalombahozatali engedély iránti kombinált kérelem

III. rész: Különleges gyógyszerek
1. Biológiai gyógyszerek
1.1. Vérplazmából származó gyógyszerek
1.2. Vakcinák
2. Radioaktív gyógyszerek és prekurzorok
2.1. Radioaktív gyógyszerek
2.2. Radioizotóp-prekurzorok izotópos jelölés céljára
3. Homeopátiás gyógyszerek
4. Növényi gyógyszerek
5. Ritka betegségek gyógyszerei

IV. rész: Fejlett terápiás gyógyszerek
1. Bevezetés
2. Fogalommeghatározások
2.1. Génterápiás gyógyszer
2.2. Szomatikussejt-terápiás gyógyszer
3. A 3. modullal kapcsolatos különleges követelmények
3.1. A fejlett terápiás gyógyszerek mindegyikére vonatkozó különleges követelmények
3.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények
3.2.1. Bevezetés: kész gyógyszer, hatóanyag és kiindulási anyagok
3.2.1.1. Rekombináns nukleinsav-szekvenciá(ka)t vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(oka)t vagy vírus(oka)t tartalmazó génterápiás gyógyszer
3.2.1.2. Genetikailag módosított sejteket tartalmazó génterápiás gyógyszer
3.2.2. Különleges követelmények
3.3. A szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények
3.3.1. Bevezetés: kész gyógyszer, hatóanyag és kiindulási anyagok
3.3.2. Különleges követelmények
3.3.2.1. Kiindulási anyagok
3.3.2.2. Gyártási folyamat

3.3.2.3. A tulajdonságok leírása és az ellenőrzési stratégia

3.3.2.4. Segédanyagok

3.3.2.5. Fejlesztési vizsgálatok

3.3.2.6. Referenciaanyagok

3,4. Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

3.4.1. Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerek az 1394/2007/EK rendelet 7. cikke szerint

3.4.2. Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének d) pontjában meghatározott kombinált fejlett terápiás gyógyszerek

4. A 4. modullal kapcsolatos különleges követelmények

4.1. A fejlett terápiás gyógyszerek mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

4.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

4.2.1. Farmakológia

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toxikológia

4.3. A szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

4.3.1. Farmakológia

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toxikológia

5. Az 5. modullal kapcsolatos különleges követelmények

5.1. A fejlett terápiás gyógyszerek mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

5.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

5.2.1. Humán farmakokinetikai vizsgálatok

5.2.2. Humán farmakodinámiás vizsgálatok

5.2.3. Biztonsági vizsgálatok

5.3. A szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

5.3.1. Szomatikussejt-terápiás gyógyszerek, amelyek esetében az eljárás módja a meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul

5.3.2. A szomatikussejt-terápiás gyógyszerek komponenseinek biológiai eloszlása, perzisztenciája és hosszú távon sikeres beültetése

5.3.3. Biztonsági vizsgálatok

5.4. A módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó különös követelmények

5.4.1. Farmakokinetikai vizsgálatok

5.4.2. Farmakodinámiás vizsgálatok

5.4.3. Biztonsági vizsgálatok

Bevezetés és általános elvek

1. A 8. cikk és 10. cikk (1) bekezdése értelmében a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez csatolandó adatokat és dokumentumokat az e mellékletben megfogalmazott követelményekkel összhangban kell bemutatni, követve a Bizottság által közzétett következő iránymutatásokat: A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben, 2B kötet, A kérelmezőknek szóló közlemények, Emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek, A dokumentáció formája és tartalma, közös műszaki dokumentum (CTD).

2. Az adatokat és dokumentumokat öt részben kell benyújtani: az 1. modul az Európai Közösség meghatározott közigazgatási adatait tartalmazza; a 2. modul a minőségi, nem klinikai és klinikai összefoglalókat tartalmazza, a 3. modul a vegyi, gyógyszerészeti és biológiai információkat, a 4. modul tartalmazza a nem klinikai jelentéseket, az 5. modul pedig a klinikai vizsgálati jelentéseket. E felépítés által egységes formátum valósul meg minden ICH régióban([2]) (Európai Közösség, Amerikai Egyesült Államok, Japán). Az öt modulnak szigorúan be kell tartania a fent említett, *A kérelmezőknek szóló közlemények* című anyag 2B kötetében részletezett formát, tartalmat és számozási rendszert.

3. A kérelem CTD szerinti európai közösségi felépítése mindenfajta forgalombahozatali engedély kérelmezésére vonatkozik, tekintet nélkül az alkalmazandó (azaz központi, kölcsönösen elismert vagy nemzeti) eljárásra, illetve arra, hogy teljes körű vagy rövidített kérelmezési eljáráson alapulnak-e. Egyaránt vonatkozik mindenfajta termékre, beleértve az újszerű vegyi anyagokat (new chemical entity, NCE), radioaktív gyógyszereket, vérplazmaszármazékokat, vakcinákat, növényi gyógyszereket stb.

4. A forgalombahozatali engedély iránti kérelem összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venniük az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek minőségére, biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó, a Törzskönyvezett gyógyszerkészítmények Bizottsága (CPMP) által elfogadott és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség (EMEA) által kiadott tudományos iránymutatásokat, valamint az egyéb, *A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben* című kiadvány különböző köteteiben a Bizottság által kiadott, gyógyszerekre vonatkozó közösségi iránymutatásokat.

5. A dokumentáció minőségi részére (vegyi, gyógyszerészeti és biológiai) az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiája vonatkozik, beleértve az általános monográfiákat és az általános fejezeteket is.

6. A gyártási folyamatnak meg kell felelnie az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról szóló 91/356/EGK bizottsági irányelv([3]) követelményeinek, valamint a helyes gyártási gyakorlat alapelveinek és iránymutatásainak, amelyeket

[2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek engedélyezése műszaki követelményeinek harmonizálásáról szóló nemzetközi konferencia).

[3] HL L 193., 1991.7.17., 30. o.

a Bizottság tett közzé A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadvány 4. kötetében.

7. Minden, az érintett gyógyszer értékelése szempontjából lényeges információt szerepeltetni kell a kérelemben, akár kedvezőek, akár kedvezőtlenek a termékre nézve. Különösen meg kell adni minden lényeges részletet bármilyen, a gyógyszerre vonatkozó befejezetlen vagy abbamaradt farmakotoxikológiai vagy klinikai vizsgálatról vagy kísérletről, és/vagy a kérelem körén kívül eső terápiás javallatokra vonatkozó befejezett vizsgálatokról.

8. Minden, az Európai Közösségen belül végzett klinikai vizsgálatnál be kell tartani az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvet([4]). Ahhoz, hogy valamely kérelem elbírálásánál figyelembe lehessen venni az Európai Közösségen kívül végzett klinikai vizsgálatot az olyan gyógyszerekkel, amelyeket az Európai Közösségben való felhasználására szántak, a helyes klinikai gyakorlat és etikai elvek vonatkozásában olyan elvet kell kialakítani, megvalósítani és azok alapján kell jelenteni, amelyek egyenértékűek a 2001/20/EK irányelv rendelkezéseivel. A vizsgálatokat olyan etikai elvekkel összhangban kell elvégezni, amelyek például a Helsinki Nyilatkozatban is megjelennek.

9. A nem klinikai (farmakotoxikológiai) vizsgálatokat a helyes laboratóriumi gyakorlat alapelveinek alkalmazására és annak a vegyi anyagokkal végzett kísérleteknél történő alkalmazásának ellenőrzésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 87/18/EGK([5]), valamint a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) ellenőrzéséről és felülvizsgálatáról szóló 88/320/EGK tanácsi irányelvben([6]) megállapított rendelkezésekkel összhangban kell elvégezni.

10. A tagállamoknak azt is biztosítaniuk kell, hogy minden, állatokon végzett vizsgálat összhangban legyen a kísérleti és egyéb tudományos célokra felhasznált állatok védelmére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1986. november 24-i 86/609/EGK tanácsi irányelvvel.

11. Az előny-kockázat értékelés felügyelete érdekében minden olyan új információt, amely az eredeti kérelemben nem volt benne, valamint a farmakovigilanciával kapcsolatos összes információt be kell nyújtani az illetékes hatóságnak. A forgalombahozatali engedély megadását követő, a dokumentációban foglalt adatokat érintő bárminemű módosítást be kell nyújtani az illetékes hatóságnak az 1084/2003/EK([7]) és az 1085/2003/EK bizottsági rendelet([8]) követelményeivel, illetve megfelelő esetben a vonatkozó tagállami rendelkezésekkel, valamint a

[4] HL L 121., 2001.5.1., 34. o.
[5] HL L 15., 1987.1.17., 29. o.
[6] HL L 145., 1988.6.11., 35. o.
[7] HL L 159., 2003.6.27., 1. o.
[8] HL L 159., 2003.6.27., 24. o., (magyar különkiadás: 13/31. kötet, 231. o.).

Bizottságnak *A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben* című kiadványa 9. kötetében foglalt követelményekkel összhangban.

E melléklet négy részre tagolódik:

— az I. rész ismerteti a kérelem formátumára, az alkalmazási előírásra, a címkeszövegre, a betegtájékoztatóra és a kiszerelésre vonatkozó követelményeket a szabványos kérelmek esetében (1–5. modul),

— a II. rész eltérést biztosít „Különös kérelmek” esetén, azaz a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás, lényegében hasonló termékek, rögzített kombinációk, biohasonló gyógyszerek, kivételes körülmények és vegyes (részben szakirodalommal, részben saját vizsgálatokkal alátámasztott) kérelmek esetén,

— a III. rész „Konkrét kérelmi követelményekkel” foglalkozik, biológiai gyógyszerek (vérplazmatörzsadatok; vakcinaantigén-törzsadatok), radioaktív gyógyszerek, homeopátiás gyógyszerek, növényi gyógyszerek és ritka betegségek gyógyszerei tekintetében,

— a IV. rész „A fejlett terápiás gyógyszerekkel” foglalkozik, és konkrét követelményeket fogalmaz meg a génterápiában alkalmazott gyógyszerekre (humán autológ vagy allogén, illetve xenogén rendszerek használata), valamint emberi és állati eredetű sejtterápiás gyógyszerekre és a xenogén transzplantációs gyógyszerekre.

I. RÉSZ

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYHEZ SZÜKSÉGES DOKUMENTÁCIÓRA VONATKOZÓ SZABVÁNYOS KÖVETELMÉNYEK

1. 1. MODUL: ADMINISZTRATÍV INFORMÁCIÓK

1.1. Tartalomjegyzék

A forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez benyújtott dokumentáció 1–5. moduljához teljes tartalomjegyzéket kell mellékelni.

1.2. Bejelentőlap

Az engedélykérelem tárgyát képező gyógyszert név és hatóanyaga(i) neve szerint be kell azonosítani, megadva a gyógyszerformát, a beadás módját, a hatáserősséget és a végső kiszerelést, beleértve a csomagolást is.

Meg kell adni a kérelmező nevét és címét, a gyártók nevét és címét és a különböző gyártási szakaszokban érintett helyszíneket (beleértve a kész gyógyszer gyártóját és a hatóanyag(ok) gyártóját vagy gyártóit is), valamint megfelelő esetben az importőr nevét és címét.

A kérelmezőnek meg kell határoznia a kérelem típusát is, és minták megadása esetén jeleznie kell, hogy milyen mintákat ad.

Az adminisztratív adatokhoz mellékletben kell csatolni a 40. cikkben meghatározott gyártási engedély másolatait az összes olyan ország felsorolásával, ahol az engedélyt már megadták, valamint minden alkalmazási előírás másolatát a 11. cikkel összhangban, aszerint, ahogyan azt a tagállamok jóváhagyták, az összes olyan állam felsorolásával, ahol engedély iránti kérelmet nyújtottak be.

Amint azt a bejelentőlap vázolja, a kérelmezőnek többek között meg kell adnia: a kérelem tárgyát képező gyógyszert, a kérelem jogalapját, a forgalombahozatali engedély javasolt jogosultját és a gyártót vagy a gyártókat, valamint információt kell szolgáltatnia a ritka betegségek gyógyszereinek státuszáról, a tudományos tanácsadásról és gyermekgyógyászati fejlesztési programokról.

1.3. Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató

1.3.1. *Alkalmazási előírás*

A kérelmezőnek javaslatot kell tennie az alkalmazási előírásra a 11. cikkel összhangban.

1.3.2. *Címkeszöveg és betegtájékoztató*

A közvetlen és a külső csomagolásra javasolt címkeszöveget, valamint a betegtájékoztató javasolt szövegét meg kell adni. Ennek az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek címkézéséről szóló V. cím (63. cikk) alatt, valamint a betegtájékoztatóban (59. cikk) felsorolt kötelező pontokkal összhangban kell eleget tenni.

1.3.3. *Makettek és mintapéldányok*

A kérelmezőnek mintapéldányt és/vagy makettet kell beadnia az érintett gyógyszer közvetlen és külső csomagolásáról, címkéiről és betegtájékoztatóiról.

1.3.4. *A tagállamokban már jóváhagyott alkalmazási előírások*

A bejelentőlap adminisztratív adataihoz csatolni kell valamennyi alkalmazási előírást a 11. és 21. cikkel összhangban, a tagállamok által jóváhagyott módon, valamint azon államok felsorolását, ahol kérelmet nyújtottak be.

1.4. Tájékoztatás a szakértőkről

A 12. cikk (2) albekezdésével összhangban a szakértőknek részletes jelentést kell adniuk a forgalombahozatali engedélyhez szükséges dokumentációt képező dokumentumokkal és adatokkal kapcsolatos észrevételeikről, különösen a 3., 4., 5. modul tekintetében (vegyi, gyógyszerészeti és biológiai dokumentáció, illetve nem klinikai és klinikai dokumentáció). A szakértőknek foglalkozniuk kell a gyógyszerkészítménnyel és az állatokon és embereken végzett vizsgálatok minőségére vonatkozó kritikus pontokkal is, illetve az értékelésben ki kell térniük minden, az értékelés szempontjából releváns adatra.

E követelmények teljesítése érdekében egy általános minőségi összefoglalót, egy nem klinikai áttekintést (állatokon végzett vizsgálatok adatai) és klinikai áttekintést kell benyújtani, amelyeket a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentáció 2. moduljánál kell elhelyezni. A szakértők által aláírt nyilatkozatot a szakértők iskolai végzettségéről, képesítéséről és szakmai gyakorlatáról szóló rövid tájékoztatóval együtt az 1. modulban kell bemutatni. A szakértőknek megfelelő műszaki vagy szakmai képesítéssel kell rendelkezniük. Nyilatkozni kell a szakértő és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról is.

1.5. Különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelmények

A különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelményekkel e melléklet II. része foglalkozik.

1.6. Környezeti kockázatértékelés

Ahol ez indokolt, a forgalombahozatali engedély iránti kérelmekhez csatolni kell azon esetleges környezeti veszélyek kockázatának értékelését, amelyeket a gyógyszer alkalmazása és/vagy ártalmatlanítása jelenthet, és javaslatot kell tenni megfelelő címkézési rendelkezésre. A géntechnológiával módosított szervezetek környezetbe történő szándékos kibocsátásáról és a 90/220/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2001. március 12-i 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv([9]) 2. cikke értelmében foglalkozni kell a genetikailag módosított szervezeteket (GMO-kat) tartalmazó, azokból felépülő gyógyszerek környezetbe kibocsátásával kapcsolatos környezeti kockázatokkal.

A környezeti kockázatokkal kapcsolatos adatokat az 1. modul függelékében kell megjeleníteni.

Az adatokat a 2001/18/EK irányelv rendelkezéseivel összhangban kell bemutatni, tekintetbe véve a Bizottság által kiadott, a fent említett irányelv alkalmazásával kapcsolatos útmutatót is.

[9] HL L 106., 2001.4.17., 1. o.

Az adatoknak a következőkből kell állnia:

— bevezetés,

— másolat a genetikailag módosított szervezetek kutatási és fejlesztési célú szándékos környezetbe juttatásának írásos engedélyezéséről a 2001/18/EK irányelv B. része szerint,

— a 2001/18/EK irányelv II–IV. melléklete alapján kért adatok, beleértve a kimutatási és meghatározási módszereket, valamint a genetikailag módosított szervezet egyedi kódját, illetve minden olyan további adatot a GMO-ról vagy termékről, amely a környezeti kockázat értékeléséhez lényeges lehet;

— a 2001/18/EK irányelv III. és IV. mellékletében meghatározott adatok és a 2001/18/EK irányelv II. mellékletének rendelkezései alapján készült, környezeti kockázatértékelésről szóló jelentés,

— a fenti adatok és a környezeti kockázatértékelés figyelembevételével egy megfelelő környezeti kockázatkezelést javasoló következtetés, amely a GMO-ra és a szóban forgó termékre tartalmazza a forgalomba hozatalt követő felügyeleti tervet, és minden olyan különleges adatot, amelynek meg kell jelennie a alkalmazási előírásban, a címkeszövegen és a betegtájékoztatóban,

— megfelelő intézkedések a nyilvánosság tájékoztatására.

Mellékelni kell a szerző keltezéssel ellátott aláírását, tájékoztatást a szerző iskolai végzettségéről, képesítéséről és szakmai gyakorlatáról, valamint nyilatkozatot a szerző és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról.

2. 2. MODUL: ÖSSZEFOGLALÓK

E modul célja, hogy összefoglalja a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokat, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentáció 3., 4. és 5. moduljában bemutatott nem klinikai és klinikai adatokat, valamint megadja az ezen irányelv 12. cikkében ismertetett jelentéseket/áttekintéseket.

A kritikus pontokkal is foglalkozni kell és elemezni kell azokat. Tényszerű összefoglalót kell adni, táblázatos formátumban is. A jelentésekben kereszthivatkozásokat kell megadni a táblázatos formátumokra vagy a 3. modulban (kémiai, gyógyszerészeti és biológiai dokumentáció), a 4. modulban

(nem klinikai dokumentáció) és az 5. modulban (klinikai dokumentáció) bemutatott fő dokumentációban szereplő információkra.

A 2. modulban foglalt információt *A kérelmezőknek szóló közlemények* 2. kötetében ismertetett formai, tartalmi és számozási rendszerrel összhangban kell bemutatni. Az áttekintéseknek és összefoglalóknak meg kell felelniük az alábbiakban ismertetett alapelveknek és követelményeknek:

2.1. Általános tartalomjegyzék

A 2. modulnak tartalmaznia kell a 2–5. modulban benyújtott tudományos dokumentáció tartalomjegyzékét.

2.2. Bevezetés

A forgalombahozatali engedély iránti kérelem tárgyát képező gyógyszer farmakológiai osztályára, hatásmódjára és javasolt klinikai alkalmazására vonatkozó adatokat be kell nyújtani.

2.3. Általános minőségi összefoglaló

A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokhoz kapcsolódó információ áttekintését az általános minőségi összefoglalóban kell megadni.

A minőségi szempontból kritikus paramétereket és problémákat hangsúlyozni kell, valamint az indoklást is azon esetekben, ahol a vonatkozó iránymutatásoktól eltérnek. E dokumentum a 3. modulban bemutatott megfelelő részletes adatok alkalmazási körét és felépítését követi.

2.4. Nem klinikai áttekintés

A gyógyszer állatokon/in vitro végzett nem klinikai vizsgálatának integrált és kritikus kiértékelése szükséges. Ez magában foglalja a vizsgálati stratégia, valamint a vonatkozó iránymutatásoktól való eltérés kifejtését és indoklását.

A biológiai gyógyszerek kivételével a szennyeződéseknek és bomlástermékeknek, valamint azok esetleges farmakológiai és toxikológiai hatásának az értékelését is mellékelni kell. Ki kell térni a nem klinikai kutatások során használt vegyület és a forgalomba hozandó gyógyszer kiralitása, kémiai formája és szennyeződési profilja közötti bármilyen eltérés jelentőségére.

Biológiai gyógyszerek esetében a nem klinikai kutatásokban, klinikai kutatásokban és a forgalomba hozandó gyógyszerben használt anyagok összehasonlíthatóságát is értékelni kell.

Minden új segédanyagot meghatározott biztonságossági értékelésnek kell alávetni.

A gyógyszer nem klinikai kutatásokkal kimutatott jellemzőit meg kell határozni, és ki kell fejteni a megállapításoknak az emberi klinikai alkalmazásra szánt gyógyszer biztonságosságával kapcsolatos jelentőségét.

2.5. Klinikai áttekintés

A klinikai áttekintés célja, hogy kritikus elemzést adjon a klinikai összefoglalóban és az 5. modulban foglalt klinikai adatokról. A gyógyszer klinikai fejlesztéséhez kapcsolódó megközelítést, beleértve a kritikus vizsgálat módszert, a vizsgálatokkal kapcsolatos döntéseket meg kell adni, valamint le kell írni a vizsgálatok elvégzésének módját is.

A klinikai eredmények áttekintését is meg kell adni, beleértve a lényeges korlátozásokat, valamint a klinikai kutatások következtetésein alapuló előny-kockázat értékelést. Magyarázatot kell adni arra, hogy a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó megállapítások miként támasztják alá a javasolt dózist és az indikációt, valamint értékelést arról, hogy az alkalmazási előírás és egyéb megközelítések hogyan optimalizálják az előnyöket és minimalizálják a kockázatokat.

A fejlesztés során felmerült hatásossági és gyógyszerbiztonsági problémákra és megoldatlan problémákra magyarázatot kell adni.

2.6. Nem klinikai összefoglaló

Az állatokon/in vitro végzett farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok eredményeit tényszerű szöveges értékelésben és táblázatos összefoglalóban szükséges közölni, amelyeket az alábbi sorrendben kell megjeleníteni:

— Bevezetés

— Farmakológia: szöveges összefoglaló

— Farmakológia: táblázatos összefoglaló

— Farmakokinetika: szöveges összefoglaló

— Farmakokinetika: táblázatos összefoglaló

— Toxikológia: szöveges összefoglaló

— Toxikológia: táblázatos összefoglaló.

2.7. **Klinikai összefoglaló**

A gyógyszerre vonatkozó, az 5. modulban található klinikai adatok részletes, tényszerű összefoglalóját is meg kell adni. Ennek tartalmaznia kell az összes biogyógyszerészeti vizsgálat, klinikai farmakológiai vizsgálat, valamint klinikai hatásossági és gyógyszerbiztonsági vizsgálat eredményeit. Az egyedi vizsgálatok szinopszisa is szükséges.

Az összefoglaló klinikai adatokat az alábbi sorrendben kell bemutatni:

— A biogyógyszerészeti és a kapcsolódó analitikai módszerek összefoglalása

— A klinikai farmakológiai vizsgálatok összefoglalása

— A klinikai hatásosság összefoglalása

— A klinikai biztonságosság összefoglalása

— Egyedi vizsgálatok szinopszisa

3. 3. MODUL: A KÉMIAI ÉS/VAGY BIOLÓGIAI HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ KÉMIAI, GYÓGYSZERÉSZETI ÉS BIOLÓGIAI ADATOK

3.1. **Formátum és kiszerelés**

A 3. modul általános felépítése a következő:

— Tartalomjegyzék

— Az összes adat

— *Hatóanyag*

Általános adatok

— Nómenklatúra

— Szerkezet

— Általános tulajdonságok

Gyártás

— Gyártó(k)

— A gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések leírása

— Anyagellenőrzés

— Kritikus lépések és közbenső termékek ellenőrzése

— A folyamat validálása és/vagy értékelése

— Gyártási folyamat fejlesztése

Jellemzés

— Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása

— Szennyeződések

A hatóanyag ellenőrzése

— Specifikáció

— Analitikai eljárások

— Az analitikai eljárások validálása

— Gyártási tételek elemzése

— A specifikáció indoklása

Referenciaszabványok vagy -anyagok

Tároló–záró rendszer

Stabilitás

— Stabilitási összefoglalók és következtetések

— Jóváhagyást követő stabilitási protokoll és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalás

— Stabilitási adatok

— *Kész gyógyszer*

A gyógyszer leírása és összetétele

Gyógyszerészeti fejlesztés

— A gyógyszer összetevői

— Hatóanyag

— Segédanyagok

— A gyógyszer

— A formuláció kialakítása

— Többletmennyiségek

— Fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságok

— Gyártási folyamat fejlesztése

— Tároló–záró rendszer

— Mikrobiológiai tulajdonságok

— Kompatibilitás

Gyártás

— Gyártó(k)

— Gyártási tétel összetétele

— A gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések leírása

— Kritikus lépések és közbenső termékek ellenőrzése

— A folyamat validálása és/vagy értékelése

Segédanyagok ellenőrzése

— Specifikációk

— Analitikai eljárások

— Az analitikai eljárások validálása

— A specifikációk indoklása

— Emberi vagy állati eredetű segédanyagok

— Új segédanyagok

A kész gyógyszer ellenőrzése

— Specifikáció(k)

— Analitikai eljárások

— Az analitikai eljárások validálása

— Gyártási tételek elemzése

— Szennyeződések jellemzése

— A specifikáció(k) indoklása

Referenciaszabványok vagy -anyagok

Tároló–záró rendszer

Stabilitás

— Stabilitási összefoglaló és következtetések

— Jóváhagyást követő stabilitási protokoll és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalás

— Stabilitási adatok

— *Függelékek*

— Létesítmények és berendezések (csak biológiai gyógyszereknél)

— A járulékos ágensek biztonságosságának értékelése

— Segédanyagok

— *Kiegészítő információk az Európai Közösségen belül*

— A gyógyszerre vonatkozó folyamatvalidálási rendszer

— Orvostechnikai eszköz

— Alkalmassági bizonyítvány(ok)

— Olyan gyógyszerek, amelyek állati és/vagy emberi eredetű anyagokat tartalmaznak, vagy amelyek gyártási folyamata során ilyen anyagokat használnak (TSE-eljárás)

— Szakirodalmi referenciák

3.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

1. A megadandó kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatoknak mind a hatóanyag(ok) mind a kész gyógyszer tekintetében tartalmazniuk kell minden lényeges információt: a fejlesztésről, a gyártási folyamatról, a jellemzésről és a tulajdonságokról, a minőség-ellenőrzési műveletekről és követelményekről, a stabilitásról, valamint tartalmazniuk kell a kész gyógyszer összetételének és kiszerelésének leírását.

