EUROPOS
KOMISIJA

Briuselis, 2023 04 26
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PRIEDAI

prie

Pasiūlymo dėl EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVOS

dėl Sąjungos kodekso, kuriuo reglamentuojami žmonėms skirti vaistai, kuria panaikinamos direktyvos 2001/83/EB ir 2009/35/EB

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

I PRIEDAS

PARAIŠKOJE NURODYTA INFORMACIJA

(1) Pareiškėjo vardas ir pavardė ar įmonės pavadinimas, nuolatinis adresas ir, jei yra, gamintojo pavadinimas ir adresas.

(2) Vaisto pavadinimas.

(3) Kokybiniai ir kiekybiniai duomenys, pateikti vartojant įprastą terminologiją, apie visas vaisto sudedamąsias dalis, įskaitant nuorodą į tarptautinį nepatentuotą Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą pavadinimą, jeigu toks yra, arba nuorodą į atitinkamą cheminį pavadinimą;

(4) Rizikos aplinkai vertinimas (ERA) pagal 22 ir 23 straipsniuose nustatytus reikalavimus.

(5) Jei tai žmonėms skirtas vaistas, kurio sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų arba kuris iš jų sudarytas, rizikos aplinkai vertinimas, kuriuo nustatomi ir apibūdinami galimi pavojai žmonių sveikatai, gyvūnams ir aplinkai. Vertinimas atliekamas pagal [peržiūrėto Reglamento (EB) Nr. 726/2004] 8 straipsnyje aprašytus elementus ir šios direktyvos II priedo reikalavimus, remiantis Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/18/EB[1] II priede nustatytais principais ir atsižvelgiant į vaistų ypatumus.

(6) Gamybos metodo aprašymas.

(7) Terapinės indikacijos, kontraindikacijos ir nepageidaujamos reakcijos.

(8) Dozavimas, farmacinė forma, vartojimo metodas ir vartojimo būdas ir tikėtinas tinkamumo vartoti laikas.

(9) Priežastys, dėl kurių reikia imtis bet kokių atsargumo ir saugos priemonių dėl vaistų laikymo, jų davimo (suleidimo) pacientams ir vaistų atliekų šalinimo kartu nurodant galimą šių vaistų pavojų aplinkai.

(10) Gamintojo taikomų kontrolės metodų aprašymas.

(11) Rašytinis patvirtinimas, kad atlikdamas auditą vaisto gamintojas patikrino, ar veikliosios medžiagos gamintojas laikėsi geros gamybos praktikos principų pagal 160 straipsnį. Rašytiniame patvirtinime nurodomi audito data ir deklaracija, kad audito rezultatai patvirtina, jog gamyba atitinka geros gamybos praktikos principus.

(12) Rezultatai:

   (a) vaisto (fizikinių ir cheminių, biologinių ar mikrobiologinių) bandymų;

   (b) ikiklinikinių (toksikologinių ir farmakologinių) tyrimų;

   (c) klinikinių tyrimų.

(13) Atitinkamais atvejais iš kitų klinikinių duomenų šaltinių (neintervencinių klinikinių tyrimų, registrų) gauti įrodymai.

(14) Pareiškėjo farmakologinio budrumo sistemos santrauka, kurioje nurodomi tokie punktai:

[1] 2001 m. kovo 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/18/EB dėl genetiškai modifikuotų organizmų apgalvoto išleidimo į aplinką ir panaikinanti Tarybos direktyvą 90/220/EEB – Komisijos deklaracija (OL L 106, 2001 4 17, p. 1).

(a) įrodymas, kad pareiškėjas savo žinioje turi kvalifikuotą asmenį, atsakingą už farmakologinį budrumą;

(b) valstybės narės, kuriose gyvena ir savo užduotis atlieka kvalifikuotas asmuo;

(c) kvalifikuoto asmens kontaktiniai duomenys;

(d) pareiškėjo pasirašytas pareiškimas, kad jis turi reikiamų priemonių, reikalingų VI skyriuje išvardytoms užduotims ir pareigoms įvykdyti;

(e) nuoroda į vietą, kurioje yra vaisto farmakologinio budrumo sistemos pagrindinė byla.

(15) Rizikos valdymo sistemą apibūdinantis rizikos valdymo planas, kurį pareiškėjas įdiegs dėl atitinkamo vaisto, taip pat jo santrauka.

(16) Pareiškimas, kad klinikiniai tyrimai, atlikti už Europos Sąjungos ribų, atitinka Reglamento (ES) Nr. 536/2014 etikos reikalavimus.

(17) Vaistų charakteristikų santrauka pagal 62 straipsnį, antrinės pakuotės maketas, kuriame pateikiami IV priede nurodyti duomenys, pirminės pakuotės maketas, kuriame pateikiami 66 straipsnyje nurodyti duomenys, ir pakuotės lapelis pagal 64 straipsnį.

(18) Dokumentas, parodantis, kad gamintojas turi leidimą savo šalyje gaminti vaistus.

(19) Šių dokumentų kopijos:

(a) visų kitoje valstybėje narėje arba trečiojoje šalyje gautų rinkodaros leidimų, duomenų apie saugumą, įskaitant periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų duomenis, santraukos, jeigu ji parengta, ir pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas kartu su tų valstybių narių, kuriose yra nagrinėjama pagal šią direktyvą pateikta paraiška suteikti rinkodaros leidimą, sąrašu;

(b) vaisto charakteristikų santraukos, pareiškėjo pasiūlytos pagal 62 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtintos pagal 43 straipsnį, ir pakuotės lapelio, pasiūlyto pagal 64 straipsnį arba valstybės narės kompetentingų institucijų patvirtinto pagal 76 straipsnį;

(c) bet kurio sprendimo nesuteikti leidimo, priimto Sąjungoje arba trečiojoje šalyje, išsamių duomenų ir tokio sprendimo priežasčių aprašymo.

(20) Vaisto priskyrimo retųjų vaistų kategorijai, kaip apibrėžta [peržiūrėto Reglamento (EB) Nr. 726/2004] 63 straipsnyje, kopija kartu su atitinkamos Agentūros nuomonės kopija.

(21) Jei paraiška susijusi su antimikrobiniu vaistu, paraiškoje taip pat pateikiami:

a) antimikrobinio gydymo priežiūros planas, kuriame visų pirma nurodoma:

(i) informacija apie rizikos mažinimo priemones, skirtas su vaisto naudojimu, išrašymu ir davimu (suleidimu) susijusiam atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymuisi riboti,

(ii) kaip rinkodaros leidimo turėtojas ketina stebėti atsparumą antimikrobiniam vaistui ir apie jį pranešti kompetentingai institucijai;

b) 58 straipsnyje nurodytų specialių informacijos reikalavimų aprašymas;

c) išsami informacija apie pakuotės dydį, kuri turi atitikti įprastą dozavimą ir gydymo trukmę.

(22) Jei paraiška susijusi su leidimu prekiauti radionuklidų generatoriumi, be 6 ir 9 straipsniuose nustatytų reikalavimų, joje taip pat pateikiami:

(a) bendras sistemos aprašymas kartu su išsamiu jos komponentų, kurie gali turėti įtakos dukterinio radionuklido preparato sudėčiai ar kokybei, apibūdinimu, taip pat

(b) išsami kokybinė ir kiekybinė eliuato arba sublimato charakteristika.

(23) Gerosios gamybos praktikos sertifikatai.

II PRIEDAS

ANALITINIAI, FARMAKOTOKSIKOLOGINIAI IR KLINIKINIAI VAISTŲ TYRIMŲ STANDARTAI IR PROTOKOLAI

TURINYS

Įvadas ir bendrieji principai

I dalis. Standartiniai reikalavimai prašymo leidimui prekiauti dokumentams

1. 1 modulis. Administracinė informacija
1.1. Turinys
1.2. Paraiškos forma
1.3. Produkto charakteristikų santrauka, ženklinimas ir informacinis lapelis
1.3.1. Produkto charakteristikų santrauka
1.3.2. Ženklinimas ir pakuotės lapelis
1.3.3. Maketai ir pavyzdžiai
1.3.4. Valstybių narių jau patvirtintos vaisto charakteristikų santraukos
1.4. Informacija apie ekspertus
1.5. Specialieji reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms
1.6. Rizikos aplinkai vertinimas
2. 2 modulis. Suvestinės
2.1. Bendras turinys
2.2. Įžanga
2.3. Bendra kokybės suvestinė
2.4. Neklinikinė apžvalga
2.5. Klinikinė apžvalga
2.6. Neklinikinė suvestinė
2.7. Klinikinė suvestinė
3. 3 modulis. Cheminė, farmacinė ir biologinė informacija apie vaistą, kuriame yra cheminių ir (arba) biologinių veikliųjų medžiagų
3.1. Formatas ir pristatymas
3.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai
3.2.1. Veiklioji medžiaga (-os)
3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas
3.2.1.2. Veikliosios medžiagos (-ų) gamybos procesas

3.2.1.3. Veikliosios medžiagos (-ų) apibūdinimas

3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė

3.2.1.5. Naudojami standartai arba medžiagos

3.2.1.6. Veikliosios medžiagos talpyklė ir uždarymo sistema

3.2.1.7. Veikliosios medžiagos (-ų) stabilumas

3.2.2. Gatavas vaistas

3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir sudėtis

3.2.2.2. Farmacinė raida

3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas

3.2.2.4. Pagalbinių vaistą sudarančių dalių kontrolė

3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė

3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos

3.2.2.7. Gatavo vaisto talpyklė ir uždarymo sistema

3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas

4. 4 modulis. Neklinikinės ataskaitos

4.1. Forma ir pateikimas

4.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakologinė kinetika

4.2.3. Toksikologija

5. 5 modulis. Klinikinių tyrimų ataskaitos

5.1. Forma ir pateikimas

5.2. Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai

5.2.1. Biofarmacinių tyrimų ataskaitos

5.2.2. Tyrimų, susijusių su žmogiškos kilmės biomedžiagų naudojimu farmakokinetikoje, ataskaitos

5.2.3. Žmonių farmakokinetikos tyrimų ataskaitos

5.2.4. Žmonių farmakodinaminių tyrimų ataskaitos

5.2.5. Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos

5.2.5.1. Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, susijusių su paskelbtomis indikacijomis, ataskaitos

5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus iš daugiau nei vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos

5.2.6. Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos

5.2.7. Susirgimų ataskaitų formos ir atskirų pacientų sąrašai

II dalis. Konkretūs leidimo prekiauti dokumentai ir reikalavimai

1. Pripažintas medicininis vartojimas

2. Iš esmės panašūs vaistai

3. Papildomi duomenys, būtini ypatingomis sąlygomis

4. Panašūs biologiniai vaistai

5. Pastovių derinių vaistai

6. Dokumentacija paraiškoms išimtinėmis aplinkybėmis

7. Ivairiarūšės paraiškos leidimui prekiauti

III dalis. Konkretūs vaistai

1. Biologiniai vaistai

1.1. Išskirti iš plazmos vaistai

1.2. Vakcinos

2. Radioaktyvūs preparatai ir prekursoriai

2.1. Radioaktyvūs preparatai

2.2. Radioaktyvių preparatų prekursoriai, skirti žymėjimui radioizotopais

3. Homeopatiniai vaistai

4. Vaistinių žolių vaistai

5. Reti vaistai

IV dalis. Pažangiosios terapijos vaistai

1. Įvadas

2. Sąvokų apibrėžtys

2.1. Genų terapijos vaistas

2.2. Somatinių ląstelių terapijos vaistas

3. Specialieji 3 modulio reikalavimai

3.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

3.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

3.2.1. Įvadas. Gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos

3.2.1.1. Genų terapijos vaistas, kuriame yra rekombinancinės nukleorūgšties seka (-ų) arba genetiškai modifikuotas organizmas (-ų) arba virusas (-ų)

3.2.1.2. Genų terapijos vaistas, kuriame yra genetiškai modifikuotų ląstelių

3.2.2. Specialieji reikalavimai

3.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams

3.3.1. Įvadas. Gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos

3.3.2. Specialieji reikalavimai

3.3.2.1. Pradinės medžiagos

3.3.2.2. Gamybos procesas

3.3.2.3. Savybių apibūdinimas ir kontrolės strategija

3.3.2.4. Pagalbinės medžiagos

3.3.2.5. Vaistų kūrimo tyrimai

3.3.2.6. Papildoma medžiaga

3.4. Specialieji reikalavimai, taikomi pažangiosios terapijos vaistams, kuriuose yra prietaisų

3.4.1. Pažangiosios terapijos vaistai, kuriuose yra prietaisų, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 7 straipsnyje

3.4.2. Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistas, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies d punkte

4. Specialieji 4 modulio reikalavimai

4.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

4.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Specialieji 5 modulio reikalavimai

5.1. Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams

5.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

5.2.1. Žmogaus farmakokinetiniai tyrimai

5.2.2. Žmogaus farmakodinaminiai tyrimai

5.2.3. Saugumo tyrimai

5.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams

5.3.1. Somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos veikliosios biomolekulės (-ių) gamyba

5.3.2. Somatinių ląstelių terapijos vaistų komponentų biologinis pasiskirstymas, persistencija ir ilgalaikis įsitvirtinimas

5.3.3. Saugumo tyrimai

5.4. Specialieji reikalavimai, taikomi audinių inžinerijos preparatams

5.4.1. Farmakokinetiniai tyrimai

5.4.2. Farmakodinaminiai tyrimai

5.4.3. Saugumo tyrimai

Įvadas ir bendrieji principai

(1) Aprašas ir dokumentai, pridedami prie prašymo leidimui prekiauti pagal 8 straipsnio ir 10 straipsnio 1 dalies reikalavimus, pateikiami atsižvelgiant į šiame priede nustatytus reikalavimus ir remiasi Komisijos rekomendacijomis dėl „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“, išspausdintomis 2 B tome (informacija pareiškėjams, žmonėms skirti vaistai, dokumentų pateikimas ir turinys, bendras techninis dokumentas (BTD)).

(2) Aprašas ir dokumentai pateikiami penkiais moduliais: 1 modulyje pateikiama Europos bendrijai būdingi administraciniai duomenys; 2 modulyje pateikiamos kokybės, neklinikinės ir klinikinės suvestinės; 3 modulyje pateikiama cheminė, farmacinė ir biologinė informacija; 4 modulyje pateikiamos neklinikinės ataskaitos, o 5 modulyje pateikiamos klinikinių tyrimų ataskaitos. Šis pristatymas atitinka formą, bendrą visiems THK([2]) regionams (Europos bendrijai, Jungtinėms Amerikos Valstijoms, Japonijai). Šios penkios dalys pateikiamos griežtai laikantis formos, turinio ir numeracijos sistemos, apibrėžtos 2 B tome informacijos pareiškėjams skyriuje, kuris buvo minėtas anksčiau.

(3) Europos bendrijoje BTD reikia pateikti pateikiant prašymą bet kurio tipo leidimui prekiauti nepriklausomai nuo pateikimo procedūros (t. y. centralizuota, bendro pripažinimo, valstybinė), taip pat pateikiant visą arba sutrumpintą prašymą.

Jis taip pat pateikiamas naujoms cheminėms medžiagoms sąraše (NCMS), radioaktyviesiems preparatams, dariniams iš plazmos, vakcinoms, vaistinių žolių vaistams ir kt.

(4) Pateikiant prašymo leidimui prekiauti dokumentus, pareiškėjas atsižvelgia į mokslines rekomendacijas žmonėms skirtų vaistų kokybei, saugumui ir veiksmingumui, apibrėžtas Patentuotų vaistų komiteto (PVK) ir paskelbtas Europos vaistų vertinimo agentūros (EVVA), ir kitas rekomendacijas, skirtas vaistų klausimams Bendrijoje ir Komisijos paskelbtas įvairiuose „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ tomuose.

(5) Atsižvelgiant į dokumentų dalį, skirtą kokybei (cheminei, farmacinei ir biologinei), būtina pateikti visas monografijas, įskaitant bendras monografijas ir Europos farmakopėjos bendruosius skyrius.

[2] Tarptautinė techninių reikalavimų žmonėms skirtų vaistų registracijai derinimo konferencija.

(6) Gamybos procesas atitinka Komisijos direktyvos 91/356/EEB reikalavimus, nustatančius principus ir rekomendacijas žmonių vartojamų vaistų tinkamai gamybai (GG) ([3]), be to, atitinka (GG) skirtus principus ir rekomendacijas, Komisijos paskelbtus „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 4 tome.

(7) Visa vaistų įvertinimui svarbi informacija įtraukiama į prašymą, nesvarbu, ar ji palanki, ar nepalanki minėtam vaistui. Visų pirma turėtų būti pateikta visa informacija apie nebaigtus arba nepadarytus farmatoksikologinius ar klinikinius tyrimus arba bandymus, susijusius su vaistu ir (arba) užbaigtus tyrimus, kurie siejasi su terapinėmis indikacijomis, nepatenkančiomis į paraišką.

(8) Visi Europos bendrijoje atliekami klinikiniai tyrimai turi atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su žmonių vartojamų vaistų ir su tinkamų klinikinių tyrimų įdiegimu, derinimo([4]) reikalavimus. Vertinant paraišką turi būti atsižvelgta į klinikinius tyrimus, darytus ne Europos bendrijoje, susijusius su vaistais, kuriuos numatoma vartoti Europos bendrijoje, planuojant, įdiegiant ir paminint ataskaitose tinkamus klinikinius tyrimus ir etinius principus, atitinkančius Direktyvos 2001/20/EB nuostatas. Jie atliekami laikantis etinių principų, atspindinčių, pavyzdžiui, Helsinkio deklaraciją.

(9) Neklinikiniai (farmatoksikologiniai) tyrimai atliekami laikantis nuostatų, atitinkančių Tarybos direktyvas: 87/18/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo([5]) ir 88/320/EEB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) kontrolės ir įvertinimo([6]).

(10) Valstybės narės užtikrina, kad su gyvūnais atliekami bandymai atitinka 1986 m. lapkričio 24 d. Tarybos direktyvos 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su bandymams ir mokslo reikalams naudojamų gyvūnų apsauga, reikalavimus.

(11) Norint kontroliuoti naudos ir rizikos įvertinimą, bet kokia nauja informacija, kurios nėra paraiškoje, ir visa informacija apie vaistų pavojingumo stebėjimą pateikiama kompetentingai institucijai. Davus leidimą prekiauti, bet kokie dokumentų duomenų pasikeitimai pateikiami kompetentingoms institucijoms Komisijos reglamentų (EB) Nr. 1084/2003 ([7]) ir (EB) Nr. 1085/2003 ([8]) numatyta tvarka arba, jei tiesiogiai susiję, valstybinių reikalavimų numatyta tvarka, taip pat Komisijos leidinio „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 9 tome numatyta tvarka.

[3] OL L 193, 1991 7 17, p. 30.
[4] OL L 121, 2001 5 1, p. 34.
[5] OL L 15, 1987 1 17, p. 29.
[6] OL L 145, 1988 6 11, p. 35.
[7] Žr. šio Oficialiojo leidinio 1 p.
[8] Žr. šio Oficialiojo leidinio 1 p.

Šis priedas suskirstytas į keturias dalis:

I dalyje aprašomas paraiškos formatas, produkto charakteristikų santrauka, ženklinimas, pakuotės lapelių ir standartinių paraiškų pateikimo reikalavimai (1–5 moduliai),

II dalyje pateikiamos leidžiančios nukrypti nuostatos, susijusios su specifinėmis paraiškomis, t. y. pripažinto medicininio vartojimo, iš esmės panašių vaistų, pastovių derinių vaistų, panašių biologinių vaistų, išimtinėmis aplinkybėmis rengiamos paraiškos ir mišrios paraiškos (iš dalies bibliografinės, iš dalies pateikiant atliktų tyrimų duomenis),

III dalyje aprašomi „Konkretūs paraiškos reikalavimai“ biologiniams vaistams (pagrindinis plazmos sąrašas; pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas), radioaktyvieji preparatai, ►C1 homeopatiniai vaistai, vaistinių žolių vaistai ir retieji vaistai,

IV dalyje aprašomi „Pažangiosios terapijos vaistai“ ir konkretūs reikalavimai genų terapijos vaistams (žmonių autologinės ir alogeninės sistemų arba ksenogeninės sistemos naudojimas) ir ląstelių terapijai tiek žmogiškos, tiek gyvūninės kilmės vaistams ir ksenogeniniais transplantacijai skirtais vaistams.

I DALIS

STANDARTINIAI RINKODAROS LEIDIMO DOKUMENTŲ RINKINIO REIKALAVIMAI

1. 1 MODULIS. ADMINISTRACINĖ INFORMACIJA

1.1. Turinys

Prašymo leidimui prekiauti dokumentų 1–5 moduliams turi būti sudarytas išsamus turinys.

1.2. Paraiškos forma

Vaistui – paraiškos objektui – duodamas identifikacinis pavadinimas (tiek jam pačiam, tiek ir veikliajai medžiagai (-oms)), kartu aprašoma farmacinė forma, įvedimo būdas, stiprumas ir galutinis pateikimas, įskaitant pakuotę.