2. Az adatokat két fő csoportra vonatkozóan kell megadni, egyrészt a hatóanyagok, másrészt a kész gyógyszer tekintetében.

3. E modulnak ezenfelül részletes információt kell szolgáltatnia a hatóanyag(ok) gyártási műveletei során felhasznált kiindulási és nyersanyagokról, valamint a kész gyógyszer-formulációt alkotó segédanyagokról.

4. A hatóanyag és a kész gyógyszer gyártása és ellenőrzése során alkalmazott valamennyi eljárást és módszert kellő részletességgel szükséges ismertetni ahhoz, hogy az illetékes hatóság által kért kontrollvizsgálatok során megismételhetők legyenek. Minden vizsgálati eljárásnak meg kell felelnie a tudomány aktuális állásának, és validált eljárásnak kell lennie. Meg kell adni a validálási vizsgálatok eredményeit. Az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő vizsgálati eljárások esetében e leírást az érintett monográfiá(k)ra és általános fejezet(ek)re vonatkozó pontos hivatkozás helyettesítheti.

5. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáit kell alkalmazni valamennyi abban megjelenő anyagra, készítményre és gyógyszerformára. Egyéb anyagok tekintetében valamennyi tagállam megkövetelheti saját nemzeti gyógyszerkönyvének tiszteletben tartását.

   Mindazonáltal ha egy, akár az Európai Gyógyszerkönyvben, akár valamely tagállam gyógyszerkönyvében szereplő kiindulási anyag olyan módszerrel készült, amely nagy valószínűséggel a gyógyszerkönyvi monográfiában nem szabályozott szennyeződéseket hagyhatott hátra benne, e szennyeződésekről és a megengedett felső határaikról nyilatkozni kell, és a megfelelő vizsgálati eljárást ismertetni kell. Azokban az esetekben, ahol az akár az Európai Gyógyszerkönyvben, akár valamely tagállam gyógyszerkönyvében foglalt specifikációk adott esetben elégtelenek az anyag minőségének szavatolására, az illetékes hatóságok további, megfelelőbb specifikációkat is kérhetnek a forgalombahozatali engedély jogosultjától. Az illetékes hatóságoknak értesíteniük kell a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős hatóságokat. A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell adnia a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős

hatóságoknak az állítólagos elégtelenségre vonatkozó részleteket és az alkalmazott további specifikációkat.

Az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő analitikai eljárások esetében e leírást valamennyi vonatkozó részben a monográfiá(k)ra és általános fejezet(ek)re való megfelelő, pontos hivatkozásokkal kell helyettesíteni.

6. Azokban az esetekben, amikor a kiindulási és nyersanyagok, hatóanyag(ok) vagy segédanyag(ok) leírása nem szerepel sem az Európai Gyógyszerkönyvben, sem a tagállamok gyógyszerkönyveiben, akkor elfogadható, ha valamely harmadik ország gyógyszerkönyvi monográfiájának felelnek meg. Ilyen esetekben a kérelmező benyújtja a monográfia egy másolatát, és mellékeli hozzá a monográfiában szereplő analitikai eljárások validálását, szükség esetén fordítással együtt.

7. Ha a hatóanyag és/vagy egy kiindulási és nyersanyag, vagy a segédanyag(ok) az Európai Gyógyszerkönyv egyik monográfiájának tárgyát képezik, a kérelmező kérelmet nyújthat be alkalmassági bizonyítvány iránt, amelyet, ha azt az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság megadta, be kell mutatnia e modul vonatkozó szakaszaiban. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának ilyen alkalmassági bizonyítványai alkalmasnak tekinthetőek az e modulban ismertetett megfelelő szakaszok releváns adatainak kiváltására. A gyártónak írásban biztosítékot kell nyújtania a kérelmező részére, hogy az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által megadott alkalmassági bizonyítvány kiállítása óta nem módosult a gyártási folyamat.

8. A világosan meghatározott hatóanyagok esetében a hatóanyag gyártója vagy a kérelmező gondoskodik arról, hogy

i. a gyártási folyamat részletes leírását;

ii. a gyártás során végzett minőség-ellenőrzést; valamint

iii. a folyamatok validálását

a hatóanyag gyártója külön dokumentumban, hatóanyag-törzsdokumentációként közvetlenül az illetékes hatóságoknak nyújtsa be.

Ebben az esetben azonban a gyártónak meg kell adnia a kérelmező részére minden olyan adatot, amely ez utóbbi számára szükséges lehet ahhoz, hogy felelősséget vállaljon a gyógyszerért. A gyártónak a kérelmező részére írásban kell megerősítenie, hogy minden egyes gyártási tételnél szavatolja a konzisztenciát, és nem módosítja a gyártási folyamatot vagy a

specifikációkat a kérelmező tájékoztatása nélkül. Az ilyen változtatásra vonatkozó kérelmet alátámasztó dokumentumokat és adatokat az illetékes hatóságoknak kell benyújtani; e dokumentumokat és adatokat a kérelmezőnek is továbbítani kell, ha ezek a hatóanyag-törzsdokumentáció nyilvános részét érintik.

9. A szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére vonatkozó konkrét intézkedések (kérődzőktől származó anyagok): a gyártási folyamat minden egyes lépésénél a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált anyagoknak a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett, *Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására* című iránymutatással való megfelelőségét. Az iránymutatásnak való megfelelőség igazolása teljesíthető elsősorban az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által kiadott, az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára vonatkozó alkalmassági bizonyítvány benyújtásával, vagy a megfelelőséget alátámasztó tudományos adatok megadásával.

10. A járulékos ágenseknél a járulékos ágensekkel való esetleges fertőződés kockázatának értékelésére vonatkozó információt is szolgáltatni kell, akár vírus, akár nem vírus eredetű hatóanyagokról van szó, mint azt a vonatkozó iránymutatások, valamint az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános monográfiája és általános fejezete előírja.

11. A gyógyszer gyártási folyamatának és ellenőrzési műveleteinek egyes fázisaiban használt valamennyi különleges készüléket és berendezést megfelelő részletességgel ismertetni kell.

12. Amennyiben egy termék az (EU) 2017/745 európai parlamenti és tanácsi rendelet([10]) 1. cikke (8) bekezdésének második albekezdése vagy 1. cikke (9) bekezdésének második albekezdése értelmében ezen irányelv hatálya alá tartozik, a forgalombahozatali engedélyhez szükséges dokumentációnak – amennyiben rendelkezésre áll – tartalmaznia kell a gyártó EU-megfelelőségi nyilatkozatában szereplő, az eszköz alkotórésznek az említett rendelet I. mellékletében meghatározott, a biztonságosságra és teljesítőképességre vonatkozó releváns általános követelményeknek való megfelelőségére vonatkozó értékelés eredményeit, vagy egy bejelentett szervezet által kiadott olyan, releváns tanúsítványt, amely engedélyezi a gyártó számára, hogy az orvostechnikai eszközt CE-jelöléssel lássa el.

    Amennyiben a dokumentáció nem tartalmazza az első albekezdésben említett megfelelőségértékelés eredményeit, és amennyiben az eszköz

[10] Az Európai Parlament és a Tanács (EU) 2017/745 rendelete (2017. április 5.) az orvostechnikai eszközökről, a 2001/83/EK irányelv, a 178/2002/EK rendelet és az 1223/2009/EK rendelet módosításáról, valamint a 90/385/EGK és a 93/42/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 117., 2017.5.5., 1. o.).

megfelelőségértékeléséhez, önmagában használva az (EU) 2017/745, rendelet értelmében egy bejelentett szervezet bevonása szükséges, a hatóság elő kell, hogy írja a kérelmezőnek, hogy nyújtson be egy, az adott eszköztípus tekintetében az említett rendeletnek megfelelően kijelölt bejelentett szervezet által kiadott véleményt annak igazolására, hogy az eszköz alkotórész megfelel az említett rendelet I. mellékletében meghatározott, a biztonságosságra és teljesítőképességre vonatkozó releváns általános követelményeknek.

3.2.1. *Hatóanyag(ok)*

3.2.1.1. Általános adatok, valamint a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok

a) Információt kell szolgáltatni a hatóanyag nómenklatúrájáról, beleértve az ajánlott nemzetközi szabadnevet (INN), az európai gyógyszerkönyvi nevet, ha lényeges, illetve a kémiai nev(ek)et.

A szerkezeti képletet, beleértve a relatív és abszolút sztereokémiát, összegképletet és a relatív molekulatömeget is meg kell adni. A biotechnológiai gyógyszereknél megfelelő esetben meg kell adni a sematikus aminosav-szekvenciát és a relatív molekulatömeget.

Mellékelni kell a hatóanyag fizikai-kémiai és egyéb lényeges tulajdonságainak felsorolását, biológiai gyógyszereknél a biológiai aktivitást is.

b) E mellékletben kiindulási anyagok alatt értendők mindazon anyagok, amelyekből a hatóanyagot gyártják vagy kivonják.

Biológiai gyógyszereknél kiindulási anyag alatt értendő minden biológiai eredetű anyag, mint például mikroorganizmusok, növényi vagy állati eredetű szervek és szövetek, emberi vagy állati eredetű sejtek vagy testnedvek (beleértve a vért vagy vérplazmát), valamint a biotechnológiai sejtalkotók (sejtszubsztrátok, akár rekombinánsok, akár nem, beleértve az őssejteket is).

A biológiai gyógyszer olyan termék, melynek hatóanyaga biológiai anyag. A biológiai anyag olyan anyag, amelyet biológiai forrásból állítanak elő vagy abból vonják ki, és amely jellemzéséhez és minőségének meghatározásához fizikai, kémiai és biológiai vizsgálatok kombinációjára van szükség, előállítási folyamatával és annak ellenőrzésével együtt. Biológiai gyógyszereknek minősülnek a következők: immunológiai gyógyszerek és emberi vérből és vérplazmából származó gyógyszerek az 1. cikk (4) és (10) bekezdésében szereplő fogalommeghatározás szerint; a 2309/93/EGK rendelet melléklete A. részének hatálya alá tartozó gyógyszerek; valamint az e melléklet IV. részében meghatározott, fejlett terápiás gyógyszerek.

Minden egyéb olyan anyag, amely hatóanyag(ok) gyártásánál vagy kivonásánál használatos, de amelyekből nem közvetlenül vonják ki a hatóanyagot, nyersanyagnak minősül, mint például a reagensek, táptalajok, magzati borjúszérum, adalékok, kromatográfiában használatos pufferek, stb.

3.2.1.2. A hatóanyag(ok) gyártási folyamata

a) A hatóanyag gyártási folyamatának leírásával a kérelmező kötelezettséget vállal a hatóanyag gyártása iránt. A gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések megfelelő leírásához megfelelő információt kell szolgáltatni az Ügynökség által kiadott iránymutatásban foglaltak szerint.

b) Fel kell sorolni a hatóanyag(ok) gyártásához szükséges minden anyagot, feltüntetve, hogy az egyes anyagokat a folyamatnak pontosan mely részében használják fel. Tájékoztatást kell adni ezen anyagok minőségéről és ellenőrzéséről. Információt kell szolgáltatni annak a bizonyítására, hogy ezen anyagok megfelelnek a javasolt alkalmazásukra vonatkozó előírásoknak.

Fel kell sorolni a nyersanyagokat, valamint a minőségüket és a rájuk vonatkozó ellenőrzéseket is dokumentálni kell.

Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, valamint a gyártásban és vizsgálatban érintett valamennyi javasolt létesítmény vagy gyártási helyszín nevét, címét és felelősségét fel kell tüntetni.

c) Biológiai gyógyszerekre a következő többletkövetelmények alkalmazandók.

A kiindulási anyagok eredetét és történetét le kell írni és dokumentálni kell.

Az állati szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére foganatosított konkrét intézkedések vonatkozásában a kérelmezőnek bizonyítania kell, hogy a hatóanyag megfelel a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett, *Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálása* című iránymutatásnak.

Sejtbankok használatakor igazolni kell, hogy a sejtek tulajdonságai változatlanok maradtak az átoltásoknak a gyártáshoz választott legnagyobb gyakorisági szintje mellett és azon túlmenően is.

Az oltócsíra-alapanyagrendszert, sejtbankokat, egyesített vér-és plazmakészletet, valamint a többi biológiai eredetű anyagot, és ha lehetséges, azon alapanyagokat, amelyekből a fentiek származnak, a járulékos ágensek jelenléte szempontjából ellenőrizni kell.

Amennyiben az esetlegesen patogén járulékos ágensek jelenléte elkerülhetetlen, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha a további feldolgozással biztosítják ezek eltávolítását és/vagy inaktiválását, és e folyamatot validálni kell.

Lehetőség szerint a vakcina előállítását oltócsíra-alapanyagrendszerre és meglévő sejtbankokra kell alapozni. A baktériumokból és vírusokból származó vakcináknál a fertőző ágens tulajdonságait be kell mutatni az oltócsírán. Ezenkívül az élő ágenst tartalmazó vakcináknál az attenuálási jellemzők stabilitását is be kell mutatni a kiindulási alaptenyészeten; amennyiben ez a bizonyíték nem elégséges, az attenuálási jellemzőket az előállítási szakaszban is be kell mutatni.

Az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszereknél ismertetni és dokumentálni kell a kiindulási anyag eredetét, valamint a kinyerésére, szállítására és tárolására vonatkozó kritériumokat és eljárásokat, az e melléklet III. részében megállapított rendelkezésekkel összhangban.

Ismertetni kell a gyártási létesítményeket és berendezéseket.

d) Megfelelő esetben ismertetni kell az összes kritikus fázisban végzett vizsgálatot és alkalmazott elfogadási kritériumot, valamint meg kell adni a közbenső termékek minőségére és ellenőrzésére, a folyamatok validálására és/vagy validálási vizsgálataira vonatkozó információkat.

e) Amennyiben elkerülhetetlen az esetlegesen patogén járulékos ágensek jelenléte, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha további feldolgozással biztosítják ezek eltávolítását és/vagy inaktiválását, és e folyamatot validálni kell a vírusbiztonságosság értékelésével foglalkozó szakaszban.

f) A gyártási folyamatban a fejlesztés során és/vagy a hatóanyag gyártásának helyszínén végrehajtott lényeges módosítások leírását és magyarázatát is meg kell adni.

3.2.1.3. A hatóanyag(ok) jellemzése

Meg kell adni a hatóanyag(ok) szerkezetét és egyéb jellemzőit ismertető adatokat.

A hatóanyag(ok) szerkezetét fizikai-kémiai és/vagy immunkémiai és/vagy biológiai módszerek által kell megerősíteni, valamint a szennyeződésekre vonatkozó információt is meg kell adni.

3.2.1.4. A hatóanyag(ok) ellenőrzése

A hatóanyag(ok) rutinellenőrzésénél használatos specifikációkra vonatkozó részletes információt, ezen specifikációk megválasztásának indoklását, valamint az elemzési módszereket és azok validálását is meg kell adni.

A fejlesztés során gyártott egyedi gyártási tételeken végzett ellenőrzés eredményeit is meg kell adni.

3.2.1.5. Referenciaszabványok vagy -anyagok

A referenciakészítményeket és -szabványokat azonosítani és részletesen ismertetni kell. Adott esetben az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell alkalmazni.

3.2.1.6. A hatóanyag tartálya és tároló-záró rendszere

A tartály és a tároló-záró rendszer(ek) leírását és specifikációit meg kell adni.

3.2.1.7. A hatóanyag(ok) stabilitása

a) Össze kell foglalni az elvégzett vizsgálatok és az alkalmazott protokollok fajtáit, valamint a vizsgálatok eredményeit.

b) A stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az adatok előállításánál használt analitikai eljárásokra és az eljárások validálására vonatkozó információt is megfelelő formátumban kell bemutatni.

c) Jóváhagyást követő stabilitási protokollt és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalást is meg kell adni.

3.2.2. *A kész gyógyszer*

3.2.2.1. A kész gyógyszer leírása és összetétele

Meg kell adni a kész gyógyszer leírását és összetételét. Az információnak tartalmaznia kell a kész gyógyszer gyógyszerformájának és összetételének leírását, a kész gyógyszer valamennyi összetevőjével és azok egységenkénti mennyiségével együtt, valamint az alábbi összetevők funkcióját:

— hatóanyag(ok),

— a segédanyagok összetevője/összetevői, bármilyen is azok jellege és felhasznált mennyisége, beleértve a színezőanyagokat, a tartósítószereket, az adjuvánsokat, a stabilizátorokat, a sűrítőanyagokat, az emulgálószereket, az ízesítőanyagokat, az aromaanyagokat stb. is,

— a gyógyszer külső bevonatának a beteg által megemésztendő vagy neki másképpen beadandó összetevői (kemény kapszulák, lágy kapszulák, végbélkúpok, bevont tabletták, filmbevonatú tabletták stb.),

— ezen adatokat ki kell egészíteni a tartály típusára és adott esetben lezárásának módjára vonatkozó releváns információkkal, és az azon eszközökre vonatkozó adatokkal, amelyeket a gyógyszer alkalmazására vagy beadására használnak, és amelyek a gyógyszerrel együtt kerülnek kiszerelésre.

A gyógyszerek összetevőinek leírásához használandó „szokásos terminológia” a 8. cikk (3) bekezdése c) pontja egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül a következőket jelenti:

— az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok tekintetében az érintett monográfia főcíme az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással,

— egyéb anyagok tekintetében az Egészségügyi Világszervezet által javasolt nemzetközi szabadnév (INN), vagy ennek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azoknál az anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt kell megadni, hogy hogyan és miből állították elő őket, adott esetben kiegészítve minden egyéb szükséges adattal,

— színezőanyagok esetében a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokra vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló, 1977. december 12-i 78/25/EGK tanácsi irányelvnek([11]) és/vagy az élelmiszerekben felhasználandó színezékekről szóló, 1994. június 30-i 94/36/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek([12]) megfelelő „E”-kód.

A kész gyógyszerekben található hatóanyagok „mennyiségi összetételének” megadásához a kérdéses gyógyszerformától függően minden egyes hatóanyag

[11] HL L 11., 1978.1.14., 18. o.
[12] HL L 237., 1994.9.10., 13. o.

tekintetében meg kell határozni a biológiai aktivitási egységek számát vagy tömegét, adagolási egységenként vagy tömeg-, illetve térfogategységenként.

A vegyületek vagy származékok formájában jelen lévő hatóanyagokat az össztömegük, és szükség esetén, illetve ha releváns, az egyes aktív vegyületek vagy a teljes molekulában kifejezett anyagok tömegével jellemzik.

Az olyan hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek esetében, amelyre egy tagállamban először nyújtottak be forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, a só vagy hidrát hatóanyagok mennyiségét szisztematikusan a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömege alapján kell megadni. A tagállamokban ezt követően engedélyezett gyógyszerek esetében e hatóanyagok mennyiségi összetételét a továbbiakban ilyen módon kell megadni.

A molekulárisan nem meghatározható anyagok esetében a biológiai aktivitás egységét használják. Amennyiben az Egészségügyi Világszervezet nemzetközi biológiai aktivitási egységet határozott meg, akkor ezt kell használni. Amennyiben nem létezik ilyen nemzetközi egység, a biológiai aktivitási egységet úgy kell kifejezni, hogy az egyértelmű információt adjon az anyag aktivitásáról, s ehhez, ahol lehet, az Európai Gyógyszerkönyv egységeit kell alkalmazni.

3.2.2.2. Gyógyszerészeti fejlesztés

E rész azon fejlesztési vizsgálatokkal kapcsolatos információkat tárgyalja, amelyek azt hivatottak megállapítani, hogy a gyógyszerforma, a formuláció, a gyártási folyamat, a tároló–záró rendszer, a mikrobiológiai jellemzők és a felhasználási utasítások megfelelnek-e a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentációban meghatározott felhasználási szándéknak.

Az e fejezetben ismertetett vizsgálatok különböznek a specifikációknak megfelelően végzett rutinvizsgálatoktól. Azonosítani és ismertetni kell a formuláció és a folyamati jellemzők azon kritikus paramétereit, amelyek befolyásolhatják a gyártási tételek újbóli előállíthatóságát, a gyógyszer teljesítményét és minőségét. Megfelelő esetben további alátámasztó adatokra is hivatkozni kell a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentáció 4. modulja (Nem klinikai vizsgálati jelentések) és 5. modulja (Klinikai vizsgálati jelentések) ide vonatkozó fejezeteinél.

a) Dokumentálni kell a hatóanyagnak a segédanyagokkal való kompatibilitását, valamint a hatóanyag kulcsfontosságú fizikai-kémiai jellemzőit, amelyek befolyásolhatják a kész gyógyszer minőségét, vagy kombinált termékek esetében a különböző hatóanyagok egymás közötti kompatibilitását.

b) Dokumentálni kell a segédanyagok kiválasztását, különösen az adott funkcióik és koncentrációjuk vonatkozásában.

c) Meg kell adni a kész gyógyszer fejlesztésének leírását, figyelembe véve javasolt beadási módot és használatot.

d) Meg kell indokolni a formuláció(k)ban előforduló többletmennyiségeket.

e) Ami a fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságokat illeti, tárgyalni és dokumentálni kell minden, a kész gyógyszer hatása szempontjából releváns paramétert.

f) Ismertetni kell a gyártási folyamat kiválasztását és optimalizálását, valamint a fontos klinikai tételek előállításánál alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a javasolt kész gyógyszer gyártási folyamata közötti különbségeket.

g) Dokumentálni kell a kész gyógyszer tárolásához, szállításához és felhasználásához alkalmazott tartály és tároló-záró rendszer alkalmasságát. Szükség lehet a gyógyszer és a tartály esetleges kölcsönhatásának figyelembevételére.

h) Nem steril és steril termékek vonatkozásában a gyógyszerforma mikrobiológiai jellemzőinek összhangban kell lenniük az Európai Gyógyszerkönyv előírásaival, és aszerint kell ezeket dokumentálni.

i) Ahhoz, hogy megfelelő támogató információ álljon rendelkezésre a címkézéshez, dokumentálni kell a kész gyógyszer kompatibilitását a rekonstitúciós hígítóval (hígítókkal) vagy az adagoló eszközökkel.

3.2.2.3. A kész gyógyszer gyártásának folyamata

a) A 8. cikk (3) bekezdésének d) pontja szerinti forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt, a gyártás módszerére vonatkozó leírást oly módon kell megfogalmazni, hogy megfelelően összegezze az alkalmazott műveletek természetét.

E célból tartalmaznia kell legalább a következőket:

— a különböző gyártási fázisok megnevezése, beleértve a folyamatellenőrzéseket és az azoknak megfelelő elfogadási kritériumokat, hogy értékelhető legyen, hogy a gyógyszerforma

előállítása során alkalmazott eljárások okozhattak-e nem kívánt változást az összetevőkben,

— folyamatos gyártás esetén a késztermék homogenitását biztosító óvintézkedések valamennyi részlete,

— a gyártási folyamat validálására szolgáló kísérleti vizsgálatok, ha nem szabványos gyártási módszert alkalmaznak, vagy ha az a termék szempontjából különösen releváns,

— steril gyógyszerek esetében a sterilizálási folyamatok részletes leírása és/vagy az alkalmazott aszeptikus eljárások,

— a gyártási tétel összetételének részletes leírása.

Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, valamint a gyártásban és vizsgálatban érintett valamennyi javasolt létesítmény vagy gyártási helyszín nevét, címét és felelősségét fel kell tüntetni.

b) A gyártási folyamat valamely közbülső szakaszában az előállítási folyamat egységességének biztosítása céljából elvégzett termékellenőrzési vizsgálatokra vonatkozó részleteket is mellékelni kell.

Ezek a vizsgálatok annak ellenőrzése szempontjából fontosak, hogy a gyógyszer megfelel-e az összetételének, amikor kivételes esetben a kérelmező egy olyan analitikai módszert javasol a késztermék vizsgálatára, amely nem foglalja magában az összes hatóanyag meghatározását (vagy az összes olyan segédanyagnak a meghatározását, amelyeknek a hatóanyagokkal azonos követelményeknek kell megfelelniük).

Ugyanez vonatkozik arra az esetre is, amikor a késztermék minőség-ellenőrzése folyamaton belüli ellenőrzési vizsgálatoktól függ, különösen akkor, ha a gyógyszert lényegében elkészítésének módja határozza meg.

c) Meg kell adni a gyártási folyamat során alkalmazott kritikus lépésekre vagy elemzési mintákra vonatkozó validálási vizsgálatok leírását, dokumentálását és eredményeit.

3.2.2.4. A segédanyagok ellenőrzése

a) Fel kell sorolni a segédanyag(ok) gyártásához szükséges minden anyagot, minden egyes anyagnál megadva, hogy hol használják fel a folyamatban. Tájékoztatást kell adni ezen anyagok minőségéről és ellenőrzéséről.

Információt kell szolgáltatni annak a bizonyítására, hogy ezen anyagok megfelelnek a javasolt alkalmazásukra vonatkozó előírásoknak.

A színezőanyagoknak minden esetben meg kell felelniük a 78/25/EGK és/vagy a 94/36/EK irányelv előírásainak. Ezenfelül a színezőanyagoknak meg kell felelniük a módosított 95/45/EK irányelvben foglalt tisztasági követelményeknek is.

b) Minden egyes segédanyagnál részletezni kell a specifikációkat és azok indoklását. Az analitikai eljárásokat ismertetni, és előírásszerűen validálni kell.

c) Külön figyelmet kell szentelni az emberi vagy állati eredetű segédanyagoknak.

Az állati szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére foganatosított konkrét intézkedések vonatkozásában a kérelmezőnek a segédanyagok tekintetében is bizonyítania kell, hogy a gyógyszer megfelel a Bizottság által az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* megjelentetett, *Az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről* című iránymutatásnak.

A fent említett iránymutatásnak való megfelelés igazolható elsősorban az Európai Gyógyszerkönyvnek a fertőző szivacsos agyvelőbántalmakra vonatkozó monográfiájára vonatkozó alkalmassági bizonyítvány benyújtásával, vagy a megfelelőséget alátámasztó tudományos adatok megadásával.

d) Újszerű segédanyagok:

Azon segédanyag(ok) esetében, amelyeket első ízben alkalmaznak gyógyszerben, vagy újszerű beadási móddal, teljes részletességgel kell megadni a gyártás, a jellemzés és az ellenőrzések adatait az előzetesen ismertetett hatóanyagformának megfelelően, kereszthivatkozásokkal mind a nem klinikai, mind a klinikai biztonságosságot alátámasztó adatokra.

Be kell mutatni a részletes kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információt tartalmazó dokumentumot. Az információ formai megjelenítésének meg kell felelnie a 3. modul hatóanyagokkal foglalkozó részének.

Az újszerű segédanyag(ok)ra vonatkozó információ különálló dokumentumban is bemutatható, az előző bekezdésekben ismertetett formát követve. Ahol a kérelmező nem azonos az újszerű segédanyag gyártójával, ott az említett különálló dokumentumot a kérelmező rendelkezésére kell bocsátani, hogy az azt az illetékes hatóságnak benyújthassa.

Az újszerű segédanyaggal végzett toxicitási vizsgálatokra vonatkozó további információt a dokumentáció 4. moduljában kell megadni.

A klinikai kutatásokat az 5. modulban kell ismertetni.

3.2.2.5. A kész gyógyszer ellenőrzése

A kész gyógyszer ellenőrzése szempontjából a gyógyszer egy gyártási tétele egy olyan egység, amely magában foglalja egy azonos kiinduló mennyiségű anyagból készült gyógyszerforma minden egységét, amelyeket ugyanazon gyártási és/vagy sterilizálási műveleteknek vetettek alá, vagy – folyamatos gyártási folyamat esetében – minden olyan egységet, amelyet egy adott időszakban gyártottak.

Megfelelő indoklás hiányában a késztermék hatóanyag-tartalmának maximális elfogadható eltérése a gyártás időpontjában nem haladhatja meg a ± 5 %-ot.

Meg kell adni a specifikációkra, (a felszabadításra és az eltarthatóságra), azok megválasztására, az elemzési módszerekre és azok validálására vonatkozó részletes információkat.

3.2.2.6. Referenciaszabványok vagy -anyagok

A kész gyógyszer vizsgálatánál alkalmazott referenciakészítményeket és -szabványokat pontosan azonosítani és ismertetni kell, amennyiben ez a hatóanyaggal kapcsolatos előző részben még nem történt meg.

3.2.2.7. A kész gyógyszer tartálya és tároló-záró rendszere

Meg kell adni a tartály és a tároló-záró rendszer(ek) leírását, beleértve minden egyes közvetlen csomagolóanyag ismertetését és azok specifikációit. A specifikációknak tartalmazniuk kell a leírást és az azonosítást. Adott esetben (validálással) meg kell adni a nem gyógyszerkönyvi módszereket is.

A nem funkcionális külső csomagolóanyagról elegendő rövid leírást adni. A funkcionális külső csomagolóanyagról további információt kell szolgáltatni.

3.2.2.8. A kész gyógyszer stabilitása

a) Össze kell foglalni az elvégzett vizsgálatok és az alkalmazott protokollok fajtáit, valamint a vizsgálatok eredményeit.

b) A stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az adatok előállításánál használt analitikai eljárásokra és az eljárások validálására vonatkozó információt is megfelelő formátumban kell bemutatni; vakcináknál adott esetben információt kell szolgáltatni a kumulatív stabilitásról is.

c) A jóváhagyást követő stabilitási protokollt és a stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalást is meg kell adni.

4. 4. MODUL: NEM KLINIKAI JELENTÉSEK

4.1. **Formátum és kiszerelés**

A 4. modul általános felépítése a következő:

— Tartalomjegyzék

— Vizsgálati jelentések

— *Farmakológia*

— Primer farmakodinámia

— Szekunder farmakodinámia

— Biztonságfarmakológia

— Farmakodinámiás kölcsönhatások

— *Farmakokinetika*

— Analitikai módszerek és validálási jelentések

— Felszívódás

— Megoszlás

— Anyagcsere

— Kiválasztás

— (Nem klinikai) farmakokinetikai kölcsönhatások

— Egyéb farmakokinetikai vizsgálatok

— *Toxikológia*

— Egyszeri adag esetén fellépő toxicitás

— Ismételt adag esetén fellépő toxicitás

— Genotoxicitás

— In vitro

— In vivo (az alátámasztó toxikokinetikai értékeléseket is beleértve)

— Karcinogenitás

— Hosszú távú vizsgálatok

— Rövid- és középtávú vizsgálatok

— Egyéb vizsgálatok

— Reprodukciós és fejlődési toxicitás

— Termékenység és az embrionális fejlődés korai szakasza

— Embrionális és magzati fejlődés

— Születés előtti és utáni fejlődés

— Olyan vizsgálatok, ahol az utódok (fiatal állatok) kapják a dózist és/vagy őket értékelik tovább

— Lokális tolerancia

— *Egyéb toxicitásvizsgálatok*

— Antigenitás

— Immunotoxicitás

— Hatásmechanizmus-vizsgálatok

— Függőség

— Metabolitok

— Szennyeződések

— Egyéb

— Szakirodalmi referenciák

4.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

Külön figyelmet kell szentelni a következőknek:

1. A farmakológiai és toxikológiai vizsgálatoknak információt kell nyújtaniuk az alábbiakról:

a) a termék toxikológiai potenciálja és bármilyen veszélyes vagy nem kívánt toxikus hatás, amely az embereknél a javasolt alkalmazási feltételek mellett előfordulhat; ezeket a patológiás állapottal összefüggésben kell értékelni;

b) a termék farmakológiai tulajdonságai a javasolt emberi felhasználás minőségi és mennyiségi viszonylatában is. Minden eredménynek megbízhatónak és általánosan alkalmazhatónak kell lennie. Adott esetben a kísérleti módszerek megtervezése és az eredmények értékelése során matematikai és statisztikai eljárásokat kell alkalmazni.

Ezenfelül a klinikusok számára tájékoztatást kell adni a termék terápiás és toxikológiai potenciáljáról.

2. A biológiai gyógyszerek, mint például az immunológiai gyógyszerek és az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerek esetében előfordulhat, hogy e modul követelményeit az egyedi termékhez kell igazítani; ezért az elvégzett vizsgálati programot a kérelmezőnek indokolnia kell.

A vizsgálati program létrehozásánál a következőket kell figyelembe venni:

Minden olyan vizsgálatot, ahol a gyógyszert ismételten kell adagolni, oly módon kell kialakítani, hogy az figyelembe vegye az antitestek lehetséges indukcióját és az interferenciát.

Figyelembe kell venni a szaporodási funkció vizsgálatát, az embrionális/magzati és perinatális toxicitást, a mutagenitást és a karcinogén potenciált. Ahol a hatóanyagon kívüli összetevők okolhatók a hatásért, eltávolításuk validálása helyettesítheti a vizsgálatot.

3. A gyógyszerészetben először alkalmazott segédanyagok toxikológiai és farmakokinetikai tulajdonságait ki kell vizsgálni.

4. Amennyiben a tárolás során a gyógyszer jelentős mértékű bomlása következhet be, a bomlástermékek toxicitását is figyelembe kell venni.

4.2.1. *Farmakológia*

A farmakológiai vizsgálatnak két különálló megközelítési vonalat kell követnie.

— egyrészt a javasolt terápiás alkalmazásra vonatkozó hatásokat megfelelően ki kell vizsgálni és le kell írni. Ahol lehetséges, mind in vivo mind in vitro körülmények között elismert és validált elemzési mintákat kell alkalmazni. Az újszerű kísérleti technikákat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek. Az eredményeket mennyiségi kifejezésekkel kell jelölni, például dózis-hatás görbék, idő-hatás görbék, stb. Ahol lehetséges, összehasonlításokat kell tenni hasonló terápiás hatással rendelkező anyag(ok)ra vonatkozó adatokkal,

— másrészt a kérelmezőnek ki kell vizsgálnia az anyag élettani funkciókra gyakorolt esetleges nem kívánt farmakodinámiás hatásait. E vizsgálatokat az előirányzott terápiás tartományban és azon felüli expozícióval kell

lefolytatni. Amennyiben nem szabványos eljárásokat alkalmaznak, a kísérleti technikákat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell azokat. Az anyag ismételt adagolásából eredő reakciók bármilyen feltételezett módosulását ki kell vizsgálni.

A gyógyszer farmakodinámiás kölcsönhatásainak kimutatása végett szükség lehet hatóanyagok kombinálásával végzett vizsgálatokra, amelyeket farmakológiai feltevések vagy a terápiás hatás indokolhatnak. Az első esetben a farmakodinámiás vizsgálatnak ki kell mutatnia azon kölcsönhatásokat, amelyek a kombinációt a gyógyászati alkalmazásban értékessé tehetik. A második esetben, amikor a kombináció tudományos igazolása érdekében terápiás vizsgálatokat végeznek, azt vizsgálják, hogy az állatokon kimutatható-e az anyagkombinációtól várt hatás, továbbá ellenőrizni kell legalább az ezzel együtt járó hatások jelentőségét.

4.2.2. *Farmakokinetika*

A farmakokinetika a hatóanyag szervezeten belüli sorsának és metabolitjainak tanulmányozását jelenti, és magában foglalja az anyag felszívódásának, megoszlásának, metabolizmusának (biotranszformációjának) és kiválasztásának vizsgálatát.

E különböző szakaszok tanulmányozása fizikai, kémiai vagy esetleg biológiai módszerekkel, valamint az anyag tényleges farmakodinámiás aktivitásának megfigyelésével is történhet.

A megoszlásra és kiválasztásra vonatkozó információ minden olyan esetben szükséges, amikor ezen adatok elengedhetetlenek az embereknek beadható adagok meghatározásához, valamint a kemoterápiás hatású anyagok (antibiotikumok, stb.) és azon anyagok tekintetében, amelyek alkalmazása nem farmakodinámiás hatásukon alapul (pl. számos diagnosztikai ágens, stb.).

Végezhetők in vitro vizsgálatok is, amelyek előnye, hogy lehetővé teszik az emberektől származó anyagok és az állati eredetű anyagok összehasonlítását (pl. a fehérjék kötődése, anyagcsere, két gyógyszer közötti kölcsönhatás).

Minden farmakológiai hatóanyag farmakokinetikai vizsgálatát el kell végezni. Az ezen irányelv rendelkezéseinek megfelelően vizsgált, ismert anyagok új kombinációi esetében el lehet tekinteni a farmakokinetikai vizsgálatoktól, amennyiben elhagyásukat a toxicitási vizsgálatok és terápiás kísérletek alátámasztják.

A farmakokinetikai programot úgy kell kialakítani, hogy lehetővé tegye az állatok és emberek viszonyában az összehasonlítást és az extrapolációt.

4.2.3. *Toxikológia*

a) Egyszeri adag esetén fellépő toxicitás

Az egyszeri adag esetén fellépő toxicitásra vonatkozó vizsgálat azoknak a toxikus reakcióknak a mennyiségi és minőségi vizsgálata, amelyek a gyógyszerben található hatóanyag vagy hatóanyagok (a gyógyszerben jelen lévő arányainak és fizikai-kémiai állapotának megfelelő) egyszeri alkalmazásának a következményeként léphetnek fel.

Az egyszeri adag esetén fellépő toxicitásra vonatkozó vizsgálatot az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatásokkal összhangban kell elvégezni.

b) Ismételt adag esetén fellépő toxicitás

Az ismételt adag esetén fellépő toxicitásra vonatkozó vizsgálatok arra irányulnak, hogy felfedjék a vizsgált hatóanyag vagy a vizsgált hatóanyagok kombinációjának ismételt alkalmazásával okozott élettani és/vagy anatómiai-patológiai elváltozásokat, és meghatározzák, hogy e változások miként függnek össze az adagolással.

Általában kívánatos, hogy két vizsgálatra is sor kerüljön: egy kettőtől négy hétig tartó, rövid távú, valamint egy másik, hosszú távú vizsgálatra. Ez utóbbinak az időtartama a klinikai alkalmazás feltételeitől függ. Célja, hogy leírja azon lehetséges mellékhatásokat, amelyekre oda kell figyelni a klinikai kutatások során. Az időtartamot az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatások határozzák meg.

c) Genotoxicitás

A mutagenitás és a klasztogén potenciál vizsgálatának célja azon változások felfedezése, amelyeket az anyag az egyének vagy sejtek genetikai anyagában okozhat. A mutagén anyagok veszélyesek lehetnek az egészségre nézve, mivel a mutagén anyagnak való kitettség magában hordja a csíravonal-mutáció kockázatát, valamint az öröklött rendellenességek lehetőségét, továbbá a szomatikus, köztük a rákot okozó mutációk kockázatát is. E vizsgálatok elvégzése minden új anyagnál kötelező.

d) Karcinogenitás

A karcinogén hatás felfedésére szolgáló vizsgálatok elvégzése rendszerint követelmény:

1. E vizsgálatokat el kell végezni minden olyan gyógyszer esetében, amelyeket egy beteg életében várhatóan hosszabb időn át klinikailag alkalmaznak folyamatosan, ismételten, vagy megszakításokkal.

2. Bizonyos gyógyszerek esetében ajánlottak e vizsgálatok, amennyiben fennáll az aggály, hogy karcinogének lehetnek, például ugyanolyan osztályú vagy hasonló szerkezetű termék vagy ismételt adag esetén fellépő toxicitásra vonatkozó vizsgálatok bizonyítékai alapján.

3. Az egyértelműen genotoxikus vegyületek vizsgálata nem szükséges, mivel ezekről feltételezett, hogy fajtól függetlenül karcinogének, s ezzel kockázatot jelentenek az emberek számára. Amennyiben egy ilyen gyógyszert az embereknél hosszabb távú adagolásra szánnak, hosszabb ideig tartó vizsgálatra lehet szükség a daganatkeltő hatások korai felfedezése érdekében.

e) Reprodukciós és fejlődési toxicitás

A férfi vagy női szaporodási funkciók esetleges károsodásának, valamint az utódokra gyakorolt káros hatásoknak a kivizsgálására megfelelő vizsgálatokat kell elvégezni.

E vizsgálatok a felnőtt férfi vagy női szaporodási funkcióra gyakorolt hatás vizsgálatait tartalmazzák, a toxikus és teratogén hatások vizsgálatait a fejlődés valamennyi szakaszán át, a fogantatástól az ivarérettségig, valamint a látens hatások vizsgálatát, amikor a vizsgált gyógyszert a vemhesség alatt adták be a nősténynek.

E vizsgálatok elhagyását megfelelőképpen indokolni kell.

A gyógyszer javallt alkalmazásától függően esetleg szavatolni kell további vizsgálatok elvégzését is, amelyek az utódok fejlődését tanulmányozzák a gyógyszer beadásakor.

Embrionális és magzati toxicitási vizsgálatokat általában két emlős állatfajon kell elvégezni, melyek közül az egyik nem rágcsáló. Perinatális és posztnatális vizsgálatokat legalább egy fajon kell végezni. Amennyiben ismeretes, hogy valamely adott gyógyszer metabolizmusa egy adott fajnál hasonló az emberéhez, akkor a vizsgálatokba kívánatos e fajt bevonni. Az is kívánatos, hogy az egyik faj ugyanaz legyen, mint amellyel az ismételt adag esetén fellépő toxicitásra vonatkozó vizsgálatokat végezték.

A vizsgálat kialakításának meghatározásánál figyelembe kell venni a tudomány állását a kérelem benyújtásának idején.

f) Lokális tolerancia

A lokálistolerancia-vizsgálatok célja megbizonyosodni afelől, hogy a gyógyszereket (hatóanyagokat és segédanyagokat) tolerálja-e az élő szervezet azon helyeken, amelyekkel klinikai alkalmazásuk során a beadást követően kapcsolatba kerül. A vizsgálati stratégiának olyannak kell lennie, hogy a termék beadásának mechanikus hatásai vagy pusztán fizikai-kémiai hatásai megkülönböztethetők legyenek a toxikológiai vagy farmakodinámiás hatásoktól.

A lokálistolerancia-vizsgálatokat az emberi felhasználásra kifejlesztett készítménnyel kell elvégezni, a kontrollcsoportokat vivő- és/vagy segédanyagokkal kell kezelni. Ahol szükséges, pozitív kontroll-/referenciaanyagokat is be kell vonni.

A lokálistolerancia-vizsgálatok kialakítása (a fajok kiválasztása, időtartam, gyakoriság, beadási mód és dózisok) a vizsgálandó problémától függ, valamint a klinikai alkalmazáshoz javasolt beadási feltételektől. Ahol releváns, a helyi károsodások reverzibilitását is ellenőrizni kell.

Az állatokon végzett vizsgálatok helyettesíthetők validált in vitro vizsgálatokkal, azzal a feltétellel, hogy a vizsgálati eredmények minősége és hasznossága a biztonságosság értékelésének szempontjából összehasonlítható.

A bőrre (pl. dermálisan, rektálisan, vaginán keresztül) felvitt vegyszerek esetében a szenzitizáló potenciált legalább egy, jelenleg elérhető vizsgálati rendszerben értékelni kell (tengerimalacon végzett vizsgálati módszer vagy a lokális nyirokcsomó-vizsgálati módszer)

5. 5. MODUL: KLINIKAI VIZSGÁLATI JELENTÉSEK

5.1. Formátum és kiszerelés

Az 5. modul általános felépítése a következő:

— A klinikai vizsgálati jelentések tartalomjegyzéke

— Az összes klinikai kutatás táblázatos felsorolása

— Klinikai vizsgálati jelentések

— *Jelentések a biogyógyszerészeti vizsgálatokról*

— Biohasznosulási vizsgálati jelentések

— Összehasonlító vizsgálati jelentések a biológiai hasznosulásról és a biológiai egyenértékűségről

— In vitro — in vivo korrelációs vizsgálatokról szóló jelentések

— Jelentések a biológiai-analitikai és analitikai módszerekről

— *Jelentések a humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

— Plazmafehérje-kötések vizsgálatáról szóló jelentések

— A májanyagcseréről és a kölcsönhatásokról szóló vizsgálati jelentések

— Jelentések egyéb humánbiológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatokról

— *Jelentések embereken végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

— Jelentések egészséges alanyokon végzett farmakokinetikai és kezdeti tűrőképességi vizsgálatokról

— Jelentések betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti tűrőképességi vizsgálatokról

— Jelentések belső tényezők farmakokinetikai vizsgálatáról

— Jelentések külső tényezők farmakokinetikai vizsgálatáról

— Jelentések populációkon végzett farmakokinetikai vizsgálatokról

— *Jelentések embereken végzett farmakodinámiás vizsgálatokról*

— Jelentések egészséges alanyokon végzett farmakodinámiás és farmakokinetikai/farmakodinámiás vizsgálatokról

— Jelentések betegeken végzett farmakodinámiás és farmakokinetikai/farmakodinámiás vizsgálatokról

— *Hatásossági és gyógyszerbiztonsági vizsgálati jelentések*

— Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai kutatásokról

— Vizsgálati jelentések nem ellenőrzött klinikai kutatásokról

— Jelentések az egynél több vizsgálat adataira kiterjedő elemzésekről, beleértve minden hivatalos integrált elemzést, metaanalízist és áthidaló elemzést

— Egyéb vizsgálati jelentések

— *Jelentések a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokról*

— Szakirodalmi referenciák

5.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

Külön figyelmet kell szentelni a következőknek:

a) A 8. cikk (3) bekezdésének i) pontja és a 10. cikkének (1) bekezdése alapján benyújtott klinikai adatoknak alkalmasnak kell lenniük arra, hogy megalapozott és tudományosan alátámasztott véleményt lehessen kialakítani arról, hogy a gyógyszer eleget tesz-e a forgalombahozatali engedély megadására vonatkozó kritériumoknak. Következésképpen alapvető követelmény, hogy minden klinikai vizsgálat eredményét közöljék, akár kedvező, akár kedvezőtlen legyen is az.

b) A klinikai vizsgálatokat minden esetben megfelelő farmakológiai és toxikológiai vizsgálatoknak kell megelőzniük, amelyeket állatokon végeztek el az e melléklet 4. moduljában ismertetett követelményekkel összhangban. A vizsgálónak tájékozódnia kell a farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokból levont következtetésekről, és ezért a kérelmezőtől meg kell kapnia legalább a vizsgáló részére összeállított ismertetőt, amely tartalmaz minden olyan releváns információt, amely már a klinikai vizsgálat kezdete előtt ismert volt, beleértve a kémiai, farmakológiai és biológiai adatokat, az állatokra vonatkozó toxikológiai, farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat, a korábbi klinikai vizsgálatok eredményeit, valamint a javasolt vizsgálat természetét, alkalmazási körét és időtartamát kellőképpen indokló adatokat; kérésre a teljes farmakológiai és toxikológiai jelentéseket is be kell nyújtani. Emberi vagy állati eredetű anyagok esetében az összes rendelkezésre álló eszközzel biztosítani kell, hogy a klinikai vizsgálat megkezdése előtt megakadályozzák a fertőző ágensek átvitelét.

c) A forgalombahozatali engedély jogosultjai kötelesek biztosítani, hogy az alany egészségügyi aktáján kívüli lényeges klinikai vizsgálati dokumentumokat az adatok birtokosai megtartsák (beleértve az egyéni adatlapokat is):

— a vizsgálat befejezését vagy megszüntetését követő legalább 15 évig,

— vagy legalább két évig azt követően, hogy az utolsó forgalombahozatali engedélyt az Európai Közösségben megadták, és amikor nincsenek elbírálás alatt lévő vagy beadni szándékozott forgalombahozatali engedély iránti kérelmek az Európai Közösségben,

— vagy legalább két évig a vizsgálati gyógyszer klinikai fejlesztésének hivatalos megszüntetését követően.

A vizsgálati alany egészségügyi aktáját az alkalmazandó jogszabályoknak megfelelően kell megőrizni a kórház, intézmény vagy magánpraxis által engedélyezett maximális időszakra.

A dokumentumokat hosszabb ideig is megőrizhetik, ha ezt a jogszabályi rendelkezések vagy a megbízóval való megállapodás megköveteli. A megbízó kötelessége tájékoztatni a kórházat, intézményt vagy magánpraxist arra

vonatkozóan, hogy mikortól nem szükséges már e dokumentumokat tovább őrizni.

A megbízónak vagy az adatok más jogosultjának a vizsgálatra vonatkozó minden egyéb dokumentációt meg kell őriznie mindaddig, amíg a termék engedélyezett. E dokumentáció tartalmazza a következőket: a vizsgálat indoklását, célkitűzéseit, statisztikai felépítését és módszertanát tartalmazó protokoll, amely felsorolja a vizsgálat végrehajtásának és irányításának feltételeit, valamint a vizsgált gyógyszerre, a referencia-gyógyszerre és/vagy a használt placebóra vonatkozó adatokat; szabványos működési eljárások; a protokollra és az eljárásokra vonatkozó minden írásos vélemény; a vizsgáló részére összeállított ismertető; a vizsgálati alanyok egyéni adatlapjai; a zárójelentés; adott esetben az auditálási tanúsítvány(ok). A zárójelentést a megbízónak vagy annak, akinek a birtokában van, a gyógyszer engedélyének lejáratát követően még öt évig meg kell őriznie.

Ezenfelül az Európai Közösségben végzett vizsgálatok esetében a forgalombahozatali engedély jogosultjának a fentieken túlmenően további intézkedéseket kell hoznia, hogy a dokumentáció archiválása a 2001/20/EK irányelv és a részletes végrehajtási iránymutatások rendelkezéseivel összhangban történjen.

Dokumentálni kell az adatok tulajdonjogában bekövetkező mindennemű változást.

Kérés esetén minden adatot és dokumentumot az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani.

d) Minden klinikai vizsgálat adatainak kellően részletesnek kell lennie ahhoz, hogy tárgyilagos ítéletet lehessen alkotni azok alapján. Ehhez szükséges:

— a vizsgálat indoklását, célkitűzéseit, statisztikai felépítését és módszertanát tartalmazó protokoll, amely felsorolja a vizsgálat végrehajtásának és irányításának feltételeit, valamint a vizsgált gyógyszerre vonatkozó adatokat,

— adott esetben az auditálási tanúsítvány(ok),

a vizsgáló(k) felsorolása, amelyhez minden egyes vizsgáló megadja a nevét, címét, beosztását, szakképesítését és klinikai feladatait, a vizsgálat helyét, és minden egyes betegről összeállítja a szükséges információkat, beleértve az egyes vizsgálati alanyokra vonatkozó egyéni adatlapokat,

— a vizsgáló, több központban végzett klinikai vizsgálatoknál pedig az összes vizsgáló vagy koordináló (vezető) vizsgáló által aláírt zárójelentés.

e) A fent említett klinikai vizsgálatok adatait továbbítani kell az illetékes hatóságokhoz. Az illetékes hatóságokkal való megállapodás alapján azonban a kérelmező az információ egy részét el is hagyhatja. Kérésre a teljes dokumentációt haladéktalanul be kell nyújtani.

A kísérleti bizonyítékra vonatkozó következtetéseiben a vizsgálónak véleményt kell nyilvánítania a termék szokásos alkalmazási feltételek mellett történő használatának biztonságosságáról, toleranciájáról, hatásosságáról és minden olyan hasznos információról, amely a javallatokra, ellenjavallatokra, adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára, a kezelés során betartandó különleges óvintézkedésekre, valamint a túladagolás klinikai tüneteire vonatkozik. A több központban végzett vizsgálatokról szóló jelentésben a vizsgálatvezető a következtetéseiben az összes részt vevő központ nevében véleményt nyilvánít a vizsgált gyógyszer biztonságosságáról és hatásosságáról.

f) Minden egyes vizsgálatnál összegezni kell a klinikai megfigyeléseket, megadva az alábbiakat:

1. a kezelt alanyok száma és neme;

2. a vizsgált betegcsoportok kiválasztása és kor szerinti megoszlása, valamint az összehasonlító vizsgálatok;

3. azoknak a betegeknek a száma, akiket a vizsgálat befejezése előtt kivontak a vizsgálatból, és ennek oka;

4. a fent említett körülmények között végzett, ellenőrzött vizsgálatok esetében azt, hogy a kontrollcsoport:

— kapott-e kezelést,

— kapott-e placebót,

— kapott-e más, ismert hatású gyógyszert,

— kapott-e más, nem gyógyszerekkel végzett kezelést;

5. a megfigyelt mellékhatások gyakorisága;

6. részletek azon betegekről, akik fokozott kockázatnak lehetnek kitéve, pl. idősek, gyermekek, terhes vagy menstruáló nők, vagy akiknek az élettani vagy kórtani állapota különösen figyelembe veendő;

7. a hatásosság paraméterei vagy értékelési kritériumai és az eredmények e paraméterek alapján;

8. az eredmények statisztikai értékelése, ha ezt a vizsgálati terv vagy annak változó tényezői szükségessé teszik.

g) Ezenfelül a vizsgálónak minden esetben jeleznie kell az alábbiakkal kapcsolatos megfigyeléseit:

1. a rászokás, függőség bármilyen jele, vagy a betegeknek a gyógyszerről való elválasztásában tapasztalt bármilyen nehézség;

2. az egyidejűleg beadott más gyógyszerekkel észlelt kölcsönhatások;

3. bizonyos betegeknek a vizsgálatokból való kizárását meghatározó kritériumok,

4. minden, a vizsgálat alatt vagy a nyomon követés időszakában bekövetkezett haláleset.

h) A gyógyászati anyagok új összetételére vonatkozó adatoknak meg kell egyezniük az új gyógyszerekre előírt adatokkal és alá kell támasztaniuk az összetétel biztonságosságát és hatásosságát.

i) Az adatok teljes vagy részleges elhagyására magyarázatot kell adni. Amennyiben a vizsgálatok során váratlan eredmények állnának elő, további preklinikai toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokat kell végezni és azokat felül kell vizsgálni.

j) Ha a gyógyszert a betegnek hosszú időn át szándékozzák beadni, adatokat kell szolgáltatni az ismételt beadást követő gyógyszertani hatás bárminemű változásáról, valamint a hosszú távú adagolás kialakításáról.

5.2.1. *Jelentések biogyógyszerészeti vizsgálatokról*

Be kell nyújtani a biológiai hasznosulásról szóló vizsgálati jelentéseket, az összehasonlító biológiai hasznosulást, biológiai egyenértékűséget vizsgáló jelentéseket, in vitro és in vivo korrelációs vizsgálatokat, valamint a biológiai analitikai és analitikai módszerekről szóló jelentéseket.

Ezenfelül értékelni kell a biológiai hasznosulást is mindenütt, ahol szükség van a 10. cikk (1) bekezdésének a) pontjában említett gyógyszerek biológiai egyenértékűségének igazolására.

5.2.2. *Jelentések humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

E melléklet alkalmazásában humán biológiai anyag alatt értendő minden olyan fehérje, sejt, szövet és hozzá kapcsolódó anyag, amely emberi forrásokból származik, és amelyet in vitro vagy ex vivo módon gyógyszeranyagok farmakokinetikai tulajdonságainak felmérésére alkalmaznak.

Ebben a tekintetben a plazma fehérjemegkötésével kapcsolatos vizsgálatokról, a máj anyagcseréjére és a hatóanyagok kölcsönhatására vonatkozó vizsgálatokról és más, emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatokról szóló jelentéseket is be kell nyújtani.

5.2.3. *Humán farmakokinetikai vizsgálatokról szóló jelentések*

a) Az alábbi farmakokinetikai jellemzőket kell leírni:

— felszívódás (sebessége és mértéke),

— megoszlás,

— anyagcsere,

— kiválasztás.

Le kell írni a klinikailag jelentős faktorokat, beleértve az adagolási rend kinetikus adatainak implikációját, különösen a kockázatnak kitett betegeknél, valamint az embernél és a preklinikai kutatások során használt állatfajoknál tapasztaltak közötti különbségeket.

A szabványos, több mintával végzett farmakokinetikai vizsgálatok mellett a klinikai kutatások során szórványos mintavétellel végzett populációs farmakokinetikai elemzések is irányulhatnak annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy a külső és belső tényezők milyen módon járulnak

hozzá a dózis farmakokinetikai válaszviszonyának változásához. Be kell nyújtani az egészséges alanyokon és betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti tolerancia vizsgálatokról szóló jelentéseket, valamint a külső és belső tényezők kiértékelésére végzett farmakokinetikai vizsgálatokról, illetve a populáción végzett farmakokinetikai vizsgálatokról szóló jelentéseket.

b) Ha a gyógyszert normál esetben más gyógyszerekkel egyidejűleg szándékozzák beadni, akkor meg kell adni az együttes beadásra vonatkozóan végzett azon vizsgálatok adatait, amelyeket a farmakológiai hatás lehetséges módosulásának kimutatására végeztek.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok farmakokinetikai kölcsönhatását is ki kell vizsgálni.

5.2.4. *Humán farmakodinámiás vizsgálatokról szóló jelentések*

a) A hatásossággal kölcsönhatásban álló farmakodinámiás hatást az alábbiakra kiterjedően kell kimutatni:

— a dózis-reakció viszonya és időbeli lefolyása,

— az adagolás és a beadási feltételek indoklása,

— a hatás módja, ha lehetséges.

Ismertetni kell a hatásossághoz nem kapcsolódó farmakodinámiás hatást is.

Az emberekre gyakorolt farmakodinámiás hatások kimutatása önmagában még nem elegendő bármilyen esetleges gyógyhatásra vonatkozó következtetések indoklására.

b) Ha a gyógyszert normál esetben más gyógyszerekkel egyidejűleg szándékozzák beadni, akkor meg kell adni az együttes beadásra vonatkozóan végzett azon vizsgálatok adatait, amelyeket a farmakológiai hatás lehetséges módosulásának kimutatására végeztek.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok farmakodinámiás kölcsönhatását is ki kell vizsgálni.

5.2.5. *Hatásossági és gyógyszerbiztonsági vizsgálatokról szóló jelentések*

5.2.5.1. Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról

Általánosságban a klinikai vizsgálatok „ellenőrzött klinikai vizsgálatokként" végzendők, ha ez lehetséges, véletlenszerűen és a helyzettől függően placebóval és ismert, bizonyított terápiás értékű gyógyszerrel összehasonlítva; az ettől eltérő terveket meg kell indokolni. A kontrollcsoportok kezelése esetenként eltérhet, és etikai megfontolásoktól és terápiás területtől függ; így bizonyos esetekben eredményesebb lehet, ha egy új gyógyszer hatásosságát nem egy placebóéval, hanem egy bizonyított terápiás értékkel rendelkező, már bevezetett gyógyszer hatásával hasonlítják össze.

1. Amennyire csak lehetséges, és különösen azoknak a vizsgálatoknak az esetében, amelyeknél a gyógyszer hatását nem lehet objektíven mérni, meg kell tenni a lehetséges lépéseket a részrehajló megítélés elkerülése érdekében, beleértve a véletlenszerű és vakpróba módszereket is.

2. A protokollnak tartalmaznia kell az alkalmazandó statisztikai módszerek alapos leírását, a bevont betegek számát és bevonásuk okát (megállapításainak érvényességére vonatkozó számításokat is), az alkalmazandó szignifikanciaszintet és a statisztikai egység leírását. Dokumentálni kell az előítéletek elkerülésére tett intézkedéseket, különösen a véletlenszerűséget szolgáló módszereket. A megfelelően ellenőrzött vizsgálatot nem helyettesítheti az, ha sok alanyt vonnak be a vizsgálatba.

Meg kell vizsgálni a biztonságosságra vonatkozó adatokat, számításba véve a Bizottság által közzétett iránymutatásokat, külön figyelmet szentelve a dózis változtatásából vagy egyidejűleg szükséges egyéb gyógyszerszedésből adódó eseményeknek, súlyos mellékhatással kapcsolatos eseményeknek, visszavonáshoz vezető eseményeknek, illetve haláleseteknek. A fokozott kockázatnak kitett betegeket vagy betegcsoportokat be kell azonosítani, és különös figyelmet kell szentelni olyan, esetlegesen sérülékeny betegeknek, akik kis számban jelen lehetnek, pl. gyermekek, terhes nők, érzékeny idősek, olyan emberek, akiknél kimutatott anyagcsere- vagy kiválasztási zavarok állnak fenn, stb. A gyógyszer lehetséges felhasználási módozataira vonatkozó biztonságossági értékelés implikációját le kell írni.

5.2.5.2. Nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról szóló jelentések, egynél több vizsgálat adatainak elemzéséről szóló vizsgálati jelentések és egyéb klinikai vizsgálati jelentések

E jelentéseket be kell adni.

5.2.6. *A forgalomba hozatalt követő tapasztalatokról szóló jelentések*

Amennyiben a gyógyszert harmadik országokban már engedélyezték, információt kell szolgáltatni a gyógyszer mellékhatásai tekintetében és az ugyanazt a hatóanyagot vagy ugyanazon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek tekintetében, amennyiben lehetséges, a felhasználás üteméhez viszonyítva.

5.2.7. *Egyéni adatlapok és egyéni betegadatok*

Amikor az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatással összhangban benyújtják az egyéni adatlapokat és az egyes betegek adatait, akkor azokat ugyanolyan sorrendben kell beadni és bemutatni, mint a klinikai vizsgálati jelentéseket, és azokat a vizsgálat szerint indexálni kell.

II. RÉSZ

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYHEZ SZÜKSÉGES EGYEDI DOKUMENTÁCIÓK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Bizonyos gyógyszerek olyan különleges jelleget mutatnak, hogy emiatt az e melléklet I. részében megállapított, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentáció számos követelményét ki kell igazítani. E különleges helyzetek figyelembevétele érdekében a kérelmezőknek a dokumentáció megfelelő és kiigazított felépítését kell követniük.

1. JÓL MEGALAPOZOTT GYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁS

Azon gyógyszerekre, amelyek hatóanyaga(i) jól megalapozott gyógyászati alkalmazásúak a 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontjában említettek szerint, és amelyek elismerten hatásosak és elfogadható biztonságossági szinttel rendelkeznek, az alábbi különleges szabályok vonatkoznak.

A kérelmezőnek be kell nyújtania az 1., 2. és 3. modult az e melléklet I. részében ismertetettek szerint.

A 4. és 5. modulban részletes, tudományos szakirodalmi jegyzéket kell közölni a nem klinikai és klinikai jellemzőkről.

A jól megalapozott gyógyászati alkalmazás alátámasztására a következő különleges szabályokat kell alkalmazni:

a) A gyógyszerek összetevői jól megalapozott gyógyászati alkalmazásának megállapításánál az alábbi tényezőket kell számításba venni:

— mennyi ideig használták az anyagot,

— az anyag alkalmazásának mennyiségi aspektusai,

— milyen mértékű tudományos érdeklődés kísérte az anyag felhasználását (visszhangja a kiadott tudományos szakirodalomban), és

— a tudományos értékelések koherenciája.

Különböző anyagok jól megalapozott gyógyászati alkalmazásának megállapításához különböző hosszúságú időszakokra lehet szükség. Mindenesetre valamely gyógyszer összetevőjénél a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás megállapításához szükséges időszak nem lehet kevesebb, mint egy évtized, az anyagnak a Közösségben gyógyszerként való első szisztematikus és dokumentált felhasználásától számítva.

b) A kérelmező által beadott dokumentációnak ki kell terjednie a biztonságossági és/vagy hatásossági értékelés minden vonatkozására, és tartalmaznia kell vagy utalásban meg kell említeni a vonatkozó szakirodalmi áttekintést – figyelembe véve a forgalomba hozatalt előtti és utáni vizsgálatokat is –, valamint az epidemiológiai vizsgálatok, különösen az összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatairól kiadott tudományos szakirodalmat. Közölni kell minden dokumentációt, akár kedvező, akár kedvezőtlen. A „jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra” vonatkozó rendelkezések tekintetében különösen szükséges tisztázni, hogy nemcsak a vizsgálatokra és kísérletekre vonatkozó adatok, hanem más bizonyítási forrásokra (forgalomba hozatalt követő vizsgálatok, epidemiológiai vizsgálatok stb.) történő „szakirodalmi hivatkozás” is szolgáltathat érvényes bizonyítékot valamely termék biztonságosságáról és hatásosságáról, ha a kérelem kielégítően megmagyarázza és indokolja ezen információforrások felhasználását.

c) Különös figyelmet kell szentelni minden hiányzó információnak, és indokolni kell, hogy miért támasztható alá a biztonságosság és/vagy hatásosság kimutatásának elfogadható szintje, miközben bizonyos vizsgálatok hiányoznak.

d) A nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni az olyan benyújtott adatok relevanciájára, amelyek nem a forgalomba hozni szándékozott termékre, hanem egy másik termékre vonatkoznak. Meg kell ítélni azt, hogy a vizsgált termék a meglévő különbségek ellenére

hasonlónak minősíthető-e ahhoz a termékhez, amelyre a forgalombahozatali engedély iránti kérelmet készítették.

e) Az ugyanazon összetevőket tartalmazó más termékekkel kapcsolatos forgalomba hozatal utáni tapasztalatok különösen fontosak, és a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell fektetniük e kérdésre.

2. ALAPVETŐEN HASONLÓ GYÓGYSZEREK

a) A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontján alapuló (alapvetően hasonló gyógyszerekre vonatkozó) kérelmeknek tartalmazniuk kell az e melléklet I. részében az 1., 2. és 3. modulokban ismertetett adatokat, amennyiben az eredeti forgalombahozatali engedély jogosultja hozzájárult ahhoz, hogy a kérelmező kereszthivatkozást tegyen az ő 4. és 5. moduljának tartalmára.

b) A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának iii. alpontján (alapvetően hasonló gyógyszerek, pl. generikumok) alapuló kérelmeknek tartalmazniuk kell az e melléklet I. részében az 1., 2. és 3. modulokban ismertetett adatokat, a biohasznosulást és a biológiai egyenértékűséget, az eredeti gyógyszert bemutató adatokkal együtt, azzal a feltétellel, hogy ez utóbbi nem biológiai gyógyszer (lásd a II. rész 4. pontját: Biohasonló gyógyszerek).

E termékeknél a nem klinikai/klinikai áttekintések/összefoglalók különösen a következő elemekre összpontosítanak:

— mire alapozzák az alapvető hasonlóságot,

— mind a hatóanyag(ok), mind a kész gyógyszer tételeiben jelenlévő szennyeződésekről (és adott esetben a tárolás során keletkező bomlástermékekről) adott összefoglaló, ahogyan azt a forgalomba hozni kívánt végtermék alkalmazásánál javasolják, e szennyeződések értékelésével együtt,

— a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok értékelése vagy annak igazolása, hogy miért nem végezték el a vizsgálatokat a „biológiai hasznosulásra és a biológiai egyenértékűségre” vonatkozó iránymutatás tekintetében,

— az anyagra és a jelenlegi alkalmazásra vonatkozó kiadott szakirodalom frissítése. Elfogadható lehet a konzultatív szakértői vizsgálattal készült folyóiratokban megjelent cikkek magyarázó jegyzete,

— az alkalmazási előírásban tett minden olyan állítást, amely nem ismert vagy nem következik a gyógyszernek és/vagy a terápiás csoportjának tulajdonságaiból, ki kell fejteni a nem klinikai/klinikai áttekintésekben/összefoglalókban és közzétett szakirodalommal és/vagy további vizsgálatokkal kell alátámasztani,

— adott esetben további adatokat kell megadni valamely engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai biztonságossága és hatásossági tulajdonságai egyenértékűségének bizonyítására, ha a kérelmező az adott anyaggal való alapvető hasonlóságra hivatkozik.

3. KÜLÖNLEGES ESETEKBEN MEGKÖVETELT TOVÁBBI ADATOK

Amikor valamely alapvetően hasonló gyógyszer hatóanyaga ugyanazon terápiásan hatékony összetevőket tartalmazza, mint az eredetileg engedélyezett termék, amelyhez eltérő só/észter/származék komplex kapcsolódik, akkor be kell mutatni, hogy nincs olyan változás a terápiásan hatásos összetevő farmakokinetikájában, farmakodinámiájában és/vagy toxicitásában, amely megváltoztathatná a biztonságossági/hatásossági profilt. Amennyiben nem ez az eset áll fenn, ezt a vegyületet új hatóanyagnak kell tekinteni.

Amikor valamely gyógyszert egy eltérő terápiás alkalmazásra szánnak vagy eltérő gyógyszerformában szerelnek ki, illetve eltérő úton, eltérő adagokban vagy eltérő adagolással adnak be, akkor meg kell adni a megfelelő toxikológiai és farmakológiai és/vagy klinikai vizsgálatok eredményeit.

4. BIOHASONLÓ GYÓGYSZEREK

A 10. cikk (1) bekezdése a) pontja iii. alpontjának rendelkezései biológiai gyógyszerek esetében elégtelennek bizonyulhatnak. Ha az alapvetően hasonló gyógyszerek (generikumok) esetében előírt információ nem teszi lehetővé két biológiai gyógyszer hasonló természetének igazolását, akkor további adatokat kell megadni, különösen a toxikológiai és klinikai profilról.

Amikor valamely független kérelmező az engedélyezési adatok adatvédelmi időszakának lejáratát követően valamely olyan, e melléklet I. részének 3.2. bekezdésében meghatározott biológiai gyógyszerre nyújt be forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, amely valamely, a Közösségben már forgalombahozatali engedéllyel ellátott eredeti gyógyszerre hivatkozik, akkor az alábbiakat kell alkalmazni:

— a benyújtandó információ nem korlátozódhat csupán az 1., 2., és 3. modulra (gyógyszerészeti, kémiai és biológiai adatok), hanem azt ki kell egészíteni a biológiai egyenértékűségre és a biológiai hasznosulásra vonatkozó adatokkal. A további adatok (toxikológiai és egyéb nem klinikai és megfelelő klinikai adatok) típusát és mennyiségét eseti alapon kell meghatározni, a vonatkozó tudományos iránymutatásokkal összhangban,

— a biológiai gyógyszerek sokfélesége folytán az illetékes hatóságnak meg kell követelnie a 4. és 5. modulokban azonosított, előirányozott vizsgálatokat, figyelembe véve minden egyes gyógyszer egyedi jellemzőit.

Az alkalmazandó általános alapelvekkel az Ügynökség által kiadott útmutató foglalkozik, amely figyelembe veszi a szóban forgó biológiai gyógyszer jellemzőit. Amennyiben az eredetileg engedélyezett gyógyszernek egynél több javallata van, akkor igazolni kell azon gyógyszer hatásosság és biztonságosságát, amelyről a hasonlóságot állítják, vagy ha szükséges, minden egyes állított javallatra külön ki kell mutatni a hasonlóságot.

5. RÖGZÍTETT ÖSSZETÉTELŰ GYÓGYSZEREK

A 10. cikk (1) bekezdésének b) albekezdésén alapuló kérelmek olyan új gyógyszerekre vonatkoznak, amelyek legalább két olyan hatóanyagból állnak, amelyeket korábban rögzített összetételű gyógyszerként nem engedélyeztek.

E kérelmek esetében a rögzített összetételű gyógyszerre teljes dokumentációt (1–5. modul) kell benyújtani. Megfelelő esetben információt kell szolgáltatni a gyártási helyszínekről és a járulékos ágensekről, valamint a biztonságosság értékeléséről.

6. KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT BENYÚJTOTT KÉRELMEK DOKUMENTÁCIÓJA

Ha a 22. cikk rendelkezése alapján a kérelmező igazolni tudja, hogy nem képes átfogó adatokat biztosítani a szokásos alkalmazási feltételek melletti hatásosságra és biztonságosságra, mert:

— azok a javallatok, amelyekre a szóban forgó terméket szánják, olyan ritkán fordulnak elő, hogy a kérelmezővel szemben nem lenne jogos elvárás, hogy átfogó bizonyítékot szolgáltasson, vagy

— a tudomány jelenlegi állása szerint nem lehet átfogó információt szolgáltatni, vagy

— az ilyen természetű információ gyűjtése ellenkezne az orvosi etika általánosan elfogadott elveivel,

akkor bizonyos különleges kötelezettségek teljesítése esetén a forgalombahozatali engedély megadható.

E kötelezettségek körébe a következők tartozhatnak:

— a kérelmezőnek meghatározott vizsgálati programot kell elvégeznie az illetékes hatóság által megadott időszakon belül, amely eredményeinek az előny-kockázat profil újraértékelésének alapját kell képezniük,

— a szóban forgó gyógyszer csak orvosi rendelvényre adható ki, és csak bizonyos esetekben, kizárólag szigorú orvosi felügyelet mellett adható be, lehetőleg kórházban, a radioaktív gyógyszerek esetében arra jogosult személy által,

— a betegtájékoztató és az orvosoknak szóló információk felhívják a gyakorló orvos figyelmét arra, hogy a gyógyszerre vonatkozó adatok bizonyos szempontból még nem minden tekintetben teljes körűek.

7. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KOMBINÁLT KÉRELMEK

Forgalombahozatali engedély iránti kombinált kérelmek alatt olyan forgalombahozatali engedélyhez szükséges dokumentumok értendők, ahol a 4. és/vagy 5. modul a kérelmező által végzett, korlátozott nem klinikai és/vagy klinikai kutatásokról szóló jelentések és szakirodalmi referenciák kombinációjából áll. Minden egyéb modul az e melléklet I. részében ismertetett szerkezettel összhangban van. Az illetékes hatóságnak eseti alapon kell elfogadnia a kérelmező által bemutatott, javasolt formátumot.

III. RÉSZ

KÜLÖNLEGES GYÓGYSZEREK

E rész az azonosított gyógyszerek sajátosságaihoz kapcsolódó különleges követelményeket állapítja meg.

1. BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

1.1. **Vérplazmából származó gyógyszerek**

Az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszereknél a 3. modul rendelkezéseitől eltérően „A kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok” részben említett dokumentációs követelményeket az emberi vérből/vérplazmából származó kiindulási anyagok esetében helyettesíthetik az e résszel összhangban tanúsított vérplazmatörzsadatok.

a) Alapelvek

E melléklet alkalmazásában:

— vérplazmatörzsadat alatt értendő az az önálló dokumentum, amely a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziétól külön áll és megad minden vonatkozó részletes információt a 93/42/EGK tanácsi

irányelv stabil emberi vér- vagy plazmakészítményeket tartalmazó orvostechnikai eszközök tekintetében történő módosításáról szóló, 2000. november 16-i 2000/70/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben([13]) említett gyógyszerek vagy orvostechnikai eszközök részét képező, kiindulási anyagként és/vagy nyersanyagként al-/közbenső frakciók, segédanyag és aktív hatóanyag összetevők gyártásánál felhasznált teljes emberi vérplazma jellemzőiről,

— minden, az emberi vérplazma frakcionálására/feldolgozására szolgáló központnak vagy intézménynek el kell készítenie és naprakészen nyilván kell tartania a vérplazmatörzsadatokban említett releváns, részletes információkat,

— a vérplazmatörzsadatokat a forgalombahozatali engedély kérelmezőjének vagy jogosultjának be kell terjesztenie az Ügynökség vagy illetékes hatóság részére. Ha a forgalombahozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja eltér a vérplazmatörzsadatok jogosultjától, akkor a vérplazmatörzsadatokat a forgalombahozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja rendelkezésére kell bocsátani az illetékes hatóság részére történő benyújtás céljából. A gyógyszerért minden esetben a forgalombahozatali engedély kérelmezőjének vagy jogosultjának kell felelősséget vállalnia,

— a forgalombahozatali engedély iránti kérelmet értékelő illetékes hatóságnak, mielőtt a kérelemről döntene, meg kell várnia, hogy az Ügynökség a tanúsítványt kiadja,

— a forgalombahozatali engedélyhez szükséges minden olyan dokumentációnak, amelyben emberi vérplazmából származó összetevő szerepel, hivatkoznia kell a kiindulási/nyersanyagként felhasznált vérplazmának megfelelő vérplazmatörzsadatokra.

b) Tartalom

A 2002/98/EK irányelvvel módosított 109. cikknek a donorokra és a véradás keretében levett vér vizsgálatára vonatkozó rendelkezéseivel összhangban a vérplazmatörzsadatoknak tartalmazniuk kell a kiindulási/nyersanyagként felhasznált vérplazmára vonatkozó információkat különösen az alábbiak tekintetében:

1. A vérplazma eredete

[13] HL L 313., 2000.12.13., 22. o.

i. információ azon központokról vagy intézményekről, ahol a vér/vérplazma gyűjtését végzik, beleértve az inspekciót és jóváhagyást és a vérrel átvihető fertőzések epidemiológiai adatait;

ii. információ azon központokról vagy intézményekről, ahol a véradás keretében levett vér és az egyesített vér/vérplazma vizsgálatát végzik, beleértve az inspekciót és jóváhagyás státuszát;

iii. a vér-/vérplazmadonorok kiválasztási/kizárási kritériumai;

iv. az a működő rendszer, amely lehetővé teszi minden, véradás keretében levett vér nyomon követését a vért/vérplazmát begyűjtő intézménytől egészen a végtermékekig és vissza.

2. A vérplazma minősége és biztonságossága

i. az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáinak való megfelelés;

ii. a véradás keretében levett és egyesített vér/vérplazma fertőző ágensekre vonatkozó vizsgálata, beleértve a vizsgálati módszerekkel kapcsolatos információt, valamint egyesített vér/vérplazma esetében az alkalmazott vizsgálatok validálási adatait;

iii. a vér és a vérplazma gyűjtésénél felhasznált zacskók technikai jellemzői, beleértve a felhasznált antikoaguláns oldatokra vonatkozó információt is;

iv. a vérplazma tárolási és szállítási feltételei;

v. az esetleges kivonással és/vagy karanténidőszakkal kapcsolatos eljárások;

vi. az egyesített vér/vérplazma jellemzése.

3. Az egyrészről a vérplazmából származó gyógyszer gyártója és/vagy a vérplazma frakcionálója/feldolgozója, másrészről a vér/vérplazma gyűjtését és vizsgálatát végző központok vagy intézmények között fennálló rendszer, amely egymás közti viszonyukat és azon specifikációkat határozza meg, amelyekben megállapodtak.

Ezenfelül a vérplazmatörzsadatoknál meg kell adni mindazon gyógyszerek felsorolását, amelyekre a vérplazmatörzsadatok érvényesek, akár olyan gyógyszerekről van szó, amelyek már rendelkeznek forgalombahozatali engedéllyel, akár olyanokról, amelyek még a forgalombahozatali engedély kérelmezésének folyamatánál tartanak, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 2. cikkében említett gyógyszereket is beleértve.

c) Értékelés és tanúsítás

— Még nem engedélyezett gyógyszerek esetében a forgalombahozatali engedély kérelmezőjének az illetékes hatóság részére teljes dokumentációt kell benyújtania, amelyhez a vérplazmatörzsadatokat külön mellékelni kell, ha azok még nem léteznek,

— a vérplazmatörzsadatokat az Ügynökség tudományos és műszaki értékelésnek veti alá. Pozitív elbírálás esetén a vérplazmatörzsadatok megfelelőségi bizonyítványt kapnak a közösségi jogszabályoknak való megfelelőségről, amelyhez értékelési jelentést kell csatolni. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,

— a vérplazmatörzsadatokat évről évre frissíteni kell, és újra kell tanúsíttatni,

— a vérplazmatörzsadatokban foglalt feltételek későbbi módosításainak követniük kell az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség létrehozásáról szóló, 1993. július 22-i 2309/93/EGK tanácsi rendelet([14]) hatálya alá tartozó forgalombahozatali engedélyben foglaltak módosításának vizsgálatáról szóló, 542/95/EK bizottsági rendeletben([15]) előírt értékelési eljárást. Az e módosítások értékelésére vonatkozó feltételeket az 1085/2003/EK rendelet állapítja meg,

— az első, második, harmadik és negyedik franciabekezdés rendelkezéseit követő második lépésben az illetékes hatóságnak, amely a forgalombahozatali engedélyt kiadja vagy kiadta, figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek)re vonatkozó vérplazmatörzsadatok tanúsítását, újratanúsítását vagy módosításait,

[14] HL L 214., 1993.8.24., 1. o.
[15] HL L 55., 1995.3.11., 15. o.

— e bekezdés második franciabekezdésében foglalt rendelkezésektől (értékelés és tanúsítás) eltérően, ott, ahol a vérplazmatörzsadatok csak olyan vérből/vérplazmából származó gyógyszerekre vonatkoznak, amely forgalmazási engedélye egyetlen tagállamra korlátozódik, a fent említett vérplazmatörzsadatok tudományos és műszaki értékelését az illető tagállam nemzeti illetékes hatóságának kell elvégeznie.

1.2. **Vakcinák**

Az emberi alkalmazásra szánt vakcinák esetében és a 3. modul (Hatóanyag(ok)) rendelkezéseitől eltérően az alábbi követelmények érvényesek, ha azok a vakcinaantigén-törzsadatok alkalmazásán alapulnak.

Az emberi influenzavírus elleni vakcinától eltérő vakcinák forgalombahozatali engedélye iránti kérelemhez szükséges dokumentációnak az előírások szerint tartalmaznia kell a vakcinaantigén-törzsadatokat minden olyan vakcinaantigénre vonatkozóan, amely az adott vakcinának a hatóanyaga.

a) Alapelvek

E melléklet alkalmazásában:

— a vakcinaantigén-törzsadatok a vakcina forgalombahozatali engedély iránti kérelméhez szükséges dokumentációnak önálló része, amely minden releváns információt tartalmaz a gyógyszer részét képező aktív hatóanyagok biológiai, gyógyszerészeti és kémiai természetéről. Az önálló rész az ugyanazon kérelmező vagy forgalombahozatali engedély jogosultja által bemutatott egy vagy több egy vegyértékű és/vagy kombinált vakcina esetében ugyanaz lehet,

— egy vakcina egy vagy több különböző vakcinaantigént tartalmazhat. Egy vakcinában ugyanannyi hatóanyag van jelen, mint amennyi vakcinaantigén,

— egy kombinált vakcina legalább két különböző vakcinaantigént tartalmaz, melyek célja egy vagy több fertőző betegség megelőzése,

— az egy vegyértékű vakcina egy olyan, egyetlen vakcinaantigént tartalmazó vakcina, melynek célja egyetlen fertőző betegség megelőzése.

b) Tartalom

A vakcinaantigén-törzsadatoknak a következő adatokat kell tartalmaznia, amelyek e melléklet I. részében találhatók és a minőségi adatokról szóló 3. modul vonatkozó részéből (hatóanyag) kerültek kiemelésre:

Hatóanyag

1. Általános adatok, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájának vagy monográfiáinak való megfelelést.

2. A hatóanyag gyártására vonatkozó adatok: idetartozik a gyártási folyamat, a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok, valamint a létesítmények és berendezések TSE-kre és a betegségkeltő járulékos ágensekre vonatkozó biztonságossági értékelésénél foganatosított különleges intézkedések.

3. A hatóanyag jellemzése

4. A hatóanyag minőség-ellenőrzése

5. Referenciaszabványok és -anyagok

6. A hatóanyag tartálya és tároló-záró rendszere

7. A hatóanyag stabilitása

c) Értékelés és tanúsítás

— olyan új vakcinák esetében, amelyek új vakcinaantigént tartalmaznak, a kérelmezőnek az illetékes hatóság részére teljes forgalombahozatali engedélyt kérelmező dokumentációt kell benyújtania, amely tartalmazza az új vakcina részét képező, minden egyes vakcinaantigénnek megfelelő vakcinaantigén-törzsadatokat, amennyiben az egyes vakcinaantigének még nem lettek törzskönyvezve. Minden egyes vakcinaantigén-törzsadat tudományos és műszaki értékelését az Ügynökségnek kell elvégeznie. Pozitív elbírálás esetén minden egyes vakcinaantigén-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,

— az első franciabekezdés rendelkezései vonatkoznak minden olyan vakcinára, amely vakcinaantigének új kombinációjából áll, tekintet nélkül arra, hogy e vakcinaantigének közül egyet vagy többet engedélyeztek-e már a Közösség területén,

— a valamely, a Közösségben engedélyezett vakcina vakcinaantigén-törzsadataiban bekövetkezett módosításokat az Ügynökség tudományos és műszaki értékelésnek veti alá az 1085/2003/EK bizottsági rendeletben megállapított eljárással összhangban. Pozitív elbírálás esetén a vakcinaantigén-törzsadatokra az Ügynökségnek kell kiadnia a megfelelőségi

bizonyítványt a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,

— az e bekezdés első, második és harmadik franciabekezdésében foglalt rendelkezésektől (értékelés és tanúsítás) eltérően, ha a vakcinaantigén-törzsadatok csak egy olyan vakcinára vonatkoznak, amely forgalmazási engedély iránti kérelmét nem közösségi eljárás keretében adták vagy adják meg, és amennyiben az engedélyezett vakcina közösségi eljárásban nem értékelt vakcinaantigéneket tartalmaz, akkor a fent említett vakcinaantigén-törzsadatok tudományos és műszaki értékelését annak az illetékes nemzeti hatóságnak kell elvégeznie, amely a forgalombahozatali engedélyt megadta,

— az első, második, harmadik és negyedik franciabekezdés rendelkezéseit követő második lépésben az illetékes hatóságnak, amely a forgalombahozatali engedélyt megadja vagy megadta, figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek)re vonatkozó vakcinaantigén-törzsadatok tanúsítását, újratanúsítását vagy módosításait.

2. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ÉS PREKURZOROK

2.1. **Radioaktív gyógyszerek**

E fejezet alkalmazásában a 6. cikk (2) bekezdésén és a 9. cikken alapuló kérelmeknél teljes dokumentációt kell benyújtani, amely tartalmazza az alábbi konkrét részleteket:

3. modul

a) radioaktív (kitnél) készletnél, amelyet a gyártó általi leszállítás után izotóppal kell jelölni, a formulációnak az a része tekintendő a hatóanyagnak, amelyet arra szántak, hogy a radionuklidot hordozza vagy megkösse. A radioaktív (kitek) készletek gyártási módszere leírásának tartalmaznia kell a kit (készlet) gyártásának részleteit, valamint a radioaktív gyógyszer ajánlott, végső feldolgozásának részleteit. A radionuklid szükséges specifikációit, ahol ez releváns, az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiájával vagy különleges monográfiáival összhangban kell ismertetni. Ezenfelül ismertetni kell mindazon vegyületeket, amelyek az izotópos jelölésnél lényegesek. Ismertetni kell a radioizotóppal jelölt vegyület szerkezetét is.

Radioizotópok esetében ki kell térni az érintett nukleáris reakciókra.

Valamely izotópgenerátorban mind az anyaizotóp, mind a leányizotóp hatóanyagnak tekintendő.

b) Meg kell adni a radioizotóp természetére, az izotóp identitására, a valószínűsíthető szennyeződésekre, a hordozóanyagra, az alkalmazásra és a konkrét aktivitásra vonatkozó részleteket.

c) A kiindulási anyagok tartalmazzák a besugárzási célanyagokat.

d) Meg kell adni a kémiai/radiokémiai tisztasággal kapcsolatos megfontolásokat és ezek kapcsolatát a biológiai eloszlással.

e) Ismertetni kell a radioizotópos tisztaságot, a radiokémiai tisztaságot és a konkrét aktivitást.

f) Izotópgenerátorok esetében az anya- és leányizotópok vizsgálatával kapcsolatos részletek is szükségesek. Az izotópgenerátor-eluátumoknál meg kell adni az anyaizotópokra, valamint az izotópgenerátor-rendszer egyéb összetevőire vonatkozó vizsgálatokat.

g) Azt a követelményt, amely szerint a hatóanyagtartalmat az aktív elemek tömege alapján kell kifejezni, csak a radioaktív (kitekre) készletekre kell alkalmazni. A radionuklidok esetében a radioaktivitást egy adott időpontra vonatkozóan becquerelben fejezik ki, szükség esetén pedig egy bizonyos időre vonatkozóan, ahol megadják az időzónát is. A sugárzás fajtáját is fel kell tüntetni.

h) A (kitek) készletek esetében a végső termék specifikációi tartalmazzák a termékek izotópos jelölés utáni teljesítményét vizsgáló teszteket. A radioizotóppal jelölt vegyület esetében megfelelő ellenőrzésekre van szükség. Az izotóppal jelölés szempontjából lényeges anyagokat azonosítani, és mintájukat ellenőrizni kell.

i) Izotópgenerátorok, radioaktív (kitek) készletek és izotóppal jelzett termékek esetében a stabilitásról is információt kell szolgáltatni. A többadagos injekciós üvegekben lévő radioaktív gyógyszerek alkalmazás során tapasztalt stabilitását dokumentálni kell.

4. modul

Ismert, hogy a toxicitás a besugárzás dózisával hozható kapcsolatba. Diagnosztikai felhasználás során ez a radioaktív gyógyszerek alkalmazásának következménye; terápiás kezelés során ez kívánt hatás. A radioaktív gyógyszerek biztonságossági és hatásossági értékelésének tehát foglalkoznia kell a gyógyszerekre és a radioaktív sugárzás dózisának mérésére vonatkozó követelményekkel. Dokumentálni kell a szervek/testszövetek besugárzását. A felszívódott sugárdózisokra vonatkozó becsléseket meghatározott,

nemzetközileg elismert rendszer szerint kell kiszámítani az adott beadási mód vonatkozásában.

5. modul

Meg kell adni a klinikai vizsgálatok eredményeit, máskülönben pedig igazolni kell azokat a klinikai áttekintésekben.

2.2. **Radioizotóp-prekurzorok izotópos jelölés céljára**

Konkrét esetben egy olyan radioizotóp-prekurzornál, amelyet kizárólag egy másik anyag izotópos megjelölésére használnak, az elsődleges cél felvilágosítást adni az izotópos megjelölés csekély hatékonyságából vagy az izotóppal jelzett keverék in vivo leválásából adódó esetleges következményekről, azaz a betegnél a szabad radioizotóp által kifejtett hatásokról. Ezenfelül tájékoztatást kell adni a releváns foglalkozási ártalmakról, azaz a kórházi személyzetet és a környezetet érő sugárzásról.

Különösen az alábbi információkat kell megadni:

3. modul

Megfelelő esetben a fentiek a)–i) pont szerint meghatározott radioizotóp-prekurzorok törzskönyvezésére a 3. modul rendelkezései alkalmazandóak.

4. modul

Az egyszeri és ismételt adag esetén fellépő toxicitásra vonatkozó vizsgálati eredményeket, indokolt esetek kivételével, a 87/18/EGK és a 88/320/EGK tanácsi irányelvben megállapított helyes laboratóriumi gyakorlatra vonatkozó rendelkezésekkel összhangban végzett vizsgálatok alapján kell megadni.

A radioizotópon végzett mutagenitásvizsgálatok ebben a konkrét esetben nem minősíthetők hasznosnak.

Be kell mutatni a megfelelő „hideg” izotóp kémiai toxicitásával és diszpozíciójával kapcsolatos információt.

5. modul

A radioizotóp-prekurzor felhasználásával végzett klinikai kutatásokból nyert klinikai információ önmagában még nem minősíthető relevánsnak egy olyan

radioizotóp-prekurzor konkrét esetében, amelyet kizárólag egy másik anyag izotópos jelölésére szándékoznak felhasználni.

Mindazonáltal a releváns vivőmolekulákhoz kötött radioizotóp-prekurzor klinikai hasznosságát bizonyító információt be kell mutatni.

3. HOMEOPÁTIÁS GYÓGYSZEREK

E szakasz a 3. és 4. modulnak az 1. cikk (5) bekezdésében meghatározott homeopátiás gyógyszerekre történő alkalmazására vonatkozó konkrét rendelkezéseket ismerteti.

3. modul

A 3. modul rendelkezéseit kell alkalmazni a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített törzskönyvezési eljárása keretében a 15. cikkel összhangban benyújtott dokumentumokra, valamint a 16. cikk (1) bekezdésében említett egyéb homeopátiás gyógyszerek engedélyeztetési dokumentumaira, az alábbi módosításokkal.

a) Terminológia

A forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dokumentációban ismertetett homeopátiás törzsoldaltok tudományos nevének összhangban kell lennie az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában az egyik tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megadott tudományos névvel. Megfelelő esetben az egyes tagállamokban használt hagyományos neve(ke)t is meg kell adni.

b) A kiindulási anyagok ellenőrzése

A kérelemhez mellékelt, a kiindulási anyagokra, tehát – a nyersanyagokat, közbenső anyagokat és a kész gyógyszerben alkalmazandó végső hígításokat is beleértve – az összes felhasznált anyagra vonatkozó adatokat és dokumentumokat további, a homeopátiás törzsoldatra vonatkozó adatokkal kell kiegészíteni.

Az általános minőségi követelmények alkalmazandók minden kiindulási anyagra és nyersanyagra, valamint a gyártási folyamat közbenső lépéseire, egészen a kész gyógyszerben alkalmazandó végső hígításokig. Lehetőség szerint mintaellenőrzést is kell végezni toxikus összetevők jelenléte esetén és akkor, ha a minőséget a nagyarányú hígítás következtében nem lehetséges a végtermékbe beépítendő végső hígításon ellenőrizni. Teljes körűen le kell írni a gyártási folyamat minden lépését, a kiindulási anyagoktól egészen a kész gyógyszerben alkalmazandó végső hígításokig.

Hígítások esetén e hígítási lépéseket az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájában, vagy ennek hiányában valamely tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megállapított homeopátiás gyártási módszerekkel összhangban kell végezni.

c) Ellenőrző vizsgálatok a kész gyógyszeren

A kész homeopátiás gyógyszerekre az általános minőségi követelmények alkalmazandók, a kérelmezőnek bármilyen kivételt megfelelően indokolnia kell.

Minden toxikológiailag releváns összetevő azonosítását és mintaelemzését el kell végezni. Amennyiben indokolható, hogy az azonosítást és/vagy mintaelemzést miért nem lehetséges minden toxikológiailag releváns összetevőnél elvégezni, pl. a kész gyógyszerben található hígításuk miatt, akkor a minőséget a gyártási és hígítási folyamat teljes körű hitelesítésével kell bizonyítani.

d) Stabilitási vizsgálatok

A kész gyógyszer stabilitását bizonyítani kell. A homeopátiás törzsoldaltok vizsgálatával nyert stabilitási adatok általában átvihetők a belőlük nyert hígításokra/triturációkra is. Amennyiben a hatóanyag azonosítása vagy elemzése nem lehetséges, figyelembe vehetők a gyógyszerforma stabilitási adatai is.

4. modul

A 4. modul rendelkezései alkalmazandóak a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített törzskönyvezési eljárásánál, az alábbi specifikációk mellett.

Minden hiányzó információt indokolni kell, azaz meg kell indokolni, hogy miért támasztható alá a biztonságosság elfogadható mértéke annak ellenére, hogy néhány vizsgálat hiányzik.

4. NÖVÉNYI GYÓGYSZEREK

A növényi gyógyszerek engedélyeztetési kérelméhez teljes dokumentációt kell benyújtani, amely tartalmazza a következő különleges részleteket is.

3. modul

A növényi gyógyszerek engedélyeztetésénél a 3. modul rendelkezéseit kell alkalmazni, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának vagy monográfiáinak való megfelelést is. Figyelembe kell venni a tudományos ismeretek állását a kérelem benyújtásának idején.

A növényi gyógyszereknél az alábbi különleges szempontokat kell figyelembe venni:

1. Növényi anyagok és növényi készítmények

E melléklet alkalmazásában a „növényi anyagok és készítmények” kifejezést az Európai Gyógyszerkönyvben meghatározott „növényi drogok és növényi drogkészítmények” kifejezéssel egyenértékűnek kell tekinteni.

A növényi anyag nómenklatúrája tekintetében meg kell adni a növény kéttagú tudományos nevét (nemzetség, faj, fajta és szerző) és (megfelelő esetben) kemotípusát, a növény részeit, a növényi anyag meghatározását, egyéb elnevezéseit (a más gyógyszerkönyvekben említett szinonimákat), valamint laboratóriumi kódját.

A növényi készítmények nómenklatúrája tekintetében meg kell adni a növény kéttagú tudományos nevét (nemzetség, faj, fajta és szerző) és (megfelelő esetben) kemotípusát, a növény részeit, a növényi anyag meghatározását, a növényi anyag arányát a növényi készítmény viszonyában, az extraháló oldószer(ek)et, az egyéb elnevezéseket (a más gyógyszerkönyvekben említett szinonimákat), valamint a laboratóriumi kódot.

A növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) szerkezetéről szóló szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni a fizikai formát, az összetevők leírását ismert terápiás aktivitásukkal vagy markerükkel (összegképlet, relatív molekulatömeg, szerkezeti képlet, beleértve a relatív és abszolút sztereokémiát, a molekulaképletet és a relatív molekulatömeget), valamint az egyéb összetevőket.

A növényi anyag gyártójára vonatkozó szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni minden egyes beszállító nevét, címét és felelősségét, beleértve a szerződő alvállalkozókat is, és minden egyes javasolt helyszínt vagy létesítményt, amely a növényi anyag előállításában/gyűjtésében és vizsgálatában érintett.