Pareiškėjo vardas (pavadinimas) ir adresas pateikiamas kartu su gamintojų ir vietų, susijusių su įvairiais gamybos etapais, vardu (pavadinimu) (įskaitant gatavo produkto gamintoją ir veikliosios medžiagos (-ų) gamintoją (-us)), ir jei reikia, ir importuotojo vardą (pavadinimą) bei adresą.

Pareiškėjas nustato paraiškos rūšį ir nurodo, kokius pavyzdžius, jei tokių yra, jis pateikia kartu.

Prie administracinių duomenų pridedama: 40 straipsnyje apibrėžto leidimo gaminti kopija, kartu su sąrašu šalių, kuriose šis leidimas išduotas, visų produkto charakteristikų santraukų kopijos 11 straipsnyje nustatyta tvarka, patvirtinta valstybių narių, ir sąrašas šalių, kuriose paraiška buvo pateikta.

Kaip numatyta paraiškoje, pareiškėjai turi pateikti, inter alia, smulkią informaciją apie vaistą – paraiškos objektą, teisinį paraiškos pagrindą, siūlomą leidimo prekiauti turėtoją ir vaisto gamintoją (-us), informaciją apie niekur nepriskirtų vaistų statusą ir pediatrines plėtros programas.

1.3. Produkto charakteristikų santrauka, ženklinimas ir informacinis lapelis

1.3.1. *Produkto charakteristikų santrauka*

Pareiškėjas pasiūlo produkto charakteristikų santrauką 11 straipsnyje nustatyta tvarka.

1.3.2. *Vaisto ženklinimas ir informacinis lapelis*

Pateikiamas siūlomas tekstas pirminės gamintojo ir išorinės pakuotės žymėjimui, taip pat pakuotėje esančiam informaciniam lapeliui. Visi pasiūlymai pateikiami V antraštinėje dalyje: dėl žmonių vartojamų vaistų ženklinimo – 63 straipsnyje, o dėl informacinio lapelio, esančio pakuotėje, – 59 straipsnyje nustatyta tvarka.

1.3.3. *Maketai ir pavyzdžiai*

Pareiškėjas pateikia vaisto gamintojo pirminės ir antrinės pakuotės pavyzdį ir (arba) maketą, etiketes ir į pakuotę dedamą informacinį lapelį.

1.3.4. *Valstybių narių jau patvirtintos produkto charakteristikų santraukos*

Prie paraiškos formos administracinių duomenų pridedamos visų produkto charakteristikų santraukų kopijos 11 ir 21 straipsniuose nustatyta tvarka, patvirtinta valstybių narių, ir sąrašas šalių, kuriose paraiška buvo pateikta.

1.4. Informacija apie ekspertus

12 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka ekspertai turi pateikti smulkias ataskaitas, kuriose surašytos pastabos apie dokumentus ir duomenis,

sudarančius prašymo leidimui prekiauti dokumentus, ypač 3, 4 ir 5 modulius (atitinkami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai dokumentai, neklinikiniai dokumentai ir klinikiniai dokumentai). Iš ekspertų reikalaujama atkreipti dėmesį į esminius vaisto kokybės klausimus ir į tyrimus, kurie buvo atlikti su gyvūnais ir žmonėmis, ir pateikti visus vaisto įvertinimui reikalingus duomenis.

Šie reikalavimai įvykdomi pateikiant bendrą kokybės suvestinę, neklinikinę apžvalgą (duomenys apie tyrimus su gyvūnais) ir klinikinę apžvalgą, kuri yra paraiškos leidimui prekiauti dokumentų 2 modulyje. 1 modulyje pateikiama ekspertų pasirašyta deklaracija kartu su trumpa informacija apie jų išsilavinimą, praktinį mokymąsi ir profesinę patirtį. Ekspertai turi turėti tinkamą techninę arba profesinę kvalifikaciją. Turi būti paskelbtos profesinės eksperto ir pareiškėjo sąsajos.

1.5. **Konkretūs reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms**

Konkretūs reikalavimai įvairių rūšių paraiškoms yra nurodyti šio priedo II dalyje.

1.6. **Rizikos aplinkai vertinimas**

Jei įmanoma, į rinkodaros leidimų paraiškas įtraukiama rizikos aplinkai apžvalga, kurioje įvertinama galima rizika aplinkai dėl vaisto vartojimo ir (arba) pašalinimo ir pateikiami pasiūlymai atitinkamoms ženklinimo nuostatoms parengti. Atsižvelgiama į riziką aplinkai, susijusį su vaistų, turinčių arba sudarytų iš GMO (genetiškai modifikuotų organizmų), gamyba, kaip apibrėžta 2001 m. kovo 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/18/EB dėl genetiškai modifikuotų organizmų apgalvoto išleidimo į aplinką ir panaikinančios Tarybos direktyvą 90/220/EEB([9]) 2 straipsnyje.

Informacija apie riziką aplinkai sudaro 1 modulio priedą.

Informacija pateikiama Direktyvos 2001/18/EB nustatyta tvarka, atsižvelgiant į bet kokias Komisijos išleistas instrukcijas, susijusias su minėtos direktyvos įgyvendinimu.

Informaciją sudaro:

– įvadas;

[9] OL L 106, 2001 4 17, p. 1.

– bet kokio leidimo ar leidimų apgalvotam GMO išleidimui į aplinką mokslinių tyrimų ir taikomosios veiklos tikslams pagal Direktyvos 2001/18/EB B dalį kopijos;

– informacija, kurios reikalaujama Direktyvos 2001/18/EB II ir IV prieduose, įskaitant aptikimo ir nustatymo būdus bei duomenis apie unikalų GMO kodą, be to, bet kokia papildoma informacija apie GMO arba atitinkamus vaistus, kuri gali padėti įvertinti riziką aplinkai;

– rizikos aplinkai įvertinimo (RAĮ) ataskaita, parengta remiantis informacija, apibrėžta Direktyvos 2001/18/EB III ir IV prieduose ir laikantis Direktyvos 2001/18/EB II priedo;

– atsižvelgiant į pirmiau minėtą informaciją ir RAĮ, daromos išvados, kuriomis remiantis siūloma tam tikra rizikos aplinkai valdymo strategija, apimanti (dalykams susijusiems su GMO ir tiriamais vaistais) vėlesnių rinkos tyrimų planą ir bet kokios specialios informacijos, kuri turi būti įrašyta į produkto charakteristikų santrauką ir pakuotės informacinį lapelį, identifikaciją;

– atitinkamos visuomenės informavimo priemonės.

Pridedama: autoriaus parašas su data, informacija apie autoriaus išsilavinimą, praktinį mokymąsi ir profesinę patirtį bei profesiniai autoriaus ir pareiškėjo ryšiai.

2. 2 MODULIS. SUVESTINĖS

Šiame modulyje apibendrinami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys, leidimo prekiauti dokumentų 3, 4 ir 5 moduliuose pateikiami neklinikiniai ir klinikiniai duomenys, be to, ruošiamos ataskaitos (apžvalgos), išvardytos šios direktyvos 12 straipsnyje.

Atkreipiamas dėmesys į svarbiausius dalykus ir jie išanalizuojami. Pateikiamos faktų suvestinės su lentelėmis. Šiose ataskaitose pateikiamos kryžminės nuorodos į lenteles arba į informaciją, esančią pagrindiniuose 3 modulio dokumentuose (cheminiai, farmaciniai ir biologiniai dokumentai), 4 modulyje (neklinikiniai dokumentai) ir 5 modulyje (klinikiniai dokumentai).

Informacija, esanti 2 modulyje, pateikiama informacijos pareiškėjams 2 tome nustatyta tvarka, kuri apibrėžia formatą, turinį ir numeracijos sistemą. Apžvalgos ir suvestinės atitinka šiuos pagrindinius principus ir reikalavimus:

2.1. **Bendras turinys**

2 modulyje yra 2–5 moduliuose pateiktų mokslinių dokumentų turinys.

2.2. Įžanga

Pateikiama informacija apie farmakologinę klasę, veiklos būdą ir siūlomą klinikinį vaisto, kuriam pageidaujama gauti leidimą prekiauti, vartojimą.

2.3. Bendra kokybės suvestinė

Bendroje kokybės suvestinėje pateikiama informacijos, susijusios su cheminiais, farmaciniais ir biologiniais duomenimis, apžvalga.

Akcentuojami patys svarbiausi su kokybės klausimais susiję parametrai ir rezultatai bei pateisinančios aplinkybės tais atvejais, kai nesilaikoma atitinkamų rekomendacijų. Šiame dokumente vadovaujamasi atitinkamų išsamių duomenų, pateikiamų 3 modulyje, apimtimi ir metmenimis.

2.4. Neklinikinė apžvalga

Reikia integruoto ir kritiško neklinikinio vaisto skyrimo gyvūnams ir (arba) naudojimo *in vitro* vertinimo. Aptariami ir pagrindžiami bandymų strategija bei nukrypimas nuo atitinkamų rekomendacijų.

Išskyrus biologinius vaistus, atliekamas priemaišų ir skilimo produktų bei galimo farmakologinio ir toksikologinio poveikio vertinimas. Aptariami bet kokie medžiagos, naudotos neklinikiniams tyrimams, ir pardavimui ruošiamo vaisto neatitikimai: chiralumo, cheminės formos ir priemaišų apibūdinimo skirtumai.

Biologinių vaistų atveju įvertinamas medžiagos, naudotos neklinikiniams tyrimams ir klinikiniams tyrimams, palyginamumas su vaistu, ruošiamu pardavimui.

Bet kokia nauja pagalbinė medžiaga tampa ypatingo saugumo įvertinimo objektu.

Apibrėžiamos vaisto charakteristikos, gautos atliekant neklinikinius tyrimus, ir pateikiamos išvados apie vaisto saugumą, skirtos numatomiems klinikiniams tyrimams su žmonėmis

2.5. Klinikinė apžvalga

Klinikinėje apžvalgoje numatoma pateikti kritinę klinikinių duomenų analizę, įtrauktą į 5 modulio klinikinę suvestinę. Pateikiamas požiūris į klinikinį vaisto

tobulinimą, įskaitant kritinius tyrimų projektus, su tuo susijusius sprendimus ir tyrimų atlikimą.

Pateikiama trumpa klinikinių duomenų apžvalga, įskaitant svarbius apribojimus ir naudos bei rizikos vertinimą, grindžiamus klinikinių tyrimų išvadomis. Reikia įvertinti siūlomos dozės saugumo ir veiksmingumo duomenis ir planuojamas indikacijas ir nustatyti, kaip vaisto charakteristikos leistų padidinti naudą ir susidoroti su rizika.