A növényi készítmény gyártójára vonatkozó szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni minden egyes gyártó nevét, címét és

felelősségét, beleértve a szerződő alvállalkozókat is, és minden egyes javasolt gyártási helyszínt vagy létesítményt, amely a növényi készítmény gyártásában és vizsgálatában érintett.

A növényi anyag gyártási folyamata és folyamatellenőrzései leírásának tekintetében információt kell szolgáltatni a növény termesztésének és a növény gyűjtésének megfelelő ismertetéséhez, beleértve a gyógynövény földrajzi eredetét, valamint termesztésének, betakarításának, szárításának és tárolásának feltételeit.

A növényi készítmények gyártási folyamata és folyamatellenőrzései leírásának tekintetében információt kell szolgáltatni a növényi készítmény gyártási folyamatának megfelelő ismertetéséhez, beleértve a feldolgozás, az oldószerek és reagensek, a tisztító fázisok és a standardizálás leírását.

A gyártási folyamat fejlesztése tekintetében, ahol ez megfelelő, rövid összefoglalót kell adni, amely leírja a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) fejlesztését, figyelembe véve a javasolt beadási módot és felhasználást. A szakirodalmi adatok alátámasztására használt növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek), valamint a kérelmezett, növényi eredetű gyógyszerek hatóanyagaként megtalálható növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) fitokémiai összetételét összehasonlító eredményekre is ki kell térni adott esetben.

A növényi anyag szerkezetének és egyéb jellemzőinek ismertetése tekintetében információt kell szolgáltatni a botanikai, makroszkopikus, mikroszkopikus és a fitokémiai jellemzőkről, és ha szükséges, a biológiai aktivitásról is.

A növényi készítmény szerkezetének és egyéb jellemzőinek ismertetése tekintetében információt kell szolgáltatni a fitokémiai és a fizikai-kémiai jellemzőkről, és ha szükséges, a biológiai aktivitásról is.

Meg kell adni a növényi anyag(ok)ra és növényi készítmény(ek)re vonatkozó specifikációkat.

Meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál alkalmazott analitikai eljárásokat.

Az analitikai eljárások validálása tekintetében információt kell szolgáltatni az analitikai adatokról, beleértve a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál alkalmazott analitikai eljárások kísérleti adatait is.

A gyártási tételek elemzése tekintetében megfelelő esetben meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) gyártási tételeit és a gyártási tételek elemzésének eredményeit, a gyógyszerkönyvi anyagokét is beleértve.

Meg kell indokolni a növényi anyag(ok)ra és növényi készítmény(ek)re vonatkozó specifikációkat.

Meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál használt referenciaszabványokra vagy referenciaanyagokra vonatkozó adatokat is.

Ha a növényi anyag vagy növényi készítmény valamely monográfia tárgyát képezi, a kérelmező az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által megadott alkalmassági bizonyítványt igényelhet.

2. Növényi eredetű gyógyszerek

A formuláció kifejlesztése tekintetében rövid összefoglalót kell adni a növényi gyógyszerek kifejlesztéséről, figyelembe véve a javasolt beadási módot és felhasználást. Megfelelő esetben a szakirodalmi adatok alátámasztására használt termékek és a kérelmezett, növényi eredetű gyógyszerek fitokémiai összetételét összehasonlító eredményekre is ki kell térni.

5. RITKA BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI

— A 141/2000/EK rendelet értelmében valamely ritka betegség gyógyszere esetében a II.–6. részében foglalt általános rendelkezések (kivételes körülmények) alkalmazhatóak. A nem klinikai és klinikai összefoglalókban a kérelmezőnek indokolnia kell azon okokat, amelyekből kifolyólag nem lehetséges a teljes információ megadása, és indoklást kell adnia a szóban forgó ritka betegség gyógyszerének előny-kockázat viszonyáról,

— amikor egy ritka betegség gyógyszere forgalombahozatali engedélyét kérelmező e melléklet II.–1. része 10. cikke (1) bekezdése a) pontja ii. alpontjának rendelkezéseire hivatkozik (jól megalapozott gyógyászati alkalmazás), akkor a szóban forgó anyag rendszeres és dokumentált felhasználása – az eddigiektől eltérve – utalhat az anyagnak az ezen irányelv 5. cikke rendelkezéseivel összhangban történő felhasználására.

IV. RÉSZ

FEJLETT TERÁPIÁS GYÓGYSZEREK

1. BEVEZETÉS

Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének a) pontjában meghatározott fejlett terápiás gyógyszerek forgalombahozatali engedélyére irányuló kérelmek az e melléklet I. részében leírt formai követelményeket (1., 2., 3., 4. és 5. modul) követik.

A biológiai gyógyszerekre az e melléklet I. részében leírt, a 3., 4. és 5. modulra vonatkozó műszaki követelmények alkalmazandók. Az ennek a résznek a 3., 4. és 5. szakaszában leírt, a fejlett terápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények kifejtik, hogy az I. részben szereplő követelmények hogyan alkalmazandók a fejlett terápiás gyógyszerekre. Adott esetben és tekintettel a fejlett terápiás gyógyszerek sajátosságaira ezenkívül további követelményeket állapítottak meg.

Annak meghatározására, hogy a forgalombahozatali engedélyre irányuló kérelemben mennyi minőséggel kapcsolatos, nem klinikai és klinikai adatot kell feltüntetni, a fejlett terápiás gyógyszerek sajátossága miatt kockázatalapú megközelítést lehetne alkalmazni, összhangban a „Bevezetés és általános elvek” 4. pontjában említett gyógyszerek minőségével, biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos tudományos iránymutatásokkal.

A kockázatelemzés a fejlesztés teljes folyamatára kiterjedhet. A figyelembe vehető kockázati tényezők a következők: a sejtek származása (autológ, allogén, xenogén), a szaporodó- és/vagy differenciálódásképesség és immunválasz kiváltásának képessége, a sejtmanipuláció szintje, a sejtek bioaktív molekulákkal vagy szerkezeti anyagokkal való kapcsolódása, a génterápiás gyógyszerek természete, az *in vivo* használt vírusok vagy mikroorganizmusok szaporodóképessége, a nukleinsav-szekvenciák vagy gének genomba való beépülésének szintje, a hosszú távú működőképesség, az onkogenitás kockázata és az alkalmazás vagy használat módja.

A kockázatelemzésben figyelembe lehetne venni továbbá a rendelkezésre álló releváns nem klinikai és klinikai adatokat vagy a fejlett terápiás gyógyszerek terén szerzett egyéb, kapcsolódó tapasztalatokat.

Az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést a kérelmezési dokumentáció 2. moduljában tudományosan meg kell indokolni. Amikor a fent leírt kockázatelemzés alkalmazásra kerül, szintén be kell illeszteni a 2. modulba, és részletesen le is kell írni. Ebben az esetben az alkalmazott módszert, az azonosított kockázatok természetét és a kockázatalapú megközelítés fejlesztési és értékelési programra vetített esetleges következményeit meg kell vitatni, és a kockázatelemzésből adódóan az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést le kell írni.

2. FOGALOMMEGHATÁROZÁSOK

Az 1394/2007/EK rendeletben megállapított fogalommeghatározásokon túlmenően e melléklet alkalmazásában a 2.1. és 2.2. szakaszban leírt fogalommeghatározásokat kell alkalmazni.

2.1. **Génterápiás gyógyszer**

A génterápiás gyógyszer olyan biológiai gyógyszer, amely a következő sajátosságokkal rendelkezik:

a) olyan hatóanyagot tartalmaz, amely egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából részben vagy teljes egészében emberi szervezetben használt vagy emberi szervezetbe bevitt rekombináns nukleinsavakból áll;

b) terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatása közvetlenül a benne található nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett genetikai információt tartalmazó készítményhez kötődik.

A génterápiás gyógyszerek között nincsenek fertőző betegségek elleni vakcinák.

2.2. **Szomatikussejt-terápiás gyógyszer**

A szomatikussejt-terápiás gyógyszerek olyan biológiai gyógyszerek, amelyek a következő tulajdonságokkal rendelkeznek:

a) jelentős módosító eljárásnak alávetett sejteket vagy szöveteket tartalmaznak vagy azokból állnak, aminek következtében megváltoztak a tervezett klinikai alkalmazás szempontjából releváns biológiai sajátosságaik, fiziológiai funkcióik vagy szerkezeti tulajdonságaik, vagy olyan sejtekből vagy szövetekből állnak, amelyeket a recipiensben és a donorban nem ugyanazokra az alapvető funkció(k)ra való használatra szánnak;

b) tulajdonságaikból adódóan sejtjei vagy szövetei farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatására egy adott betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmas, vagy az emberi szervezetben ilyen céllal használják, vagy az emberi szervezetbe ilyen céllal kerül bevitelre.

Az a) pont alkalmazásában különösen az 1394/2007/EK rendelet I. mellékletében felsorolt módosító eljárások nem tekintendők jelentős módosító eljárásoknak.

3. A 3. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

3.1. **A fejlett terápiás gyógyszerek mindegyikére vonatkozó különleges követelmények**

Le kell írni a nyomonkövetési rendszert, amelyet a forgalombahozatali engedély jogosultja létre kíván hozni és fenn kíván tartani, és amely biztosítja, hogy az adott készítmény és kiindulási, illetve nyersanyagai – beleértve minden olyan anyagot, amellyel a benne fellelhető szövetek és sejtek érintkezésbe kerülnek – a kinyerés, gyártás, csomagolás, tárolás, szállítás és a készítmény felhasználási helye szerinti kórháznak, intézménynek vagy magánpraxisnak történő átadása során nyomon követhetők legyenek.

A nyomonkövetési rendszer a vérsejteken kívüli emberi sejtek és szövetek tekintetében kiegészíti a 2004/23/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv által előírt követelményeket, az emberi vérsejtek tekintetében pedig a 2002/98/EK irányelv([16]) által előírt követelményeket, és egyben összeegyeztethető velük.

3.2. **A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

3.2.1. *Bevezetés: kész gyógyszer, hatóanyag és kiindulási anyagok*

3.2.1.1. Rekombináns nukleinsav-szekvenciá(ka)t vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(oka)t vagy vírus(oka)t tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszer a tervezett gyógyászati alkalmazásra szolgáló közvetlen tartályban összeállított nukleinsav-szekvenciá(k)ból vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból vagy vírus(ok)ból áll. A kész gyógyszer kombinálható orvostechnikai eszközzel vagy aktív beültethető orvostechnikai eszközzel.

A hatóanyag rekombináns nukleinsav-szekvenciá(k)ból vagy genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból vagy vírus(ok)ból áll.

3.2.1.2. Genetikailag módosított sejteket tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszer a tervezett gyógyászati alkalmazásra szolgáló közvetlen tartályban összeállított genetikailag módosított sejtekből áll. A kész gyógyszer kombinálható orvostechnikai eszközzel vagy aktív beültethető orvostechnikai eszközzel.

A hatóanyag a fenti 3.2.1.1. szakaszban leírt készítmények egyike által genetikailag módosított sejtekből áll.

[16] HL L 102., 2004.4.7., 48. o.

3.2.1.3. A vírusokból vagy vírusvektorokból álló készítmények esetében a kiindulási anyagok azok a komponensek, amelyekből a vírusvektor származik, azaz a vírusvektor-törzstenyészet vagy a stabil transzgenikus (packaging) sejtek és sejtvonal fő sejtbankjának transzfektálására használt plazmidok.

3.2.1.4. A plazmidokból, nem-vírusvektorokból és vírusokon vagy vírusvektorokon kívüli genetikailag módosított mikroorganizmus(ok)ból álló készítmények esetében a kiindulási anyagok a termelő sejt előállítására használt komponensek, azaz a plazmid, a befogadó baktériumok és a rekombináns mikrobiális sejtek fő sejtbankja.

3.2.1.5. A genetikailag módosított sejtek esetében a kiindulási anyagok a genetikailag módosított sejtek kinyeréséhez használt komponensek, azaz a vektor előállításához használt kiindulási anyagok, a vektor és az emberi vagy állati sejtek. A helyes gyártási gyakorlat elvei alkalmazandók a vektorok előállításához használt bankrendszertől kiindulva.

3.2.2. *Különleges követelmények*

Az e melléklet I. részének 3.2.1. és 3.2.2. szakaszában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

a) Tájékoztatni kell a hatóanyag gyártásához felhasznált valamennyi kiindulási anyagról, ideértve az emberi vagy állati sejtek genetikai módosításához szükséges készítményeket, és adott esetben a genetikailag módosított sejtek ezt követő kultúrájáról és tárolásáról, számításba véve a tisztítási lépések esetleges elmaradását.

b) mikroorganizmust vagy vírust tartalmazó készítmények esetében tájékoztatást kell adni a genetikai módosításról, a szekvenciaanalízisről, a virulencia csökkentéséről, egyes szövetek és sejttípusok tropizmusáról, a mikroorganizmus vagy vírus sejtciklus-dependenciájáról, a patogenitásról és a szülői törzs tulajdonságairól;

c) az eljárással és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződéseket a dokumentáció megfelelő részében le kell írni, különösen a szaporodóképes vírus szennyeződését, ha a vektor szaporodásra képtelenre van tervezve;

d) a plazmidok esetében a készítmény eltarthatósági ideje alatt meg kell számlálni a plazmidok különféle formáit;

e) a genetikailag módosított sejtek esetében meg kell vizsgálni a sejtek genetikai módosítás előtti és utáni, valamint bármilyen későbbi fagyasztási/tárolási eljárás előtti és utáni tulajdonságait is.

A genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelményeken túl a szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó minőségi követelmények (lásd a 3.3. szakaszt) is alkalmazandók.

3.3. A szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

3.3.1. *Bevezetés: kész gyógyszer, hatóanyag és kiindulási anyagok*

A kész gyógyszer a tervezett gyógyászati alkalmazásra szolgáló közvetlen tartályban összeállított hatóanyagból áll, és a kombinált fejlett terápiás gyógyszerekhez szánt végleges összetételében szerepel.

A hatóanyag módosított sejtekből és/vagy szövetekből áll.

A manipulált sejtekhez kapcsolódó és egyben szerves részüket képező többi anyag (pl. vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák és/vagy egyéb komponensek) kiindulási anyagnak tekintendő még akkor is, ha nem biológiai eredetű.

A hatóanyag gyártása során használt anyagok (pl. táptalajok, növekedésserkentők), amelyek nem képezik a hatóanyag részét, nyersanyagoknak tekintendők.

3.3.2. *Különleges követelmények*

Az e melléklet I. részének 3.2.1. és 3.2.2. szakaszában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

3.3.2.1. Kiindulási anyagok

a) A 2004/23/EK irányelvvel összhangban a kiindulási anyagként használt emberi szövetek és sejtek adományozásáról, gyűjtéséről és vizsgálatáról összefoglaló tájékoztatást kell nyújtani. Ha kiindulási anyagként nem egészséges sejteket vagy szöveteket (pl. rákos szövetet) használnak, használatukat meg kell indokolni.

b) Ha allogén sejtpopulációt gyűjtöttek össze, le kell írni a gyűjtési stratégiát és a nyomonkövethetőséget biztosító intézkedéseket.

c) Az emberi vagy állati szövetek és sejtek révén bevezetett potenciális variabilitást a gyártási eljárás validálásának, a hatóanyag és a késztermék

tulajdonságainak, a próbák kialakításának, a specifikációk és a stabilitás meghatározásának részeként veszik számba.

d) A xenogén sejt alapú készítmények esetében tájékoztatást kell nyújtani az állatok származásáról (pl. földrajzi származás, állattenyésztés, kor), a különleges átvételi kritériumokról, a forrás/donor állatokban előforduló fertőzések megelőzésére és figyelemmel kísérésére alkalmazott intézkedésekről, az állatok vizsgálatáról a fertőző ágensek tekintetében, ideértve a vertikálisan terjedő mikroorganizmusokat és vírusokat is, valamint az állattartó létesítmények alkalmasságának igazolásáról.

e) A genetikailag módosított állatokból származó sejtalapú készítmények esetében le kell írni a genetikai módosításban érintett sejtek különleges tulajdonságait. Részletesen le kell írni a transzgenikus állat létrehozásának módszerét és tulajdonságait.

f) A sejtek genetikai módosításához a 3.2. szakaszban előírt műszaki követelmények alkalmazandók.

g) Le kell írni és igazolni kell minden olyan további anyag (vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák, illetve egyéb komponensek) vizsgálati eljárását, amely a módosított sejtekhez kapcsolódik és szerves részüket képezi.

h) Olyan vázfehérjék, mátrixfehérjék és eszközök esetében, amelyek megfelelnek az orvostechnikai eszköz vagy aktív beültethető orvostechnikai eszköz fogalommeghatározásának, meg kell adni a kombinált fejlett terápiás gyógyszer értékeléséhez a 3.4. szakaszban előírt információkat.

3.3.2.2. Gyártási folyamat:

a) Olyan gyártási folyamatot kell érvényesíteni, amely biztosítja a tétel és az eljárás következetességét, a gyártás során egészen az alkalmazás vagy bevitel pillanatáig a sejtek funkcionális integritását és a szállítást, valamint a megfelelő differenciálódási állapotot.

b) Ha a sejtek közvetlenül egy mátrixfehérjében, vázfehérjében vagy eszközben vagy rajtuk növekednek, információt kell szolgáltatni a sejttenyésztési folyamatról a sejtnövekedés, a funkció és a kombináció integritása tekintetében.

3.3.2.3. A tulajdonságok leírása és az ellenőrzési stratégia

a) Releváns információkat kell megadni a sejtpopuláció vagy a sejtkeverék tulajdonságairól, úgy mint azonosítás, tisztaság (pl. idegen mikrobiális ágensek és sejtes szennyeződések), életképesség, potenciál,

kromoszómavizsgálat, tumorigenitás és alkalmasság a tervezett gyógyászati alkalmazásra. Bizonyítani kell a sejtek genetikai stabilitását.

b) Minőségi és lehetőség szerint mennyiségi információkat kell nyújtani a készítménnyel vagy eljárással kapcsolatos szennyeződésekről, valamint minden olyan anyagról, amely az előállítás során bomlástermékeket tud bejuttatni. Igazolni kell a szennyeződések meghatározásának a mértékét.

c) Ha a hatóanyagon vagy késztermékben bizonyos oldási (release) vizsgálatokat nem lehet elvégezni, csak a kulcsfontosságú köztes anyagokon és/vagy gyártásközi vizsgálat keretében, mindezt igazolni kell.

d) Ha a sejtalapú készítmény egyik komponenseként biológiailag aktív molekulák (pl. növekedésserkentők, citokininek) vannak jelen, jellemezni kell hatásukat és a hatóanyag más komponenseivel való kölcsönhatásukat.

e) Ha a háromdimenziós szerkezet a tervezett funkció része, a sejtalapú készítmények jellemzése részeként meg kell adni a differenciálódási állapotot, a sejtek szerkezeti és funkcionális felépítését és adott esetben a generált extracelluláris mátrixot. Szükség esetén ki kell egészíteni a fizikokémiai jellemzést nem klinikai vizsgálatokkal.

3.3.2.4. Segédanyagok

Ha a sejt vagy szövet alapú gyógyszerben segédanyago(ka)t (pl. a szállító közeg komponensei) alkalmaznak, az e melléklet I. részében az új segédanyagokkal szemben támasztott követelmények alkalmazandók, hacsak nincsenek adatok a sejtek vagy szövetek és a segédanyagok közötti kölcsönhatásról.

3.3.2.5. Fejlesztési vizsgálatok

A fejlesztési program leírásában fel kell tüntetni a választott anyagokat és eljárásokat. Különösen ki kell térni a sejtpopuláció integritására a végleges formulációban.

3.3.2.6. Referenciaanyagok

A dokumentációban fel kell tüntetni a hatóanyag és/vagy a késztermék szempontjából releváns és specifikus referenciaszabványt, és jellemezni kell.

3.4. Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

3.4.1. *Az eszközöket tartalmazó fejlett terápiás gyógyszerek az 1394/2007/EK rendelet 7. cikke szerint*

Le kell írni a készítmény fizikai tulajdonságait és teljesítményét, valamint a készítmény tervezési módszereit.

Le kell írni a gének, sejtek és/vagy szövetek, valamint a szerkezeti komponensek közötti kölcsönhatást és összeférhetőséget.

3.4.2. *Az 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének d) pontjában meghatározott kombinált fejlett terápiás gyógyszerek*

A kombinált fejlett terápiás gyógyszer sejtes vagy szöveti része esetében a 3.3. szakaszban a szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre meghatározott különleges követelmények alkalmazandók, a genetikailag módosított sejtek esetében pedig a 3.2. szakaszban a génterápiás gyógyszerekre meghatározott különleges követelmények alkalmazandók.

Az orvostechnikai eszköz vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz a hatóanyag szerves része lehet. Ha a késztermék gyártása, alkalmazása vagy bevitele során az orvostechnikai eszköz vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz a sejtekhez kapcsolódik, a késztermék szerves részének kell őket tekinteni.

Meg kell adni az orvostechnikai eszközzel vagy az aktív orvostechnikai eszközzel (amely a hatóanyag vagy a késztermék szerves részét képezi) kapcsolatos olyan információkat, amelyek relevánsak a kombinált fejlett terápiás gyógyszerkészítmény értékelése szempontjából. Ezek az információk a következők:

a) információk a választott orvostechnikai eszközről vagy beültethető orvostechnikai eszközről és a tervezett funkciójukról, valamint annak bizonyítása, hogy az eszköz összeférhető a készítmény más komponenseivel;

b) bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz rész megfelel a 93/42/EGK tanácsi irányelv([17]) I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek, az aktív beültethető eszköz rész pedig megfelel a 90/385/EGK tanácsi irányelv([18]) 1. mellékletében előírt alapvető követelményeknek;

[17] HL L 169., 1993.7.12., 1. o.
[18] HL L 189., 1990.7.20., 17. o.

c) adott esetben bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz vagy a beültethető orvostechnikai eszköz megfelel a 2003/32/EK bizottsági irányelvben([19]) előírt BSE/TSE-követelményeknek;

d) adott esetben az orvostechnikai eszköz részen vagy az aktív beültethető orvostechnikai eszköz részen a kijelölt szervezet által a 93/42/EGK vagy a 90/385/EGK irányelvvel összhangban végzett bármely értékelés eredményei.

A kijelölt szerv, amely az e szakasz d) pontjában említett értékelést végezte, a 93/42/EGK vagy a 90/385/EGK irányelvvel összhangban a kérelmet értékelő illetékes hatóság kérésére rendelkezésre bocsát minden olyan információt, amely az értékeléshez kapcsolódik. Ezek tartalmazhatják az érintett megfelelőségértékelési kérelemben található információkat és dokumentumokat, amennyiben szükségesek a kombinált fejlett terápiás gyógyszer egészének értékeléséhez.

4. A 4. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

4.1. **A fejlett terápiás gyógyszerek mindegyikére vonatkozó különleges követelmények**

E melléklet I. része 4. moduljának a gyógyszerek farmakológiai és toxikológiai vizsgálatára vonatkozó követelményei a fejlett terápiás gyógyszerek egyedülálló és sokféle szerkezeti és biológiai tulajdonságai miatt nem mindig helyénvalók. A 4.1., 4.2. és 4.3. szakaszban szereplő műszaki követelmények kifejtik, hogy az e melléklet I. részének követelményei hogyan alkalmazandók a fejlett terápiás gyógyszerekre. Adott esetben és figyelembe véve a fejlett terápiás gyógyszerek sajátosságait, további követelményeket állapítottak meg.

A nem klinikai fejlesztés és a releváns fajok és modellek (*in vitro* vagy *in vivo*) kiválasztásához használt kritériumok indoklását a nem klinikai áttekintésben kell megvitatni és kiigazítani. A kiválasztott állatkísérleti modell(ek) károsodott immunrendszerű, knock out, humanizált vagy transzgenikus állatok is lehet(nek). Különösen az immunogenitási és immunotoxicitási vizsgálatoknál fontolóra kell venni homológ modellek (pl. egérben vizsgált egérsejtek) vagy betegségutánzó modellek alkalmazását.

Az I. rész követelményein túl meg kell adni a készítményekben előforduló összes szerkezeti komponens (pl. mátrixok, vázfehérjék és eszközök) és bármely más további anyag (pl. sejtkészítmények, biomolekulák és kémiai anyagok) biztonságosságát, alkalmasságát és biokompatibilitását. Figyelembe kell venni a fizikai, mechanikai, kémiai és biológiai tulajdonságokat is.

[19] HL L 105., 2003.4.26., 18. o.

4.2. **A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

A nem klinikai biztonsági adatok megfelelő szintjének meghatározására végzett nem klinikai kutatások mértékének és típusának megállapításához figyelembe kell venni a génterápiás gyógyszer tervezését és típusát.