Paaiškinami veiksmingumo arba saugumo klausimai, su kuriais susiduriama tobulinant vaistą, taip pat neišspręsti klausimai.

2.6. Neklinikinė suvestinė

Farmakologijos, farmakokinetikos ir toksikologijos tyrimų su gyvūnais ir (arba) *in vitro* rezultatai pateikiami faktais, išdėstytais suvestinių lentelėse, kurios surašomos tokia tvarka:

– Įvadas

– Farmakologinė suvestinė raštu

– Farmakologinės suvestinės lentelė

– Farmakokinetinė suvestinė raštu

– Farmakokinetinės suvestinės lentelė

– Toksikologinė suvestinė raštu

– Toksikologinės suvestinės lentelė

2.7. Klinikinė suvestinė

Pateikiama išsami klinikinės informacijos apie vaistą faktų suvestinė, įtraukta į 5 modulį. Ji apima biofarmacijos tyrimų rezultatus, klinikinių farmakologijos tyrimų ir klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų rezultatus. Reikia trumpos atskirų tyrimų apžvalgos.

Apibendrinta klinikinė informacija pateikiama tokia tvarka:

– Biofarmakologinių ir susijusių analitinių metodų suvestinė

– Klinikinių farmakologinių tyrimų suvestinė

– Klinikinio veiksmingumo suvestinė

– Klinikinio saugumo suvestinė

– Trumpa atskirų tyrimų apžvalga

3. 3 MODULIS. CHEMINĖ, FARMACINĖ IR BIOLOGINĖ INFORMACIJA APIE VAISTĄ, KURIAME YRA CHEMINIŲ IR (ARBA) BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ

3.1. Forma ir pateikimas

Bendri 3 modulio bruožai yra tokie:

– Turinys
– Duomenys
– *Veiklioji medžiaga*

Bendra informacija
– Nomenklatūra
– Struktūra
– Bendros savybės

Gamyba
– Gamintojas (-ai)
– Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas
– Medžiagų kontrolė
– Svarbiausių etapų ir tarpinių junginių kontrolė
– Proceso validacija ir (arba) įvertinimas
– Gamybos proceso tobulinimas

– Apibūdinimas
– Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas
– Priemaišos

Veikliųjų medžiagų kontrolė
– Specifikacija
– Analizės atlikimo metodikos
– Analizės metodikų validacija

– Gamybos serijos analizė

– Specifikacijos derinimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklių uždarymo sistema

Stabilumas

– Stabilumo santrauka ir išvados

– Poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo

– Duomenys apie stabilumą

– *Gatavas vaistas*

Vaisto aprašymas ir sudėtis

Farmacinė raida

– Vaisto sudėtis

– Veikliosios medžiagos

– Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

– Vaistas

– Formuluotės plėtotė

– Pertekliniai kiekiai

– Fizikinės, cheminės ir biologinės ypatybės

– Gamybos proceso vystymas

– Talpyklių uždarymo sistema

– Mikrobiologinės savybės

– Suderinamumas

Gamyba

– Gamintojas (-ai)

– Gamybos serijos formulė

– Gamybos proceso ir kontrolės aprašymas

– Kritinių gamybos etapų ir tarpinių junginių kontrolė

– Proceso validacija ir (arba) įvertinimas

Pagalbinių vaistą sudariančių dalių kontrolė

– Specifikacijos

– Analizės atlikimo metodikos

– Analizės metodikų validacija

– Specifikacijos derinimas

– Žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinės medžiagos

– Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys

Gatavo vaisto kontrolė

– Specifikacija (-os)

– Analizės atlikimo metodikos

– Analizės metodikų validacija

– Gamybos serijos analizė

– Priemaišų apibūdinimas

– Specifikacijos (-ų) pagrindimas

Informacija apie standartus arba duomenis

Talpyklių uždarymo sistema

Stabilumas

– Stabilumo santrauka ir išvados

– Poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo

– Duomenys apie stabilumą

– *Priedai*

– Infrastruktūra ir įrengimai (biologiniams vaistams)

– Papildomų medžiagų saugumo įvertinimas

– Pagalbinės vaistą sudarančios dalys

– *Papildoma Europos bendrijos informacija*

– Vaisto gamybos proceso validacijos tvarka

– Medicinos įtaisas

– Tinkamumo sertifikatas (-ai)

– Vaistai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojamos žmogiškos ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)

– Bibliografinės nuorodos

3.2. **Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai**

1) Pateikiami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys turi apimti visą aktualią informaciją apie veikliąją medžiagą (-as), taip pat informaciją, susijusią su gatavu vaistu: raida, gamybos procesas, apibūdinimas ir savybės, kokybės kontrolės įgyvendinimas ir reikalavimai, stabilumas, sudėties aprašymas ir gatavo vaisto pateikimas.

2) Pateikiamos dvi pagrindinės informacijos dalys, susijusios su veikliąja medžiaga (-omis) ir su gatavu vaistu.

3) Šiame modulyje pateikiama papildoma išsami informacija apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas, naudotas veikliosios medžiagos (-ų) gamybai, ir apie pagalbines vaistą sudarančias dalis, įtrauktas į gatavo vaisto formuluotę.

4) Reikia smulkiai aprašyti visą darbo tvarką ir būdus, naudojamus veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto gamybai ir kontrolei, kad būtų galima juos pakartoti kompetentingo organo atliekamų kontrolinių tyrimų metu. Visų kontrolinių tyrimų darbo tvarka turi atitikti esamą mokslo pažangos lygį ir būti įteisinta. Reikia pateikti validacijos rezultatus. Jeigu atliekami kontroliniai tyrimai įtraukti į Europos farmakopėją, šis aprašymas pakeičiamas atitinkamomis nuorodomis į monografiją (-as) ir bendruosius skyrius.

5) Europos farmakopėjos monografijos taikomos visoms jose esančios medžiagoms, preparatams ir farmacinėms formoms. Kitoms medžiagoms kiekviena valstybė narė gali reikalauti laikytis valstybinės farmakopėjos.

Tais atvejais, kai medžiaga paruošta pagal Europos farmakopėją arba valstybės narės farmakopėją, taikant metodą, numatant priemaišų, kurios neminimos farmakopėjos monografijoje, galimybę, turi būti pateikiama informacija apie šias priemaišas ir jų maksimalias leistinas vertes bei tinkamą tyrimų metodą joms nustatyti. Tais atvejais, kai Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje esanti specifikacija gali būti nepakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš leidimo prekiauti gavėjo tinkamesnės specifikacijos. Kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Leidimo prekiauti gavėjas pateikia tos farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

Tais atvejais, kai analizės metodikos yra pateikiamos Europos farmakopėjoje, šis aprašymas kiekviename atitinkamame skyriuje pakeičiamas tikslia nuoroda į monografiją (-as) arba bendrąjį skyrių (-us).

6) Tais atvejais, kai pradinės ir žaliavinės vaistinės medžiagos, veiklioji medžiaga (-os) arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) nėra aprašytos nei Europos farmakopėjoje, nei valstybės narės farmakopėjoje, gali būti pripažintas atitikimas trečiosios šalies farmakopėjos monografijai. Tokiais atvejais pareiškėjas pateikia monografijos kopiją kartu su joje esančios analizės atlikimo metodikos validacija ir, jei reikia, verstu tekstu.

7) Kai veiklioji medžiaga ir (arba) žaliavinė ir pradinė vaistinė medžiaga arba pagalbinė vaistą sudaranti dalis (-ys) yra Europos farmakopėjos monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti tinkamumo sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, ir pateikti jį atitinkamame šios dalies skirsnyje. Šie Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo sertifikatai turėtų pakeisti atitinkamus šio modulio atitinkamuose skirsniuose aprašytus duomenis. Gamintojas raštu pateikia pareiškėjui

garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų kokybės direktoratui išdavus tinkamumo sertifikatą.

8) Tiksliai nustatytai veikliajai medžiagai veikliosios medžiagos gamintojas arba pareiškėjas gali paruošti atskirus

i) išsamaus gamybos proceso aprašymo;

ii) kokybės kontrolės gamybos metu ir

iii) proceso validacijos

dokumentus, kuriuos veikliosios medžiagos gamintojas pateikia tiesiai kompetentingai institucijai kaip pagrindinį veikliųjų medžiagų sąrašą.

Šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam gali prireikti prisiimant atsakomybę už vaistą. Gamintojas turi raštu patvirtinti pareiškėjui, kad užtikrins gamybos serijos vientisumą ir neįspėjęs pareiškėjo nekeis gamybos proceso arba vaisto specifikacijų. Kompetentingoms institucijoms pateikiami tokius pakeitimus apibūdinantys dokumentai ir išsami informacija; šie dokumentai ir išsami informacija taip pat pateikiami pareiškėjui, jei jie susiję su ginčytina veikliosios medžiagos sąrašo dalimi.

9) Konkrečios priemonės, susijusios su gyvūnų spongiforminės encefalopatijos užkrato (medžiagos iš atrajojančių gyvūnų) perdavimo prevencija: kiekvienu gamybos proceso etapu pareiškėjas parodo, ar medžiagos atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje. Įrodant, kad vaistas atitinka minėtas Rekomendacijas, pateikiamas jo tinkamumo pagal atitinkamą Europos farmakopėjos monografiją sertifikatas, kurį suteikia Europos vaistų kokybės direktoratas, arba pateikiami tokį tinkamumą įrodantys moksliniai duomenys.

10) Atitinkamuose nurodymuose, bendrose Europos farmakopėjos monografijose ir bendruose skyriuose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie galimo užteršimo virusinės ar nevirusinės kilmės atsitiktinėmis medžiagomis rizikos vertinimą.

11) Smulkiai aprašomi bet kokie specialūs aparatai arba įranga, kuri gali būti naudojama bet kuriame vaisto gamybos ir gamybos kontrolės etape.

12) Kai pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) 2017/745([10]) 1 straipsnio 8 dalies antrą pastraipą arba 1 straipsnio 9 dalies antrą pastraipą gaminys yra reglamentuojamas šia direktyva, į leidimo prekiauti dokumentus įtraukiami medicinos priemonės dalies atitikties to reglamento I priede nustatytiems atitinkamiems bendriesiems saugos ir veiksmingumo reikalavimams įvertinimo rezultatai, jei jie turimi, pateikti gamintojo ES atitikties deklaracijoje arba atitinkamame sertifikate, kurį išdavė notifikuotoji įstaiga, kad ant medicinos priemonės būtų galima pritvirtinti CE ženklą.