4.2.1. *Farmakológia*

a) A javasolt terápiás alkalmazással kapcsolatos hatásokat vizsgáló *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat (azaz farmakodinámiás „koncepcióigazolási” vizsgálatok) kell végezni olyan modellek és releváns állatfajok felhasználásával, amelyek igazolják, hogy a nukleinsav-szekvencia eléri a tervezett célt (célszerv vagy -sejtek), és biztosítja a tervezett funkciót (expressziós szint és funkcionális aktivitás). A klinikai kutatásokban meg kell adni a nukleinsav-szekvencia működésének időtartamát és a javasolt adagolási sémát.

b) A cél szelektivitása: ha a génterápiás gyógyszert úgy tervezik, hogy szelektív vagy korlátozott célú funkciója legyen, vizsgálatokat kell végezni a célsejtekben és -szövetekben a funkció és aktivitás specifikusságáról és időtartamáról.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) A biológiai eloszlásra vonatkozó vizsgálatoknak ki kell terjedniük a perzisztencia, a clearance és a mobilizáció vizsgálatára. A biológiai eloszlásra vonatkozó vizsgálatoknak ki kell térniük továbbá a csírasejtvonal-transzmisszió kockázatára.

b) A szóródásra és a harmadik feleknek való átadás kockázatára vonatkozó vizsgálatokat fel kell tüntetni a környezeti kockázatértékelésben, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben az ellenkezője nem indokolt.

4.2.3. *Toxikológia*

a) Értékelni kell a kész génterápiás gyógyszer toxicitását. Ezen túlmenően a készítmény típusától függően fontolóra kell venni a hatóanyag és a segédanyagok külön vizsgálatát, és értékelni kell az olyan kifejezett nukleinsav-szekvenciával kapcsolatos készítmények *in vivo* hatását, amelyeket nem fiziológiai funkciók betöltésére terveztek.

b) Az egyszeri adag esetén fellépő toxicitás vizsgálatával együtt pl. a perzisztencia vizsgálata céljából biztonsági farmakológiai és farmakokinetikai vizsgálatokat is lehet végezni.

c) Amikor az emberi alanyok számára több adagot szánnak, az ismételt adag esetén fellépő toxicitásról is vizsgálatot kell végezni. Az alkalmazás

módjának és rendszerének megfelelően tükröznie kell a tervezett klinikai adagolást. Olyan esetekben, amikor az egyszeri adagolás az emberekben a nukleinsav-szekvenciák hosszabb időtartamú működését eredményezi, fontolóra kell venni az ismételt toxicitási vizsgálatok lehetőségét. A génterápiás gyógyszer perzisztenciájától és a várható potenciális kockázatoktól függően a vizsgálatok időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatoké. Az időtartamot igazolni kell.

d) Meg kell vizsgálni a genotoxicitást. A standard genotoxicitási vizsgálatokat csak akkor kell végezni, ha egy adott szennyeződést vagy az ellátórendszer egy komponensét hivatottak vizsgálni.

e) A karcinogenitást szintén meg kell vizsgálni. A rágcsálók standard, egész életen át tartó karcinogenitási vizsgálatára nincs szükség. A készítmény típusától függően azonban a releváns *in vivo/in vitro* modellekben a tumorigén potenciált értékelni kell.

f) Reprodukciós és fejlődési toxicitás: vizsgálatot kell végezni a termékenységi és általános reprodukciós funkcióra kifejtett hatásról. Embrio-fötális és perinatális toxicitási és csírasejtvonal-transzmissziós vizsgálatokat kell végezni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján a kérelemben másképp nem szerepel, megfelelő indokolással együtt.

g) *További toxicitási vizsgálatok*

— Integrációs vizsgálatok: mindegyik génterápiás gyógyszeren integrációs vizsgálatot kell végezni, hacsak nem indokolt az ilyenfajta vizsgálatok mellőzése pl. mert a nukleinsav-szekvenciák nem lépnek be a sejtmagba. Az olyan génterápiás gyógyszerek esetében, amelyek várhatóan nem képesek integrálódni, ha a biológiai eloszlásra vonatkozó adatok csírasejtvonal-transzmisszió kockázatát tárják fel, integrációs vizsgálatokat kell végezni.

— Immunogenitás és immunotoxicitás: a potenciális immunogén és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.

4.3. A szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre és a módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

4.3.1. *Farmakológia*

a) Az elsődleges farmakológiai vizsgálatoknak megfelelőnek kell lenniük a koncepció igazolására. Meg kell vizsgálni a sejtalapú készítmények kölcsönhatását a környező szövettel.

b) Meg kell határozni a készítménynek a kívánt hatás/ hatékony dózis eléréséhez szükséges mennyiségét, valamint a készítmény típusától függően az adagolás gyakoriságát.

c) A másodlagos farmakológiai vizsgálatokat az olyan potenciális fiziológiai hatás értékeléséhez kell számításba venni, amely nem kapcsolódik a szomatikussejt-terápiás gyógyszer, a módosítottszövet-alapú készítmény vagy a további anyagok kívánt terápiás hatásához, mivel a szóban forgó fehérjé(ke)n kívüli biológiailag aktív molekulák kiválasztódhatnak, vagy a szóban forgó fehérjének nem kívánt célhelyei lehetnek.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Az abszorpció, a disztribúció, a metabolizmus és a kiválasztódás vizsgálatára irányuló hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok nem szükségesek. Az olyan paramétereket azonban, mint pl. az életképesség, az élettartam, a disztribúció, a növekedés, a differenciálódás és a kioldódás, meg kell vizsgálni, hacsak az érintett készítmény típusa alapján kérelemben másképp nem szerepel, megfelelő indokolással együtt.

b) A szomatikussejt-terápiás gyógyszerek és módosítottszövet-alapú készítmények esetében, amelyek szisztematikusan aktív biomolekulákat állítanak elő, meg kell vizsgálni ezeknek a molekuláknak a disztribúcióját, expressziójuk időtartamát és mennyiségét.

4.3.3. *Toxikológia*

a) Értékelni kell a kész gyógyszer toxicitását. Meg kell fontolni a hatóanyag(ok), segédanyagok, további anyagok és az eljárással kapcsolatos bármilyen szennyeződés egyenkénti vizsgálatát.

b) A megfigyelések időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatok esetében, és figyelembe kell venni a gyógyszer várható élettartamát, farmakodinámiás és farmakokinetikai adottságaival együtt. Az időtartamot igazolni kell.

c) A hagyományos karcinogenitási és genotoxicitási vizsgálatok nem szükségesek, kivéve a készítmény tumorigén potenciálja tekintetében.

d) A potenciális immunogén és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.

e) Az állati sejteket tartalmazó sejtalapú készítmények esetében meg kell vizsgálni a velük járó különleges biztonsági aggályokat, mint pl. a xenogén kórokozók emberre való átterjedését.

5. AZ 5. MODULLAL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

5.1. **A fejlett terápiás gyógyszerek mindegyikére vonatkozó különleges követelmények**

5.1.1. A IV. rész e szakaszának különleges követelményei az e melléklet I. részének 5. moduljában meghatározott követelményeket egészítik ki.

5.1.2. Ha a fejlett terápiás gyógyszer klinikai alkalmazása különleges kísérő terápiát és sebészeti beavatkozásokat igényel, meg kell vizsgálni és le kell írni a teljes terápiás eljárást. Tájékoztatást kell nyújtani a klinikai fejlesztés alatt álló eljárások standardizálásáról és optimalizálásáról is.

Ha a sebészeti beavatkozás során a fejlett terápiás gyógyszer alkalmazásához, beültetéséhez vagy beviteléhez használt orvostechnikai eszközök befolyásolhatják a fejlett terápiás készítmény hatásosságát vagy biztonságosságát; ezekről az eszközökről is tájékoztatást kell nyújtani.

Le kell írni az alkalmazáshoz, a beültetéshez, a bevitelhez vagy a nyomonkövetési tevékenységekhez szükséges különleges szakértelmet. Adott esetben az egészségügyi szakembereknek a készítmények használatáról, alkalmazásáról, beültetéséről vagy beviteli eljárásairól szóló képzési tervet is rendelkezésükre kell bocsátani.

5.1.3. Mivel a fejlett terápiás gyógyszerek természetéből adódóan gyártási folyamatuk a klinikai fejlesztés során változhat, az összehasonlíthatóságról további vizsgálatok válhatnak szükségessé.

5.1.4. A klinikai fejlesztés során foglalkozni kell a potenciálisan fertőző ágensekből vagy az állati forrásokból származó anyagok használatából adódó kockázatokkal és a csökkentésükre hozott intézkedésekkel.

5.1.5. Az adag kiválasztását és az alkalmazás időzítését dóziskereső vizsgálatokkal kell meghatározni.

5.1.6. A javasolt javallatok hatásosságát olyan klinikai kutatások releváns eredményeivel kell alátámasztani, amelyek a tervezett alkalmazás tekintetében klinikailag releváns végpontokat használnak. Bizonyos klinikai helyzetekben a hosszú távú hatásosságot is bizonyítani kell. Meg kell adni a hosszú távú hatásosság értékelésének stratégiáját.

5.1.7. A biztonságosság és a hatásosság hosszú távú nyomon követésére szolgáló stratégiát be kell vezetni a kockázatkezelési tervbe.

5.1.8. A kombinált fejlett terápiás gyógyszerek esetében a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó vizsgálatokat meg kell tervezni, és a kombinált készítmények egészén kell elvégezni.

5.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

5.2.1. *Humán farmakokinetikai vizsgálatok*

A humán farmakokinetikai vizsgálatoknak a következő szempontokat kell figyelembe venniük:

a) szóródási vizsgálatok a génterápiás gyógyszerek kiválasztódásának vizsgálatára;

b) a biológiai eloszlásra vonatkozó vizsgálatok;

c) a gyógyszer és a génexpressziós funkcionális csoportok (pl. kifejeződő fehérjék vagy genomikus szignatúra) farmakokinetikai vizsgálatai.

5.2.2. *Humán farmakodinámiás vizsgálatok*

A humán farmakodinámiás vizsgálatok a génterápiás gyógyszer bevitele után a nukleinsav-szekvencia expressziójával és funkciójával foglalkoznak.

5.2.3. *Biztonsági vizsgálatok*

A biztonsági vizsgálatok a következő szempontokkal foglalkoznak:

a) szaporodóképes vektor megjelenése;

b) új törzsek megjelenése;

c) a meglévő genomikus szekvenciák átrendeződése;

d) az inszerciós mutagenitásból adódó neoplasztikus proliferáció.

5.3. **A szomatikussejt-terápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények**

5.3.1. *Szomatikussejt-terápiás gyógyszerek, amelyek esetében az eljárás módja a meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul*

A szomatikussejt-terápiás gyógyszerek esetében, ha az eljárás módja meghatározott aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapul, ezeknek a molekuláknak a farmakokinetikai profilját (különösen a disztribúciót, az expresszió időtartamát és mennyiségét) lehetőség szerint meg kell adni.

5.3.2. *A szomatikussejt-terápiás gyógyszerek komponenseinek biológiai eloszlása, perzisztenciája és hosszú távon sikeres beültetése*

A szomatikussejt-terápiás gyógyszerek komponenseinek biológiai eloszlásával, perzisztenciájával és hosszú távon sikeres beültetésével a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

5.3.3. *Biztonsági vizsgálatok*

A biztonsági vizsgálatok a következő szempontokkal foglalkoznak:

a) a bevitel utáni disztribúció és sikeres beültetés;

b) az ektopikus beültetés;

c) az onkogén transzformáció és a sejt/szövetvonal megtartása.

5.4. **A módosítottszövet-alapú készítményekre vonatkozó különös követelmények**

5.4.1. *Farmakokinetikai vizsgálatok*

Ha a hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok a módosítottszövet-alapú készítmények szempontjából nem relevánsak, a módosítottszövet-alapú készítmény komponenseinek biológiai eloszlásával, perzisztenciájával és bomlásával a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

5.4.2. *Farmakodinámiás vizsgálatok*

A farmakodinámiás vizsgálatokat a módosítottszövet-alapú készítmények sajátosságaihoz kell igazítani. Bizonyítani kell a tervezett regeneráció, helyreállítás vagy helyettesítés eléréséhez szükséges koncepció igazolását és a készítmény kinetikáját. Számításba kell venni a tervezett funkcióval/funkciókkal és a szerkezettel kapcsolatos megfelelő farmakodinámiás markereket.

5.4.3. *Biztonsági vizsgálatok*

Az 5.3.3. szakaszt kell alkalmazni.

III. MELLÉKLET

A KÉPESÍTETT SZEMÉLY KÉPESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ FELTÉTELEK

1. A képesített személynek egyetemi diplomával kell rendelkeznie az alábbi tudományterületek közül egy vagy több esetében: gyógyszerészet, orvostudomány, állatorvos-tudomány, kémia, gyógyszerészeti kémia és gyógyszer-technológia, biológia.

2. A képesített személy legalább kétéves, teljes munkaidőben, gyártási engedéllyel rendelkező vállalatnál vagy vállalatoknál szerzett gyakorlati tapasztalattal rendelkezik, és elegendő ismerettel rendelkezik a gyártásról, a tesztelésről, az ellátási láncokról, a helyes gyártási gyakorlatról és a gyógyszerminőségi rendszerekről, valamint a szabályozási folyamatokról és a dokumentáció tartalmáról a gyógyszerek minőségének biztosítása érdekében.

3. A képesített személy egy legalább négyéves elméleti és gyakorlati képzésből álló, egyetemen, illetve az érintett tagállam által azzal egyenértékűnek elismert képzésen szerzett oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal rendelkezik a következő tudományterületek egyikén: gyógyszerészet, orvostudomány, állatorvos-tudomány, kémia, gyógyszerészeti kémia és gyógyszer-technológia, biológia.

   Azonban az egyetemi képzés legrövidebb időtartama három és fél év is lehet, ha az oktatást legalább egyéves elméleti és gyakorlati képzés követi, amelynek keretében egy legalább hat hónapos gyakorlatot kell elvégezni egy közforgalmú gyógyszertárban, a képzés pedig egyetemi szintű vizsgával zárul.

   Amennyiben egy tagállamban két egyetemi képzés, illetve a tagállam által azzal egyenértékűnek elismert két képzés is létezik, amelyek egyike négyéves, míg a másik hároméves, és a hároméves képzés is az egyetemi képzés, illetve az érintett tagállam által azzal egyenértékűnek elismert képzés elvégzését tanúsító oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal zárul, akkor úgy tekintik, hogy a képzés kielégíti a második albekezdésben említett, a képzési időtartamra vonatkozó feltételeket, amennyiben a szóban forgó állam a képzések elvégzését tanúsító okleveleket, bizonyítványokat vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítványokat egyenértékűnek ismeri el.

   A képzésnek legalább a következő alaptantárgyak elméleti és gyakorlati oktatását kell magában foglalnia:

   a) kísérleti fizika,

   b) általános és szervetlen kémia,

   c) szerves kémia,

   d) analitikai kémia,

   e) gyógyszerészeti kémia, beleértve a gyógyszerek analitikai vizsgálatát is,

   f) általános és alkalmazott (orvosi) biokémia,

   g) élettan,

   h) Mikrobiológia

   i) Farmakológia

   j) gyógyszerészeti technológia,

   k) Toxikológia

l) gyógyszerismeret (növényi és állati eredetű természetes hatóanyagok összetételének és hatásainak tanulmányozása).

Ezeknek a tárgyaknak az oktatását úgy kell megtervezni, hogy az érintettek teljesíteni tudják az 153. cikkben meghatározott kötelezettségeket.

Amennyiben az első albekezdésben említett oklevelek, bizonyítványok vagy a képesítés megszerzését tanúsító egyéb okiratok nem felelnek meg az e bekezdésben említett követelményeknek, a tagállam illetékes hatósága gondoskodik arról, hogy az érintett személy bizonyítsa, hogy a fent említett szaktárgyi területeken megfelelő tudással rendelkeznek.

4. A képesített személy legalább kétéves, gyógyszerek gyártására engedéllyel rendelkező vállalatnál vagy vállalatoknál vagy nonprofit jogalanyoknál szerzett, a gyógyszerek minőségi elemzésével, a hatóanyagok mennyiségi elemzésével, valamint a gyógyszerek minőségének biztosításához szükséges analitikai vizsgálatokkal és ellenőrzésekkel kapcsolatos gyakorlati tapasztalatokkal rendelkezik.

5. Az a személy, aki a 75/319/EGK, második tanácsi irányelv[20] alkalmazása óta az egyik tagállamban a 152. cikkben említett személy tevékenységét végzi anélkül, hogy megfelelne e melléklet rendelkezéseinek, továbbra is jogosult az Unión belül az említett tevékenységek folytatására.

6. Az egyetemen vagy az érintett tagállamban azzal egyenértékűnek elismert egyéb képzésen olyan tudományterületen szerzett oklevéllel, bizonyítvánnyal vagy a képesítés megszerzéséről szóló egyéb tanúsítvánnyal rendelkező személy, amely alapján végezheti az érintett tagállam jogszabályainak megfelelően a 48. cikkben említett személy tevékenységét – amennyiben tanulmányait 1975. május 21-e előtt kezdte meg – az érintett államban a 152. cikkben említett személy feladatainak elvégzésére megfelelően képesített személynek tekinthető, amennyiben 1985. május 21-e előtt, az ezen irányelvről szóló értesítést követően gyógyszerek gyártására engedéllyel rendelkező vállalatnál vagy vállalatoknál vagy nonprofit jogalanyoknál legalább két évig végezte a következő tevékenységek egyikét: a termelés ellenőrzése, illetve a hatóanyagok mennyiségi és minőségi elemzése, valamint a gyógyszerek minőségének biztosításához szükséges vizsgálatok és ellenőrzések a 152. cikkben említett személy közvetlen felügyelete alatt.

[20] A Tanács második 75/319/EGK irányelve (1975. május 20.) [törzskönyvezett gyógyszerekre vonatkozó törvényi, rendeleti vagy közigazgatási intézkedésekben megállapított rendelkezések közelítéséről] (HL L 147., 1975.6.9., 13. o., nem hivatalos fordítás). Az irányelv már nincs hatályban.

IV. MELLÉKLET

CÍMKÉZÉSI ADATOK

A gyógyszer külső csomagolásán, illetve, amennyiben nincs külső csomagolás, a közvetlen csomagoláson a következő adatokat tüntetik fel:

a) a gyógyszer neve, Braille-írással is, ezt követően hatáserőssége és gyógyszerformája, valamint adott esetben az, hogy csecsemőnek, gyermeknek vagy felnőttnek szánják-e; ha a gyógyszer legfeljebb három hatóanyagot tartalmaz, a nemzetközi szabadnevet (INN), illetve ennek hiányában az általánosan használt közönséges nevet is fel kell tüntetni;

b) a hatóanyag adagolási egységenként, mennyiségileg és minőségileg megadva, illetve az alkalmazás módjának megfelelően az adott térfogatra vagy tömegre meghatározva, a hatóanyagok közönséges nevének feltüntetésével;

c) a gyógyszerforma és annak tartalmának tömege, térfogata vagy a termék adagjainak száma;

d) azoknak az ismert hatású segédanyagoknak a felsorolása, amelyek szerepelnek a 68. cikk alapján közzétett részletes iránymutatásban.

e) az alkalmazás módja és adott esetben a beadási mód. Helyet kell hagyni az előírt adag feltüntetésére;

f) különleges figyelmeztetés, hogy a gyógyszert a gyermekektől elzárva, általuk nem látható helyen kell tartani;

g) különleges figyelmeztetés, amennyiben a gyógyszer esetében szükséges;

h) a lejárat napja (év/hónap) egyértelműen megadva;

i) amennyiben szükséges, különleges tárolási óvintézkedések;

j) adott esetben a fel nem használt gyógyszer, vagy az abból származó hulladék ártalmatlanítására vonatkozó különleges óvintézkedések, valamint utalás bármely meglévő megfelelő gyűjtőrendszerre;

k) a forgalombahozatali engedély jogosultjának neve és címe, valamint adott esetben az általa a képviseletére kijelölt személy neve;

l) a gyógyszerre vonatkozó forgalombahozatali engedély száma;

m) a gyártási tétel száma;

n) vény nélkül kapható gyógyszerek esetében az alkalmazásra vonatkozó utasítások;

o) a 67 cikk (1) bekezdésében említett radiofarmakonoktól eltérő gyógyszerek esetében olyan biztonsági elemek, amelyek lehetővé teszik a nagykereskedelmi forgalmazók és a lakosság gyógyszerekkel való ellátására engedéllyel rendelkező vagy jogosult személyek számára:

   i. a gyógyszer eredetiségének ellenőrzését, és

   ii. az egyes csomagok azonosítását,

   • valamint egy olyan eszközt, amely lehetővé teszi annak ellenőrzését, hogy a külső csomagolást meghamisították-e.

V. MELLÉKLET

AZ ALAKLMAZÁSI ELŐÍRÁS TARTALMA

Az alkalmazási előírás az alább megadott sorrendben a következő adatokat tartalmazza:

1. a gyógyszer neve, és ezt követően a hatáserősség és a gyógyszerforma;
2. a hatóanyagok és összetevők szempontjából a segédanyag mennyiségi és minőségi összetétele, amelyek ismerete szükséges a gyógyszer rendeltetésszerű alkalmazásához. Az általánosan használt közönséges nevet vagy a kémiai leírást kell használni;
3. gyógyszerforma;
4. klinikai adatok:
    a) terápiás javallatok;
    b) adagolás és a beadás módja felnőtteknél és adott esetben a gyermekeknél;
    c) ellenjavallatok;
    d) különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, az immunológiai gyógyszerek esetében pedig azok a különleges óvintézkedések, amelyeket a készítményt kezelő és azt a betegnek beadó személynek kell betartania, továbbá a betegek részéről megkívánt óvintézkedések;
    e) más gyógyszerekkel való kölcsönhatás és egyéb kölcsönhatási formák;
    f) alkalmazás a terhesség és a szoptatás alatt;
    g) a gépjárművezetésre és gépkezelési képességre gyakorolt hatások;
    h) nemkívánatos hatások;
    i) túladagolás (tünetek, vészhelyzeti eljárások, ellenanyagok);
5. farmakológiai tulajdonságok:
    a) farmakodinámiás tulajdonságok;
    b) farmakokinetikai tulajdonságok;
    c) nem klinikai biztonsági adatok.
6. gyógyszerészeti adatok:
    a) a segédanyagok felsorolása;
    b) főbb inkompatibilitások;
    c) felhasználhatósági időtartam a gyógyszer beadásra kész formájának elkészülte, illetve a közvetlen csomagolás első felnyitása után;
    d) a tárolásra vonatkozó különleges óvintézkedések;
    e) a tartály jellege és tartalma;
    f) a fel nem használt gyógyszer és – adott esetben – az ilyen gyógyszerből származó hulladékok ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések; Antimikrobiális szerek esetében az óvintézkedések mellett egy arra vonatkozó figyelmeztetés, hogy a gyógyszer nem megfelelő ártalmatlanítása hozzájárul az antimikrobiális rezisztenciához.
7. a forgalombahozatali engedély jogosultja;

8. a forgalombahozatali engedély számai;

9. a forgalombahozatali engedély első ízben történő megadása vagy az engedély megújításának időpontja;

10. a szöveg felülvizsgálatának időpontja;

11. radiofarmakonok esetében a belső sugárzási dozimetria részletes ismertetése;

12. radiofarmakonok esetében további részletes utasítások az ex tempore előállított gyógyszerekhez és ezek minőség-ellenőrzéséhez, és adott esetben a maximális tárolási idő, amely alatt egy köztes készítmény, mint például egy eluátum vagy a használatra kész gyógyszer, megfelel a specifikációknak.

A 9–12. cikk és annak módosításai alapján történő engedélyezésekhez nem kell a referencia-gyógyszer alkalmazási előírásának a javallatokra vagy a gyógyszerformákra vonatkozó azon részeit benyújtani, amelyek még szabadalmi jog alá tartoznak akkor, amikor a generikus vagy biohasonló gyógyszert forgalomba hozzák.