Jei į dokumentų rinkinį nėra įtraukti pirmoje pastraipoje nurodyti atitikties vertinimo rezultatai ir kai pagal Reglamentą (ES) 2017/745 notifikuotoji įstaiga turi dalyvauti priemonės (jei naudojama atskirai) atitikties vertinime, institucija reikalauja, kad pareiškėjas pateiktų nuomonę dėl priemonės dalies atitikties to reglamento I priede nustatytiems atitinkamiems bendriesiems saugos ir veiksmingumo reikalavimams, kurią pateikė pagal tą reglamentą dėl atitinkamo priemonės tipo paskirta notifikuotoji įstaiga.

3.2.1. *Veiklioji medžiaga (-os)*

3.2.1.1. Bendra ir papildoma informacija apie

pradines ir žaliavines medžiagas

a) Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos nomenklatūrinį žymėjimą, įskaitant rekomenduojamą tarptautinį bendrinį pavadinimą (TBP), jei reikia, Europos farmakopėjos pavadinimą, cheminį pavadinimą (-us).

Pateikiama struktūrinė formulė, įskaitant santykinę ir absoliučią stereochemiją, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė. Biotechnologiniams vaistams, jei būtina, pateikiama amino rūgščių sekos schema ir santykinė molekulinė masė.

Pateikiamas fizikos ir chemijos ir kitų atitinkamų veikliosios medžiagos ypatybių sąrašas, įskaitant biologinių vaistų biologinį veikimą.

b) Priede minimos pradinės medžiagos yra visos medžiagos, iš kurių pagaminama arba ekstrahuojama veiklioji medžiaga.

Biologinių vaistų pradinės vaistinės medžiagos - tai visos biologinės kilmės medžiagos, pavyzdžiui, mikroorganizmai, augalų arba gyvūnų

[10] 2017 m. balandžio 5 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2017/745 dėl medicinos priemonių, kuriuo iš dalies keičiama Direktyva 2001/83/EB, Reglamentas (EB) Nr. 178/2002 ir Reglamentas (EB) Nr. 1223/2009, ir kuriuo panaikinamos Tarybos direktyvos 90/385/EEB ir 93/42/EEB (OL L 117, 2017 5 5, p. 1).

organai ir audiniai, žmonių ar gyvūnų ląstelės ar skysčiai (įskaitant kraują ir plazmą) ir biotechnologiniu būdu sukurtos ląstelės (ląstelių substratai, nesvarbu, ar rekombinaciniai, ar ne, įskaitant pirmines ląsteles).

Biologinis vaistas - tai vaistas, kurio veiklioji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga - tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kurios apibūdinimas ir kokybės nustatymas siejamas tiek su fizikos, chemijos, biologijos tyrimais, tiek ir su gamybos procesu ir gamybos kontrole. Biologiniais vaistais laikomi šie vaistai: imunologiniai vaistai ir vaistai, išskirti iš žmogaus kraujo ir plazmos 1 straipsnio 4 ir 10 dalyse nustatyta tvarka; vaistai, išvardyti Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 priedo A dalyje; pažangiosios terapijos vaistai, apibrėžti šio priedo IV dalyje.

Visos kitos medžiagos, naudojamos gaminti arba ekstrahuoti veikliąją medžiagą (-as), bet iš kurių tiesiogiai veiklioji medžiaga neišskiriama, pavyzdžiui, reagentai, mitybinė terpė, serumas iš veršiuko embriono, priedai ir chromatografijoje naudojamos buferinės medžiagos, ir t. t. vadinamos žaliavinėmis medžiagomis.

3.2.1.2. Veikliosios medžiagos (-ų) gamybos procesas

a) Veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymas parodo pareiškėjo įsipareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Tam, kad gamybos procesas ir jo kontrolė būtų tiksliai aprašyti, agentūra išspausdina atitinkamas rekomendacijas.

b) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, kokiu proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Pateikiama informacija, parodanti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų numatomą paskirtį.

Išvardijamos žaliavinės medžiagos, aprašoma šių medžiagų kokybė ir kontrolė.

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, įskaitant rangovus, vardas (pavadinimas), adresas ir atsakomybė, be to, kiekviena pasiūlyta gamybos vieta arba patalpos, naudojamos medžiagoms gaminti ir tirti.

c) Toliau nurodyti papildomi reikalavimai taikomi biologiniams vaistams.

Apibūdinama pradinių vaistinių medžiagų kilmė ir istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai.

Atsižvelgdamas į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos pernešimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad veiklioji medžiaga atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Kai naudojami ląstelių bankai, parodoma, kad, ląstelių charakteristikos naudojant jas gamybai ir vėliau išlieka nepakitusios.

Pasėlių medžiagų, ląstelių bankų, serumo arba plazmos fondų ir kitų biologinės kilmės medžiagų pradinės medžiagos, iš kurių gautos išvardytosios medžiagos, turi būti, jei tik įmanoma, ištirtos, ar jose nėra atsitiktinių medžiagų.

Jei potencialių atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos arba inaktyvuojamos, be to, tai turi būti validuojama.

Kai įmanoma, vakcinos gamyba grindžiama pasėlių serijų sistema ir įkurtais ląstelių bankais. Bakterinėms ir virusinėms vakcinoms užkrečiamų medžiagų charakteristikos parodomos tiriant pasėlius. Gyvoms vakcinoms papildomai turi būti parodytas jų susilpnintų charakteristikų stabilumas pasėliuose; jei šio įrodymo nepakanka, susilpnintos charakteristikos parodomos ir gamybos metu.

Apibūdinami iš žmogaus kraujo arba plazmos išskirti vaistai: apibūdinama jų pradinių medžiagų kilmė, paėmimo kriterijai bei procedūros, transportavimas ir laikymas bei pateikiami dokumentai šio priedo III dalyje nustatyta tvarka.

Apibūdinamos gamybos patalpos ir įranga.

d) Reikalaujama pateikti informaciją apie palankius kriterijus ir tyrimus, atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ir kontrolę ir proceso validaciją ir (arba) vertinimo tyrimus.

e) Jei patogeniškų atsitiktinių ligų sukėlėjų atsiradimas neišvengiamas, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai vėliau ją apdirbant atsitiktinės medžiagos garantuotai pašalinamos ir (arba) inaktyvuojamos,

be to, tai turi būti validuota skirsnyje, kuriame kalbama apie saugos nuo virusų įvertinimą.

f) Apibūdinami ir aptariami veikliąją medžiagą kuriant atsiradę esminiai gamybos proceso ir (arba) gamybos vietos pakeitimai.

3.2.1.3. Veikliosios medžiagos (-ų) apibūdinimas

Pateikiami duomenys, apibūdinantys veikliosios medžiagos (-ų) struktūrą ir kitas charakteristikas.

Remiantis fizikos ir chemijos ir (arba) imunochemijos ir (arba) biologiniais metodais, patvirtinama veikliosios medžiagos (-ų) struktūra, taip pat pateikiama informacija apie priemaišas.

3.2.1.4. Veikliosios medžiagos (-ų) kontrolė

Pateikiamos išsamios įprastinės veikliosios medžiagos (-ų) kontrolės nuostatos ir pateisinimas, kodėl pasirinktos būtent šios nuostatos, be to, analizės metodai ir jų validacija.

Pateikiami atskirų vaistų serijų, pagamintų kūrimo etape, kontrolės rezultatai.

3.2.1.5. Pamatiniai standartai arba medžiagos

Smulkiai apibūdinami paruošiamieji darbai ir identifikuojami standartai. Jei tinka, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga.

3.2.1.6. Veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistema

Pateikiamas veikliosios medžiagos talpyklų uždarymo sistemos (-ų) apibūdinimas ir specifikacijos.

3.2.1.7. Veikliosios medžiagos (-ų) stabilumas

a) Sudaroma atliktų tyrimų rūšių, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė.

b) Tinkama forma pateikiami tikslūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotas duomenims gauti, šių metodikų validaciją.

c) Pateikiamas poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo.

3.2.2. *Gatavas vaistas*

3.2.2.1. Gatavo vaisto aprašymas ir

jo sudėtis

Pateikiamas gatavo vaisto aprašymas ir jo sudėtis. Informacija apima farmacinių formų apibūdinimą ir sudėtį, įskaitant visas sudedamąsias gatavo vaisto dalis, jų kiekį mato vienete, toliau išvardytų medžiagų sudedamųjų dalių funkcijas:

– veikliosios medžiagos (-ų),

bet kokios kilmės ir kiekio pagalbinių medžiagų, įskaitant dažiklius, konservantus, adjuvantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, medžiagas, suteikiančias skonį ir kvapą, ir kt.,

vaistų, skirtų nuryti ar kitaip duoti pacientui, apvalkalų (kietos kapsulės, minkštos kapsulės, tiesiosios žarnos kapsulės, dengtos tabletės, plėvele dengtos tabletės ir kt.) sudedamųjų medžiagų,

– ši informacija papildoma bet kokiais duomenimis, susijusiais su talpyklos tipu ir, jei reikia, jos uždarymo būdu, kartu pateikiant duomenis apie įtaisus, kuriuos naudojant vaistas bus vartojamas arba įvedamas ir kurie bus tiekiami kartu su vaistu.

Apibūdinant sudedamąsias vaisto dalis remiamasi įprastinėmis sąvokomis, nepaisant kitų 8 straipsnio 3 dalies c punkto reikalavimų:

– medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, vienos iš valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamoje monografijoje su nuoroda į atitinkamą farmakopėją;

kitoms medžiagoms apibūdinti užrašomas tarptautinis bendrinis pavadinimas (TBP), kurį rekomenduoja Pasaulio sveikatos organizacija arba, jei jo nėra, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio bendrinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;

– dažikliams žymėti naudojamas „E“ ženklas, kuris šioms medžiagoms priskirtas 1977 m. gruodžio 12 d. Tarybos direktyva 78/25/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su dažikliais, kurių gali būti dedama į

vaistus, suderinimo([11]) ir (arba) 1994 m. birželio 30 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 94/36/EB dėl dažų naudojimo maisto produktuose([12]).

Norint pateikti gatavo vaisto veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) kiekybinę sudėtį, reikia, atsižvelgiant į dominančių medikamentų formą, nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba vienai dozei, arba masės ar tūrio vienetui.

Mišinių arba derivatų formą turinčios aktyviosios medžiagos kiekybiškai nustatomos tik pagal jų bendrąją masę ir, jeigu reikia, arba yra svarbu, pagal aktyviųjų vienetų arba molekulių vienetų masę.

Jei turintis veikliosios medžiagos vaistas pirmą kartą bet kurioje valstybėje narėje yra leidimo prekiauti paraiškos objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinė sudėtis išreiškiama molekulės dalelės arba dalelių mase. Visų vėliau valstybėse narėse patvirtintų vaistų kiekybinė sudėtis išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

Jei medžiagos neįmanoma apibūdinti pagal molekules, naudojami biologinį aktyvumą žymintys sutartiniai vienetai. Pasaulio sveikatos organizacijos numatytais atvejais naudojamas tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas. Jei tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.

3.2.2.2. Vaisto kūrimas

Šiame skyriuje pateikiama informacija apie tyrimus, siekiant nustatyti, kad farmacinė forma, formuluotė, gamybos procesas, talpyklės uždarymo sistema, mikrobiologinės savybės ir vartojimo instrukcijos yra tinkami numatomai paskirčiai, apibrėžtai paraiškos leidimui prekiauti dokumentuose.

Šiame skyriuje apibūdinami tyrimai skiriasi nuo įprastinių kontrolės būdų, atliekamų specifikacijoje nustatyta tvarka. Identifikuojami ir apibūdinami kritiniai formuluotės parametrai ir procesų ypatumai, kurie gali būti svarbūs atgaminant serijas, vaisto veiksmingumui ir kokybei. Jei reikia, iš paraiškos leidimui prekiauti dokumentų prie atitinkamų skirsnių pridedami papildomi duomenys: prie 4 dalies skirsnių (neklinikinių tyrimų ataskaitos) ir prie 5 dalies skirsnių (klinikinių tyrimų ataskaitos).

a) Pateikiami dokumentai apie veikliosios medžiagos suderinamumą su pagalbinėmis vaistą sudarančiomis dalimis ir pagrindinės veikliosios

[11] OL L 11, 1978 1 14, p. 18.
[12] OL L 237, 1994 9 10, p. 13.

medžiagos fizikinės ir cheminės charakteristikos, kurios gali turėti įtakos gatavo vaisto veiksmingumui ir suderinamumui su įvairiomis veikliosiomis medžiagomis kombinuotuose produktuose.

b) Pateikiami dokumentai apie pagalbinių vaistą sudarančių dalių parinkimą, visų pirma pagal jų funkcijas ir koncentraciją.

c) Atsižvelgiant į jo įvedimo ir naudojimo būdus, aprašomas gatavo vaisto sukūrimas.

d) Bet kokie pertekliniai kiekiai formuluotėje (-ėse) turi būti pagrįsti.

e) Jei gatavo vaisto veiksmingumo parametrai siejasi su jo fizikinėmis, cheminėmis ir biologinėmis ypatybėmis, tai nurodoma ir patvirtinama dokumentais.

f) Pateikiama informacija apie gamybos proceso parinkimą ir optimizavimą, kartu nurodomi pagrindinių klinikinių partijų gamybos proceso (-ų) ir gatavo vaisto gamybos proceso skirtumai.

g) Pateikiami dokumentai apie talpyklės ir jos uždarymo sistemos tinkamumą gatavam vaistui sandėliuoti, transportuoti ir vartoti. Gali reikėti įvertinti galimą vaisto ir talpyklės sąveiką.

h) Nesterilių ir sterilių vaistų farmacinių formų specifinės mikrobiologinės savybės bei jų dokumentai turi atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus.

i) Pateikiami dokumentai apie gatavo vaisto suderinamumą su skiedikliu (-iais) arba naudojamais dozavimo įtaisais, kad etiketėse būtų galima išdėstyti tinkamą papildomą informaciją.

3.2.2.3. Gatavo vaisto gamybos procesas

a) Pateiktas kartu su paraiška leidimui prekiauti gamybos metodo apibūdinimas, surašytas pagal 8 straipsnio 3 dalies d punktą, parengiamas taip, kad būtų galima susidaryti tikrą vaizdą apie atliekamas operacijas.

Todėl šiuose punktuose turi būti:

– paminėti įvairūs gamybos etapai, įskaitant proceso kontrolę ir atitinkamus priimtinumo kriterijus, kad galima būtų įvertinti, ar šiai farmacinei formai pagaminti naudojami procesai galėtų sukelti neigiamus sudedamųjų dalių pakitimus,

serijinės gamybos atveju – išdėstytos visos smulkmenos apie atsargumo priemones, kurių imtasi norint užtikrinti gatavo vaisto vienarūšiškumą,

– nurodyti eksperimentiniai tyrimai, patvirtinantys gamybos procesą, kai naudojami nestandartiniai gamybos metodai arba kai tai svarbu vaistui,

steriliems vaistams – pateikiama smulki informacija apie naudojamus sterilizavimo procesus ir (arba) antiseptines procedūras,

– tiksli gamybos serijos formulė.

Pateikiamas kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi gamybai bei tyrimams.

b) Pridedama smulki informacija apie vaisto patikrinimo bandymus, kurie gali būti atlikti tarpiniame gamybos proceso etape, ir gamybos proceso pastovumo garantija.

Šie bandymai yra būtini tikrinant vaisto ir jo formulės atitiktį tais atvejais, kai pareiškėjas pasiūlo analitinius gatavo vaisto tyrimo būdus, kurių analizės rezultatai neapima visų veikliųjų medžiagų (arba visų pagalbinių vaistą sudarančių dalių, kurioms taikomi tokie patys reikalavimai kaip ir veikliosioms medžiagoms).

Tai taikoma ir tada, kai gatavo vaisto kokybės kontrolė priklauso nuo proceso metu daromų kontrolės bandymų, ypač jei vaistą iš esmės apibrėžia jo paruošimo būdas.

c) Pateikiamas svarbiausių etapų ir svarbiausių analizės rezultatų, naudotų gamybos procese, apibūdinimas, dokumentacija ir validacijos tyrimų rezultatai.

3.2.2.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė

a) Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia pagalbinių medžiagų gamybai, ir nurodoma, kokio proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Informacijoje turi atsispindėti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Dažikliai visais atvejais turi atitikti Direktyvų 78/25/EEB ir (arba) 94/36/EB reikalavimus. Be to, dažikliai atitinka grynumo kriterijus, nustatytus Direktyva 95/45/EB su paskutiniais pakeitimais.

b) Pateikiama smulki kiekvienos vaistą sudarančios pagalbinės dalies specifikacija ir pagrįstumas. Analizės metodikos aprašomos ir tinkamai validuojamos.

c) Ypatingas dėmesys skiriamas žmogiškos ir gyvūninės kilmės pagalbinėms vaistą sudarančioms dalims.

Atsižvelgiant į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimo prevencija, taikymą, pareiškėjas turi parodyti, kad ir vaiste esančios pagalbinės medžiagos atitinka Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo reikalavimus ir jo atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje.

Įrodyti, kad taikomos priemonės atitinka pirmiau minėtas Rekomendacijas, galima pateikiant tinkamumo sertifikatą atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai apie užkrato spongiforminės encefalopatijos perdavimą, arba pateikiant šį tinkamumą įrodančius mokslinius duomenis.

d) Naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalys.

Pirmą kartą vaisto gamybai arba naujam vartojimo būdui naudojamos pagalbinės vaistą sudarančios dalies (-ių) gamybos, apibūdinimo ir kontrolės duomenys kartu su dalinėmis nuorodomis į pagalbinę apsaugos informaciją tiek neklinikinę, tiek ir klinikinę, pateikiami pagal pirmiau aprašytą veikliosios medžiagos formą.

Pateikiamas dokumentas sudarytas iš tikslios cheminės, farmacinės ir biologinės informacijos. Ši informacija tvarkoma tokiu pat būdu, kaip 3 modulio skyrius, skirtas veikliajai medžiagai (-oms).

Informacija apie naują pagalbinę vaistą surančią dalį (-is) gali būti pateikta atskiru ankstesnėse pastraipose apibūdintos formos dokumentu. Tais atvejais, kai pareiškėjas ir pagalbinės vaistą sudarančios dalies gamintojas yra skirtingi, minėtasis atskiras dokumentas pateikiamas pareiškėjui, kuris turi jį pateikti kompetentingai institucijai.

Dokumentų 4 modulyje pateikiama papildoma informacija apie naujos pagalbinės vaistą sudarančios dalies toksiškumo tyrimus.

Klinikiniai tyrimai numatomi 5 modulyje.

3.2.2.5. Gatavo vaisto kontrolė

Gatavo vaisto kontrolei naudojama vaistų partija kaip vientisas vienetas, kuris sujungia visus farmacinės formos vaistus, pagamintus iš to paties pradinio medžiagos kiekio ir perėjusius tas pačias gamybos proceso ir (arba) sterilizacijos operacijas, arba, jeigu tai serijinė gamyba, visi vaistai, pagaminti per tą patį nustatytą laikotarpį.

Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija ± 5 %, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pateisinama.

Pateikiama išsami informacija apie specifikacijas (išleidimą ir saugojimo laiką), pasirinkimo pagrįstumą, analizės ir validacijos metodus.

3.2.2.6. Taikomi standartai arba naudojamos medžiagos

Naudojami paruošiamieji darbai ir standartai identifikuojami ir smulkiai apibūdinami, jei nebuvo pateikti skirsniuose, skirtuose veikliajai medžiagai.

3.2.2.7. Gatavo vaisto talpyklė ir uždarymo sistema

Apibūdinama talpyklė ir jos uždarymo sistema (-os), įskaitant pirminės pakuotės kiekvienos medžiagos identifikaciją ir jų specifikacijas. Specifikacijos apima apibūdinimą ir identifikaciją. Jei reikia, įtraukiami ne farmakopėjos metodai (tik validuoti).

Pateikiamas trumpas nefunkcionalių pakuotės išorės medžiagų apibūdinimas. Pateikiama papildoma informacija apie funkcionalias pakuotės išorės medžiagas.

3.2.2.8. Gatavo vaisto stabilumas

a) sudaroma atliktų tyrimų, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų suvestinė;

b) tinkama forma pateikiami išsamūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotas duomenims gauti, ir šių

metodikų validaciją; vakcinų atveju, jei reikia, pateikiama informacija apie kumuliatyvinį stabilumą;

c) pateikiamas poregistracinis stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo.