VI. MELLÉKLET

A BETEGTÁJÉKOZTATÓ TARTALMA

A betegtájékoztató az alább megadott sorrendben a következő adatokat tartalmazza:

1. a gyógyszer azonosításához:
   a) a gyógyszer neve, és ezt követően hatáserőssége és gyógyszerformája, valamint adott esetben az, hogy csecsemőnek, gyermeknek vagy felnőttnek szánják-e. Meg kell adni a közönséges nevet is, amennyiben a gyógyszer csak egy hatóanyagot tartalmaz, a neve pedig fantázianév;
   b) a gyógyszer terápiás csoportja vagy hatásának típusa a beteg számára könnyen érthető formában;
2. terápiás javallatok;
3. a gyógyszer felhasználása előtt szükséges tájékoztatás:
   a) ellenjavallatok;
   b) a felhasználásnál szükséges óvintézkedések;
   c) a más gyógyszerekkel való kölcsönhatás és a kölcsönhatás egyéb formái (pl. alkohol, dohány és élelmiszerek), amelyek befolyásolhatják a gyógyszer hatását;
   d) különleges figyelmeztetések;
4. a helyes alkalmazásához szükséges szokásos utasítások, különösen:
   a) az adagolás;
   b) az alkalmazás módja és adott esetben a beadási mód;
   c) az alkalmazás gyakorisága, szükség esetén annak az időpontnak a megjelölésével, amikor a gyógyszert be kell venni vagy be lehet adni;
   - és adott esetben a gyógyszer jellegétől függően:
   d) a kezelés időtartama, amennyiben azt korlátozni kell;
   e) a túladagolás esetén alkalmazandó eljárás (pl. tünetek, vészhelyzeti eljárások);
   f) a teendők akkor, ha egy vagy több adagot nem vettek be;
   g) szükség esetén a megvonási tünetek feltüntetése;
   h) egy kifejezett ajánlás arra vonatkozóan, hogy adott esetben a betegek konzultáljanak orvosukkal vagy gyógyszerészükkel a gyógyszer alkalmazásának tisztázása érdekében;
5. a gyógyszer szokásos alkalmazása során esetlegesen fellépő mellékhatások, valamint adott esetben az ilyenkor szükséges teendők leírása.
6. hivatkozás a következőkre:
   a) a címkeszövegen szereplő lejárati idő, amelyen szerepel egy arra vonatkozó figyelmeztetés, hogy a jelzett időpont után a gyógyszer nem használható fel;

b) szükség esetén különleges tárolási óvintézkedések;

c) szükség esetén figyelmeztetés a bomlás látható jeleire;

d) a teljes minőségi összetétel (hatóanyagok és segédanyagok) és a hatóanyagok mennyiségi összetétele, amelyet minden egyes gyógyszerkiszerelésen közönséges néven adnak meg;

e) a gyógyszer minden egyes kiszerelése esetén a gyógyszerforma és a tartalma tömegben, térfogatban vagy adagolási egységekben kifejezve;

f) tájékoztatás arról, hogy a betegtájékoztató hol érhető el a fogyatékossággal élő személyek számára hozzáférhető formátumban;

g) a forgalombahozatali engedély jogosultjának neve és címe, és adott esetben a tagállamokban kijelölt képviselőinek neve;

h) a gyártó neve és címe;

7. a betegtájékoztató legutóbbi átdolgozásának időpontja;

8. antimikrobiális szerek esetében egy arra vonatkozó figyelmeztetés, hogy a gyógyszer nem megfelelő alkalmazása és ártalmatlanítása hozzájárul az antimikrobiális rezisztenciához.

A 3. pontban megnevezett lista:

a) figyelembe veszi bizonyos felhasználói csoportok sajátosságait (pl. gyermekek, terhes vagy szoptatós anyák, idősebb felnőttek, meghatározott betegségekben szenvedő személyek és fogyatékossággal élő személyek);

b) szükség esetén megemlíti, hogy milyen hatással van a gyógyszer a járművezetői, illetve gépkezelői képességekre;

c) felsorolja azokat a segédanyagokat, amelyeket a gyógyszer biztonságos és hatásos alkalmazása érdekében fontos ismerni, és szerepelnek a 77. cikk alapján közzétett részletes iránymutatásban.

VII. MELLÉKLET

A 28. CIKKBEN EMLÍTETT, KIIGAZÍTOTT KERETEKBEN KEZELENDŐ TERÜLETEK

Fágtartalmú gyógyszerek, amennyiben a gyógyszer összetétele az adott klinikai kontextustól függően változó.

VIII. MELLÉKLET

MEGFELELÉSI TÁBLÁZAT

A 2001/83/EK irányelv	Az 1901/2006/EK rendelet	Ez az irányelv
2. cikk (1) bekezdése		1. cikk (1) és (2) bekezdése
2. cikk (2) bekezdése		1. cikk (4) bekezdése
2. cikk (3) bekezdése		Az 1. cikk (3) és a 142. cikk (1) bekezdésének második mondata
3. cikk (1), (2) és (3) bekezdése		Az 1. cikk (5) bekezdésének a), b) és c) pontja
3. cikk (7) bekezdése		2. cikk (1) és (2) bekezdése
4. cikk (4) bekezdése		1. cikk (10) bekezdésének a) pontja
110. cikk		1. cikk (7) bekezdése
4. cikk (3) bekezdése		1. cikk (9) bekezdése
4. cikk (5) bekezdése		1. cikk (8) bekezdése
5. cikk (1) bekezdése		3. cikk (1) bekezdése
5. cikk (2) bekezdése		3. cikk (2) bekezdése
5. cikk (3) bekezdése		3. cikk (3) bekezdése
5. cikk (4) bekezdése		3. cikk (4) bekezdése
6. cikk (1) bekezdése		5. cikk
6. cikk (2) bekezdése		16. cikk (1) bekezdése
7. cikk		16. cikk (2) bekezdése
6. cikk (1) bekezdése		5. cikk (1) bekezdése
8. cikk (3) bekezdése		6. cikk (2) bekezdése és az I. melléklet
8. cikk (3) bekezdésének 2. és 3. albekezdése		6. cikk (3) és (4) bekezdése

	7. és 8. cikk	6. cikk (5) bekezdése
	9. cikk	6. cikk (6) bekezdése
12. cikk		7. cikk
10. cikk (1) bekezdésének első albekezdése		9. cikk (1) bekezdése
10. cikk (2) bekezdése b) pontjának 3. mondata		9. cikk (3) bekezdésének második albekezdése
10. cikk (1) bekezdésének 3. albekezdése		9. cikk (3) bekezdése
10. cikk (2) bekezdése b) pontjának 2. mondata		9. cikk (4) bekezdése
10. cikk (3) bekezdése		10. cikk
10. cikk (4) bekezdése		11. cikk
10 a. cikk		13. cikk
10c. cikk		14. cikk
17. cikk (1) bekezdésének első albekezdése		30. cikk
17. cikk (1) bekezdésének második albekezdése		33. cikk (1) és (2) bekezdése és a 35. cikk
17. cikk (2) bekezdése		33. cikk (3) bekezdése
18. cikk		33. cikk (4) bekezdése
19. cikk (1) bekezdése		29. cikk (1) bekezdésének a), b) és c) pontja
	23. cikk (1) bekezdése	48. cikk (1) és (2) bekezdése
	23. cikk (2) bekezdése 1. albekezdésének bevezető mondata és a) és b) pontja	48. cikk (3) bekezdése
	23. cikk (2) bekezdésének második albekezdése	48. cikk (4) bekezdése
	23. cikk (3) bekezdésének második albekezdése	48. cikk (5) bekezdése
	24. cikk	48. cikk (6) bekezdése

	28. cikk (1) bekezdésének második albekezdése	49. cikk (1) bekezdése
	28. cikk (2) bekezdése	49. cikk (2) bekezdése
	28. cikk (3) bekezdésének 1. mondata	49. cikk (3) bekezdése
	29. cikk 3. albekezdése	49. cikk (4) bekezdése
20. cikk 1. albekezdése		8. cikk
21. cikk		43. cikk
21 a. cikk 1. albekezdése		44. cikk (1) bekezdésének a)–f) pontja
21 a. cikk második albekezdése		44. cikk (2) bekezdése
22. cikk		45. cikk (1) és (2) bekezdése
26. cikk (1) bekezdése		47. cikk (1) bekezdésének a), b) és c) pontja
26. cikk (2) és (3) bekezdése		47. cikk (2) és (3) bekezdése
6. cikk (1 a) bekezdése		56. cikk (1) bekezdése
23 a. cikk 1. albekezdése		56. cikk (2) bekezdése
8. cikk (2) bekezdése		56. cikk (6) bekezdése
23 a. cikk 3. albekezdése		56. cikk (9) bekezdése
25. cikk		61. cikk
70. cikk		50. cikk
71. cikk (1) bekezdése		51. cikk (1) bekezdésének a)–d) pontja
71. cikk (2) bekezdése		51. cikk (3) bekezdése
71. cikk (3) bekezdése		51. cikk (4) bekezdése
71. cikk (4) és (5) bekezdése		51. cikk (5) és (6) bekezdése
72. cikk		52. cikk
73. cikk		53. cikk

74. cikk		54. cikk
74 a. cikk		55. cikk
11. cikk 1. albekezdésének bevezető mondata		62. cikk (1) bekezdése
11. cikk, 2. albekezdés		62. cikk (2) bekezdése
11. cikk 4. albekezdése		62. cikk (3) bekezdése
58. cikk		63. cikk (1) bekezdése
63. cikk (2) bekezdése 1. albekezdésének 1. mondata		63. cikk (2) bekezdése
58. cikk		63. cikk (4) bekezdése
59. cikk (1) bekezdése 1. albekezdésének bevezető mondata		64. cikk (1) bekezdése
59. cikk (1) bekezdésének 3. albekezdése		64. cikk (2) bekezdése
59. cikk (3) bekezdése		64. cikk (3) bekezdése
54. cikk bevezető mondata		65. cikk (1) bekezdése
54 a. cikk		67. cikk
66. cikk		68. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
67. cikk		68. cikk (4) bekezdése
56. cikk		70. cikk
56 a. cikk		71. cikk
57. cikk		72. cikk
62. cikk		73. cikk
63. cikk (1) bekezdésének első és második albekezdése		74. cikk (1) és (2) bekezdése
63. cikk (2) bekezdése 1. albekezdésének 2. mondata		74. cikk (3) bekezdése
63. cikk (3) bekezdésének második mondata		74. cikk (4) bekezdése

63. cikk (3) bekezdésének 1. mondata		75. cikk bevezető mondata és a) és b) pontja
61. cikk		76. cikk
60. cikk		78. cikk
64. cikk		79. cikk
65. cikk		77. cikk
10. cikk (5) bekezdése		81. cikk (2) bekezdésének d) pontja
10. cikk (6) bekezdése		85. cikk
27. cikk		37. cikk
28. cikk (1) bekezdése		34. cikk (1) és (2) bekezdése és a 36. cikk (1) és (2) bekezdése
28. cikk (2) bekezdése		36. cikk (5) és (6) bekezdése
28. cikk (3) bekezdése		34. cikk (5) bekezdése
28. cikk (4) és (5) bekezdése		34. cikk (6) és (7) bekezdése és a 36. cikk (6) és (8) bekezdése
29. cikk (1), (2) és (3) bekezdése		38. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
29. cikk (4) bekezdésének 1. mondata		38. cikk (4) bekezdése
29. cikk (6) bekezdése		38. cikk (5) bekezdése
30. cikk (1) bekezdése		39. cikk
30. cikk (2) bekezdése		40. cikk
32. cikk (1), (2) és (3) bekezdése		41. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
32. cikk (4) bekezdése 1. albekezdésének bevezető mondata és a)–d) pontja		41. cikk (4) bekezdése 1. albekezdésének bevezető mondata és a)–d) pontja
32. cikk (4) bekezdésének 2. és 3. albekezdése		41. cikk (4) bekezdésének 2. és 3. albekezdése
32. cikk (5) bekezdése		41. cikk (5) bekezdése
33. cikk		42. cikk

81. cikk 3. albekezdése		56. cikk (3) bekezdésének második albekezdése
	33. cikk	59. cikk
	35. cikk	60. cikk
34. cikk		42. cikk
	36. cikk (1) bekezdése	86. cikk (1) bekezdése
	36. cikk (2) bekezdése	86. cikk (2) bekezdése
	36. cikk (3) bekezdése	86. cikk (3) bekezdése
	36. cikk (5) bekezdése	86. cikk (4) bekezdése
22a. cikk 1. albekezdésének bevezető mondata és a) és b) pontja		87. cikk (1) bekezdése 1. albekezdésének bevezető mondata és a) és b) pontja
22 a. cikk második albekezdése		87. cikk (1) bekezdésének második albekezdése
22 a. cikk (2) és (3) bekezdése		87. cikk (2) és (3) bekezdése
22b. cikk		88. cikk
22c. cikk		89. cikk
23. cikk (1), (2) és (3) bekezdése		90. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
23. cikk (4) bekezdésének első albekezdése		90. cikk (4) bekezdésének 1. mondata
23. cikk (4) bekezdésének második albekezdése		90. cikk (5) bekezdése
23b. cikk (1) bekezdése		92. cikk (2) bekezdése
23b. cikk (2) bekezdése		92. cikk (3) bekezdésének 1. és 2. mondata
23b. cikk (2a) bekezdése		92. cikk (4) bekezdésének bevezető mondata és a) és b) pontja
35. cikk		93. cikk
	45. cikk (1) bekezdése	94. cikk (1) bekezdése
	46. cikk (3) bekezdése	94. cikk (3) bekezdése

	46. cikk (4) bekezdése	94. cikk (4) bekezdése
	46. cikk (5) bekezdése	94. cikk (5) bekezdése
31. cikk (1) bekezdésének első albekezdése		95. cikk (1) bekezdése 1. albekezdésének 1. mondata
		95. cikk (1) bekezdése 1. albekezdésének 2. mondata
31. cikk (1) bekezdésének 2–5. albekezdése		95. cikk (1) bekezdésének 2–5. albekezdése
31. cikk (2), (3) és (4) bekezdése		95. cikk (2), (3) és (4) bekezdése
101. cikk		96. cikk
102. cikk 1. albekezdése és a)–e) pontja		97. cikk (1) bekezdése
102. cikk, 2. albekezdés		97. cikk (2) bekezdése
103. cikk		98. cikk
104. cikk (1) és (2) bekezdése		99. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
104. cikk (3) bekezdésének első albekezdése		99. cikk (4) bekezdése
104. cikk (3) bekezdésének második albekezdése		99. cikk (5) bekezdése
104. cikk (4) bekezdése		99. cikk (6) bekezdése
104 a. cikk		100. cikk
105. cikk		101. cikk
106. cikk		102. cikk (1) bekezdésének bevezető mondata és a)– c), valamint e) pontja
107l. cikk		103. cikk
106 a. cikk		104. cikk
107. cikk		105. cikk (1)–(5) bekezdése
107a. cikk (1) bekezdése első albekezdésének első mondata		106. cikk (1) bekezdése első albekezdésének első mondata

107a. cikk (1) bekezdése első albekezdésének második mondata		106. cikk (1) bekezdése első albekezdésének harmadik mondata
107 a. cikk első és második albekezdése		106. cikk (1) bekezdésének második albekezdése
107 a. cikk (2)-(6) bekezdése		106. cikk (2)–(6) bekezdése
107b. cikk (1) bekezdésének első albekezdése		107. cikk (1) bekezdésének első albekezdése
107b. cikk (1) bekezdésének második és harmadik albekezdése		107. cikk (2) bekezdése
107b. cikk (2) és (3) bekezdése		107. cikk (3) és (4) bekezdése
107c. cikk		108. cikk
107d. cikk		109. cikk
107e. cikk		110. cikk
107f. cikk		111. cikk
107 g. cikk		112. cikk
107h. cikk		113. cikk
107i. cikk		114. cikk
107j. cikk		115. cikk
107k. cikk		116. cikk
107 m. cikk		117. cikk
107n. cikk		118. cikk
107o. cikk		119. cikk
107p. cikk		120. cikk
107q. cikk		121. cikk
108. cikk		122. cikk
108 a. cikk		123. cikk
108b. cikk		124. cikk
13. cikk		125. cikk

14. cikk		126. cikk
15. cikk		127. cikk
39. cikk		128. cikk
68. cikk		129. cikk
69. cikk		130. cikk
100. cikk		131. cikk
124. cikk		132. cikk
16. cikk (1) és (2) bekezdése		133. cikk
16. cikk (3) bekezdése, 53., 85. és 119. cikk		133. cikk (3) bekezdése
16 a. cikk		134. cikk
16b. cikk		135. cikk
16c. cikk		136. cikk
16d. cikk		137. cikk
16e. cikk		138. cikk
16f. cikk		139. cikk
16 g. cikk		140. cikk
16h. cikk (1) bekezdése		141. cikk (1) bekezdése
16h. cikk (2) bekezdése		141. cikk (2) bekezdésének 1. és 2. albekezdése
16h. cikk (2) bekezdésének ötödik albekezdése		141. cikk (2) bekezdésének 3. albekezdése
16h. cikk (3) és (4) bekezdése		141. cikk (3) és (4) bekezdése
40. cikk (1) bekezdése		142. cikk (1) bekezdése
40. cikk (2) bekezdésének első albekezdése		142. cikk (2) bekezdése
40. cikk (2) bekezdésének második albekezdése		142. cikk (3) bekezdésének bevezető mondata és a) pontja

40. cikk (3) bekezdése		142. cikk (4) bekezdése
40. cikk (4) bekezdése		142. cikk (5) bekezdése
41. cikk 1. albekezdése		143. cikk (1) bekezdésének bevezető mondata és a), b) és c) pontja
41. cikk, 2. albekezdés		143. cikk (2) bekezdése
42. cikk		144. cikk (1) bekezdésének első albekezdése, 144. cikk (2) és (3) bekezdése
43. cikk		144. cikk (1) bekezdésének második albekezdése
44. cikk		145. cikk
45. cikk		146. cikk
46. cikk		147. cikk (1) és (2) bekezdése
47 a. cikk		149. cikk
52b. cikk (1) bekezdése		150. cikk (1) bekezdése
118b. cikk		150. cikk (2) bekezdése
52b. cikk (2) bekezdése		150. cikk (3) bekezdése
48. cikk (1) és (2) bekezdése		151. cikk (1) és (2) bekezdése
49. cikk (1) bekezdése		152. cikk (1) bekezdése
51. cikk		153. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
52. cikk		154. cikk
52 a. cikk		157. cikk
47. cikk elsőtől negyedik albekezdése		160. cikk
47. cikk ötödik albekezdése		161. cikk
127. cikk		155. cikk
46 a. cikk		156. cikk
52 a. cikk		157. cikk

46b. cikk (1), (2) és (3) bekezdése		158. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
46b. cikk (4) bekezdése		158. cikk (4) bekezdése
111b. cikk		159. cikk
76. cikk		162. cikk
77. cikk		163. cikk
78. cikk		165. cikk (1) bekezdésének második mondata
79. cikk		164. cikk
80. cikk		166. cikk (1)–(4) bekezdése
81. cikk		167. cikk
82. cikk		168. cikk
83. cikk		169. cikk
85 a. cikk		170. cikk
85b. cikk (1) bekezdése		171. cikk (1) bekezdése
85b. cikk (2) bekezdésének első és harmadik albekezdése		171. cikk (2) bekezdése
85b. cikk (3) és (4) bekezdése		171. cikk (3) és (4) bekezdése
85c. cikk (1) és (2) bekezdése		172. cikk (1) és (2) bekezdése
85c. cikk (6) bekezdése		172. cikk (3) bekezdése
85c. cikk (3) bekezdése		173. cikk (1) és (2) bekezdése
85c. cikk (4) bekezdése		174. cikk (1) bekezdése
85c. cikk (5) bekezdése		174. cikk (2) bekezdése
85d. cikk		174. cikk (3) bekezdése
86. cikk		175. cikk
87. cikk		176. cikk (1), (2) és (3) bekezdése
88. cikk		177. cikk

89. cikk		178. cikk
90. cikk		179. cikk
91. cikk		180. cikk
92. cikk		181. cikk
93. cikk		182. cikk
94. cikk		183. cikk
95. cikk		184. cikk
96. cikk (1) bekezdése		185. cikk (1) bekezdése
96. cikk (2) bekezdése		185. cikk (3) bekezdése
97. cikk		186. cikk
98. cikk		187. cikk
111. cikk (1) bekezdése		188. cikk (1), (2) és (6) bekezdése
111. cikk (1 a) bekezdése		188. cikk (3) bekezdésének a) pontja
111. cikk (1b) bekezdésének első albekezdése		188. cikk (3) bekezdésének b) pontja
111. cikk (1b) bekezdése második albekezdésének a) és b) pontja		188. cikk (5) bekezdésének b), d) és f) pontja
111. cikk (1c) bekezdése		188. cikk (6) bekezdése
111. cikk (1d) bekezdése		188. cikk (5) bekezdésének g) pontja
111. cikk (1g) bekezdése		188. cikk (7) bekezdése
111. cikk (1h) bekezdése		188. cikk (8) bekezdése
111. cikk (3) bekezdésének első albekezdése		188. cikk (9) bekezdése
111. cikk (3) bekezdésének második albekezdése		188. cikk (10) bekezdése
111. cikk (3) bekezdésének 3. albekezdése		188. cikk (11) bekezdése
111. cikk (4) bekezdése		188. cikk (12) bekezdése

111. cikk (5) bekezdésének első albekezdése		188. cikk (13) bekezdése
111. cikk (6) bekezdése		188. cikk (15) bekezdése
111. cikk (7) bekezdése		188. cikk (16) bekezdése
111. cikk (8) bekezdése		188. cikk (17) bekezdése
111 a. cikk 1. albekezdése		190. cikk (1) bekezdése
111 a. cikk második albekezdése		190. cikk (2) bekezdése
112. cikk		191. cikk
113. cikk		192. cikk
114. cikk		193. cikk
115. cikk		194. cikk
116. cikk 1. albekezdése		195. cikk (1) bekezdése
116. cikk 2. és 3. albekezdése		195. cikk (3) és (4) bekezdése
118. cikk (1) bekezdése		195. cikk (5) bekezdése
117. cikk (1) bekezdése		196. cikk (1) bekezdésének bevezető mondata és a)– e) pontja
117. cikk (2) és (3) bekezdése		196. cikk (2) és (3) bekezdése
117a. cikk (1)-(3) bekezdése		197. cikk
118. cikk (2) bekezdése		198. cikk
126. cikk		199. cikk
118 a. cikk		206. cikk
118. cikk c) pontja		201. cikk (2) bekezdése
122. cikk		202. cikk
123. cikk		203. cikk
125. cikk		204. cikk
126 a. cikk (1)-(4) bekezdése		205. cikk

126b. cikk		208. cikk
127b. cikk		207. cikk
5 a. cikk		209. cikk (1) bekezdése
8. cikk (2a) és (2b) bekezdésének első albekezdése		209. cikk (2) bekezdésének első albekezdése
8. cikk (2b) bekezdésének második albekezdése		209. cikk (2) bekezdésének második albekezdése
18 a. cikk (1) és (2) bekezdése		209. cikk (3) és (4) bekezdése
20. cikk, 2. albekezdés		209. cikk (5) bekezdése
40. cikk (1 a) bekezdésének első albekezdése		209. cikk (6) bekezdése
40. cikk (3 a) bekezdése		209. cikk (7) bekezdése
48. cikk (3) bekezdése		209. cikk (8) bekezdése
104. cikk (3) bekezdésének 3. albekezdése		209. cikk (9) bekezdése
127d. cikk (1) bekezdése		209. cikk (10) bekezdése
111c. cikk		210. cikk
8. cikk (2b) bekezdése		211. cikk (1) bekezdése
20. cikk, 2. albekezdés		211. cikk (2) bekezdése
40. cikk (1 a) bekezdése		211. cikk (3) bekezdése
40. cikk (3 a) bekezdése		211. cikk (4) bekezdése
126c. cikk		211. cikk (5) bekezdése
127d. cikk		211. cikk (9) bekezdése
127c. cikk		212. cikk
120. cikk		213. cikk
121. cikk (1) bekezdése		214. cikk (1) bekezdése
121. cikk (2) bekezdésének első albekezdése		214. cikk (2) bekezdése

121. cikk (3) bekezdésének első albekezdése		214. cikk (3) bekezdése
121. cikk (4) bekezdése		214. cikk (4) bekezdése
121 a. cikk		215. cikk
8. cikk (3) bekezdésének a)–c) pontja		I. melléklet 1., 2. és 3. pontja
8. cikk (3) bekezdésének d)–i) pontja		I. melléklet 6–12. pontja
8. cikk (3) bekezdésének ia)–m) pontja		I. melléklet 14–20. pontja
9. cikk		I. melléklet 22. pontja
I. melléklet		II. melléklet
49. cikk (2) bekezdése		IV. melléklet 1. pontja
49. cikk (2) bekezdése		IV. melléklet 4. pontja
49. cikk (3) bekezdésének első albekezdése		IV. melléklet 5. pontja
50. cikk (1) bekezdése		IV. melléklet 6. pontja
50. cikk (2) bekezdésének első albekezdése		IV. melléklet 7. pontja
54. cikk		65. cikk; V. melléklet
11. cikk		VI. melléklet
59. cikk		VII. melléklet 1–7. pontja