4. 4 MODULIS. NEKLINIKINĖS ATASKAITOS

4.1. **Forma ir pateikimas**

Bendri 4 dalies bruožai yra tokie:

– Turinys

– Tyrimų ataskaitos

– Farmakologija

– Pagrindinė farmakologinė dinamika

– Šalutinė farmakologinė dinamika

– Saugumo farmakologija

– Farmakologinės dinamikos sąveikos

– *Farmakologinė kinetika*

– Analizės metodai ir validacijos protokolai

– Absorbcija

– Pasiskirstymas

– Metabolizmas

– Šalinimas

– Farmakologinės kinetikos sąveikos (neklinikinės)

– Kiti farmakologinės kinetikos tyrimai

–*Toksikologija*

– Vienkartinės dozės toksiškumas

– Daugkartinės dozės toksiškumas

– Genotoksiškumas

– *In vitro*

– *In vivo* (įskaitant pagalbinį toksikologinės kinetikos įvertinimą)

– Kancerogeniškumas

– Ilgalaikiai tyrimai

– Trumpalaikiai arba vidutinės trukmės tyrimai

– Kiti tyrimai

– Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

– Vaisingumas ir ankstyvasis embriono vystymasis

– Embriono-vaisiaus vystymasis

– Priešgimdyminis ir pogimdyminis vystymasis

– Tyrimai, kurių metu nustatomos dozės ir (arba) atliekami tolesni tyrimai su jaunikliais (nesubrendę gyvūnai)

– Lokalinis toleravimas

– *Kiti toksiškumo tyrimai*

– Antigeniškumas

– Imunotoksiškumas

– Mechaniniai tyrimai

– Priklausomybė

– Metabolitai

– Priemaišos

– Kita

– Bibliografinės nuorodos

4.2. **Turinys: pagrindiniai principai ir reikalavimai**

Ypatingą dėmesį reikia kreipti į šiuos atrinktus punktus.

1) Farmakologijos ir toksikologijos bandymai turi parodyti:

a) galimą vaisto toksiškumą ir bet kokį kitokį pavojingą arba nepageidaujamą toksišką poveikį, kuris gali atsirasti tam tikromis sąlygomis, kai vaistą vartoja žmonės; toks poveikis turi būti įvertintas atsižvelgiant į su juo susijusią patologinę būklę;

b) žmonėms skirto vaisto farmakologines ypatybes – tiek kiekybės, tiek kokybės. Visi rezultatai turi būti patikimi ir plačiai pritaikomi. Norint sukurti eksperimentų ir jų rezultatų įvertinimo metodus, gali būti, jei reikia, naudojamos matematikos ir statistikos procedūros.

Be to, svarbu suteikti informaciją klinikoms apie terapines ir toksikologines vaisto ypatybes.

2) Šio modulio reikalavimai tokiems biologiniams vaistams kaip imunologiniai ir vaistams, išskirtiems iš žmonių kraujo arba plazmos, turėtų būti pritaikyti kiekvienam vaistui atskirai; todėl pareiškėjas pagrindžia atliktą tyrimų programą.

Sudarant tyrimų programą:

visi tyrimai, reikalaujantys vaistą skirti pakartotinai, atliekami atkreipiant dėmesį į galimą antikūnų indukciją ir jų interferenciją;

atsižvelgiama į reprodukcinės funkcijos, embriono-vaisiaus ir perinatalinio toksiškumo, mutageninio potencialo ir kancerogeninio potencialo tyrimą. Tais atvejais, kai inkriminuojamos kitos nei veikliosios medžiagos (-ų) sudedamosios dalys, jų pašalinimo validacija gali papildyti tyrimą.

3) Ištiriama pirmą kartą farmacijoje naudojamų pagalbinių vaistą sudarančių dalių toksikologija ir farmakologinė kinetika.

4) Atsižvelgiama į susiskaidymo produktų toksikologiją, jei juos sandėliuojant galimas žymus vaisto susiskaidymas.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakologiniai tyrimai vyksta dviem skirtingomis kryptimis.

Pirma, tinkamai ištiriami ir apibūdinami veiksmai, susiję su siūlomu terapiniu naudojimu. Jei įmanoma, atliekama pripažinta ir validuota tiek *in vivo,* tiek *in vitro* analizė. Nauji eksperimentiniai metodai turi būti apibūdinti taip smulkiai, kad būtų įmanoma juos naudoti pakartotinai. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės-veiksmingumo kreives, laiko-veiksmingumo kreives ir t. t. Jei įmanoma, palyginami panašaus terapinio veikimo medžiagos arba medžiagų duomenys.

Antra, pareiškėjas ištiria medžiagos galimą nepageidautiną farmakologinės dinamikos poveikį fiziologinėms funkcijoms. Šie tyrimai atliekami esant tokiam terapiniam poveikiui, kokio tikimasi, ar didesniam. Jei eksperimentiniai metodai nėra įprasti, juos reikia apibūdinti taip smulkiai, kad būtų galima juos ir vėl panaudoti, o tyrėjas turi nustatyti jų pagrįstumą. Ištiriami bet kokie įtartini reakcijų pokyčiai pakartotinai įvedus medžiagos.

Vaisto farmakologinės dinamikos sąveikai tirti atliekami veikliosios medžiagos derinių tyrimai gali būti paskatinti farmakologinių prielaidų arba terapinio poveikio indikacijų. Pirmuoju atveju farmakologinės dinamikos tyrimas parodo tas sąveikas, kurios derinius galėtų padaryti svarbius gydymui. Antruoju atveju, jei atliekant terapinius eksperimentus siekiama mokslinio derinių patvirtinimo, tyrimu nustatoma, ar laukiamą derinio poveikį galima parodyti su gyvūnais, be to, ištiriama bent bet kokio šalutinio poveikio svarba.

4.2.2. *Farmakologinė kinetika*

Farmakologinė kinetika - tai veikliosios medžiagos ir jos metabolitų likimo organizme tyrimas, aprėpiantis šių medžiagų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą (biotransformaciją) ir šalinimą.

Šios skirtingos fazės gali būti tiriamos daugiausia fizikos, chemijos arba, jei įmanoma, biologijos metodais, be to, stebimas faktinis pačios medžiagos farmakologinės dinamikos aktyvumas.

Informacija apie pasiskirstymą ir šalinimą gali būti reikalinga visais atvejais, kai tokie duomenys būtini siekiant nustatyti chemoterapinių medžiagų (antibiotikai ir kt.), ir medžiagų, kurių vartojimas priklauso ne nuo farmakologinio dinaminio poveikio (pvz., įvairios medžiagos, skirtos diagnostikai ir kt.), dozę žmonėms.

Taip pat gali būti atliekami *in vitro* tyrimai, leidžiantys nustatyti žmogiškos kilmės medžiagų naudojimo privalumus, palyginti su gyvūninės kilmės medžiagomis (t. y. baltymų surišimas, metabolizmas, vaisto sąveika su vaistu).

Būtini visų farmakologiškai veiklių medžiagų farmakologinės kinetikos tyrimai. Žinomų medžiagų, kurios buvo ištirtos pagal šios direktyvos nuostatas, naujiems deriniams farmakologinės kinetikos tyrimai gali būti nebūtini, jei tai matyti iš toksiškumo bandymų ir terapinių eksperimentų.

Farmakologinės kinetikos programa sukuriama taip, kad būtų galima palyginti ir ištirti tiek gyvūnus, tiek žmones.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Vienos dozės toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas – tai kiekybinis ir kokybinis tyrimas toksinių reakcijų, kurios gali atsirasti vieną kartą įvedus veikliąją medžiagą arba medžiagas, esančias vaiste, tokiomis pačiomis proporcijomis ir turinčiomis tas pačias fizikines bei chemines savybes, kurias jos turi ir tikrajame vaiste.

Vienkartinės dozės toksiškumo bandymas turi būti atliekamas pagal atitinkamus agentūros išleistus nurodymus.

b) Pakartotinės dozės toksiškumas

Pakartotinės dozės toksiškumo bandymai daromi tam, kad būtų atskleisti bet kokie fiziologiniai ir (arba) anatominiai patologiniai pakitimai, sukelti

pakartotinai įvedus tiriamą veikliąją medžiagą arba veikliųjų medžiagų derinį, be to, kad būtų galima nustatyti, kokia šių pakitimų ir dozės priklausomybė.

Pageidautina, kad būtų atliekami du bandymai: vienas trumpalaikis, trunkantis dvi – keturias savaites, kitas – ilgalaikis. Šio trukmė priklauso nuo klinikinio naudojimo sąlygų. Jo tikslas yra apibūdinti galimą neigiamą poveikį, kuriam turėtų būti skirtas dėmesys atliekant klinikinius tyrimus. Bandymo trukmė apibrėžta atitinkamuose agentūros išleistuose reikalavimuose.

c) Genotoksiškumas

Mutageninio ir klastogeninio potencialo tyrimų tikslas yra atskleisti individų arba ląstelių genetinius pakitimus, kuriuos gali sukelti medžiaga. Mutageninės medžiagos gali būti pavojingos sveikatai, kadangi mutageno poveikis didina embriono mutacijų riziką, sukelia paveldimus sutrikimus ir didina somatinių mutacijų, įskaitant ir tas, dėl kurių išsivysto vėžys, riziką. Šie tyrimai privalomi visoms naujoms medžiagoms.

d) Kancerogeniškumas

Tyrimai kancerogeniškumui nustatyti paprastai reikalaujami:

1. Kai vaisto klinikinis vartojimas tęsiasi visą paciento gyvenimą tiek vartojant jį nuolat, tiek ir pakartotinai su pertrūkiais.

2. Rekomenduojami kai kuriems vaistams, jei kyla abejonių dėl jų kancerogeninio potencialo, pvz., atsižvelgiant į tos pačios grupės arba panašios struktūros vaisto tyrimų rezultatus arba remiantis įrodymais, gautais iš pakartotos dozės toksiškumo tyrimų.

3. Aiškiai genotoksiškų junginių tyrimai nėra būtini, nes daroma prielaida, kad tai yra bendri visoms rūšims kancerogenai, žalingi žmonėms. Jei tokį vaistą ketinama žmogui skirti nuolat, būtini nuolatiniai tyrimai, kurie leistų anksti aptikti tumorogeninį poveikį.

e) Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi

Atliekami atitinkami tyrimai, kuriais bandoma nustatyti galimą neigiamą poveikį patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai, kartu tiriant žalingą poveikį palikuonims.

Šie tyrimai apima poveikio suaugusių patinų arba patelių reprodukcinei funkcijai tyrimus, toksinio ir teratogeninio poveikio tyrimus visose vystymosi stadijose nuo apvaisinimo iki lytinės brandos, be to, nematomą poveikį, kai tiriamas vaistas buvo skiriamas nėščiai moteriai.

Šie bandymai gali būti nebūtini, jei tai atitinkamai pagrįsta.

Atsižvelgiant į nurodytą vaisto vartojimą gali prireikti papildomų skiriamo vaisto įtakos jauniklių vystymuisi tyrimų.

Embriono-vaisiaus toksiškumo tyrimai atliekami su dviem žinduolių rūšimis, viena iš kurių - ne graužikai. Perinataliniai ir pogimdyminiai tyrimai atliekami bent su viena rūšimi. Jei žinoma, kad vaisto metabolizmas tam tikroje rūšyje yra panašus į jo metabolizmą žmoguje, pageidautina, kad ši rūšis būtų įtraukta į tyrimą. Taip pat pageidautina, kad viena iš rūšių sutaptų su naudota pakartotos dozės toksiškumo tyrimuose.

Kuriant tyrimų metmenis atsižvelgiama į mokslo žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

f) Lokalinis toleravimas

Lokalinio toleravimo tyrimų tikslas yra išsiaiškinti, ar vaistus (tiek veikliosios medžiagos, tiek pagalbinės vaistą sudarančios medžiagos) toleruoja kūno dalys, kurios gali susiliesti su vaistu jį įvedant klinikinio vartojimo metu. Tyrimo tikslas yra bet kokį vaisto mechaninį arba grynai fizikinį ir cheminį poveikį atskirti nuo toksikologinio arba farmakologinės dinamikos poveikių.

Lokalinio toleravimo tyrimai atliekami su žmonėms sukurtais preparatais, naudojant rišamąją medžiagą ir (arba) pagalbines vaistą sudarančias dalis kontrolinės grupės (-ių) gydymui. Jei reikia, įtraukiama teigiamo poveikio kontrolinė (etaloninė) medžiaga.

Lokalinio toleravimo tyrimų planavimas (pasirinktos rūšys, trukmė, dažnumas ir įvedimo būdas, dozės) priklausys nuo norimų tirti klausimų ir klinikiniam vartojimui siūlomų įvedimo būdų. Jei reikia, atliekami vietinių pažeidimų grįžtamumo tyrimai.

Gyvūnų tyrimai gali būti pakeisti validuotais *in vitro* bandymais su sąlyga, kad bandymų rezultatai, atsižvelgiant į saugumo reikalavimus, yra tiek pat kokybiški ir naudingi.

Jautrinantis odai skirtų cheminių preparatų (pvz., odos, rektalinis, vaginalinis) poveikis įvertinamas laikantis bent jau vienos dabar galimų bandymų sistemos (jūrų kiaulytės tyrimų rezultatai arba vietinio limfmazgio tyrimų rezultatai).

5. 5 MODULIS. KLINIKINIŲ TYRIMŲ ATASKAITOS

5.1. Forma ir pateikimas

Bendri 5 dalies bruožai yra tokie:

– Klinikinių tyrimų ataskaitų turinys

– Visų klinikinių tyrimų lentelė

– Klinikinių tyrimų ataskaitos

–Biofarmakologinių tyrimų ataskaitos

–Biologinio tinkamumo tyrimų ataskaitos

– Lyginamosios biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties tyrimų ataskaitos

In vitro ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaita

– Bioanalitinių ir analitinių tyrimo metodų ataskaitos

Tyrimų, susijusių su farmakologinės kinetikos naudojimu žmogiškos kilmės biomedžiagoms, ataskaitos

– Plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos

– Kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos

– Kitų žmogiškos kilmės biomedžiagų tyrimų ataskaitos

– Žmonių farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos

– Sveiko žmogaus farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos

– Ligonio farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų ataskaitos

– Būdingų farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos

– Neesminių farmakologinės kinetikos faktorių tyrimų ataskaitos

– Gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos

– Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimų ataskaitos

– Sveiko žmogaus farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos

– Ligonio farmakologinės dinamikos ir farmakologinės kinetikos (farmakologinės dinamikos) tyrimų ataskaitos

– *Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos*

– Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

– Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

– Daugiau nei vieno tyrimo metu surinktų duomenų analizės ataskaitos, įskaitant bet kokią formaliai įtrauktą analizę, meta analizę ir jungiamąją analizę

– Kitų tyrimų ataskaitos

– *Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos*

– Bibliografinės nuorodos

5.2. **Turinys: bendrieji principai ir reikalavimai**

Ypač reikia atkreipti dėmesį į šiuos atrinktus punktus.

Pagal 8 straipsnio 3 dalies i punktą bei 10 straipsnio 1 dalį pateikiama išsami klinikinė informacija turi suformuoti tinkamai pagrįstą ir moksliškai patvirtintą nuomonę, ar vaistas atitinka pagrindinius kriterijus, kad būtų galima išduoti leidimą prekiauti. Todėl reikalaujama, kad būtų pranešta apie visus klinikinius bandymus, tiek palankius, tiek nepalankius vaistui.

b) Klinikiniai bandymai turi visuomet vykti po atitinkamų su gyvūnais atliekamų farmakologinių ir toksikologinių bandymų šio priedo 4 modulyje nustatyta tvarka. Tyrėjas turi būti susipažinęs su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų išvadomis, todėl pareiškėjas turi pateikti jam bent jau tyrėjo brošiūrą, kurioje turėtų būti visa iš anksčiau žinoma informacija apie pradedamus daryti bandymus, įskaitant cheminius, farmakologinius ir biologinius duomenis, be to, bandymų su gyvūnais toksikologinius, farmakologinės kinetikos bei farmakologinės dinamikos duomenis ir ankstesnių klinikinių bandymų, kurių atitinkami duomenys pagrįstų siūlomų bandymų pobūdį, mastą ir trukmę, rezultatus; pareikalavus pateikiamos pilnos farmakologijos ir toksikologijos ataskaitos. Prieš pradedant tyrimus su žmogiškos arba gyvūninės kilmės medžiagomis pasitelkiamos visos turimos priemonės, kad būtų apsisaugota nuo infekcijų sukėlėjų pernešimo.

Leidimo prekiauti gavėjai turi paruošti kitokių nei žmogaus ligos istorija būtinų klinikinių bandymų dokumentus (įskaitant susirgimų ataskaitų formas), kuriuos duomenų savininkai turi saugoti:

– bent jau 15 metų užbaigus arba nutraukus bandymus,

– arba bent dvejus metus po paskutinio Europos bendrijos leidimo prekiauti išdavimo ir kai Europos bendrijoje nėra laukiančių sprendimo arba svarstomų paraiškų leidimui gauti,

– arba bent jau dvejus metus formaliai nutraukus klinikinį tiriamojo vaisto kūrimą.

Laikantis galiojančių įstatymų, žmogaus ligos istorija turėtų būti išsaugota maksimalų laiką, nustatytą ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms.

Dokumentai gali būti saugomi ilgesnį laikotarpį, jei tai nurodo galiojantys priežiūros reikalavimai arba sutartis su rėmėju. Rėmėjas privalo pranešti ligoninėms, valstybinėms arba privačioms gydymo įstaigoms, nuo kada šių dokumentų saugoti nebereikia.

Rėmėjas arba kiti duomenų savininkai saugo visą su tyrimais susijusią dokumentaciją, kol vaistas yra leidžiamas naudoti. Į šią dokumentaciją įeina: bandymų protokolas, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą, kontrolinį vaistą ir (arba) naudojamą placebo, standartinę veiklos procedūrą; visas raštu pateiktos nuomones apie protokolą ir procedūras; tyrėjo brošiūrą; ataskaitos formos apie kiekvieną bandomąjį subjektą, galutinė ataskaita ir, jei yra, audito sertifikatas (-ai). Kai vaistas netenka patvirtinimo, rėmėjas arba vėlesnis savininkas saugo galutinę ataskaitą dar penkerius metus.

Bandymams, atliekamiems Europos bendrijoje, leidimo prekiauti gavėjas pasirūpina visomis papildomomis su dokumentacijos archyvavimu susijusiomis priemonėmis, laikydamasis Direktyvos 2001/20/EB ir kruopščiai vykdydamas reikalavimus.

Dokumentais pažymimas bet koks duomenų savininko pasikeitimas.

Atitinkamų institucijų reikalavimu pateikiami visi duomenys ir dokumentai.

d) Išsami informacija apie kiekvieną klinikinį bandymą turi būti pakankamai smulki, kad būtų galima susidaryti objektyvią nuomonę:

bandymų protokolas, kuriame išdėstytas jų pagrindinis tikslas ir statistinis planas bei metodika, sąlygos, kuriomis bandymai bus atliekami, be to, smulki informacija apie tiriamąjį vaistą,

– jei yra, audito sertifikatas (-ai),

tyrėjų sąrašas, kuriame kiekvienas tyrėjas nurodo savo vardą ir pavardę, adresą, einamas pareigas, kvalifikaciją ir klinikines pareigas, šalį, kurioje bandymai buvo atliekami, ir sutvarkytą informaciją atskirai apie kiekvieną pacientą, įskaitant ataskaitų apie kiekvieną tiriamąjį formas,

tyrėjo, o daugiaplanių bandymų atveju – visų tyrėjų arba tyrėjo koordinatoriaus (vadovo) pasirašytą galutinę ataskaitą.

e) Kompetentingoms institucijoms pateikiama išsami klinikinė informacija, susijusi su pirma išvardytais klausimais. Pareiškėjas gali neįtraukti dalies šios informacijos pagal sutartį su kompetentingomis institucijomis. Pareikalavus pateikiami visi dokumentai.

Savo išvadomis apie eksperimentinius duomenis tyrėjas išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą naudojant jį normaliomis sąlygomis, jo leistiną nuokrypį, efektyvumą ir pateikia bet kokią kitą naudingą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimą ir vidutinę gydymo trukmę, be to, apie bet kokias atsargumo priemones, kurių reikėtų imtis gydymo metu, ir klinikinius perdozavimo simptomus.

Daugiaplanių tyrimų rezultatų ataskaitoje pateikdamas savo išvadas tyrėjas vadovas visų centrų vardu išreiškia nuomonę apie vaisto saugumą.

f) Apibendrinami kiekvieno bandymo klinikiniai stebėjimai pažymint:

1) gydytų žmonių skaičių ir lytį;

2) tiriamų pacientų grupių parinkimą ir pasiskirstymą pagal amžių ir palyginamuosius bandymus;

3) iš bandymų pirma laiko pašalintų pacientų skaičių ir tokio pašalinimo priežastis;

4) jeigu atliekami kontroliuojami bandymai laikantis pirma išvardytų sąlygų, – ar kontrolinė grupė:

– negavo gydymo kurso,

– gavo placebo,

– gavo kitą žinomo veikimo vaistą,

– gavo kitokį, nei terapija vaistu, gydymo kursą;

5) pastebėtų neigiamų reakcijų dažnumą;

6) informaciją apie galimus padidintos rizikos pacientus, t. y. senyvus žmones, vaikus, nėščias moteris arba moteris, kurioms tuo metu yra mėnesinės, arba tuos, kurių psichologinė ar patologinė būklė reikalauja specialaus įvertinimo;

7) efektyvumo parametrus arba įvertinimo kriterijus ir rezultatus, gautus pagal šiuos parametrus;

8) statistinius rezultatų įvertinimus, kai to reikalauja bandymų planas ir kintamieji tyrimų faktoriai;

g) Be to, tyrėjas visuomet pateikia savo stebėjimų rezultatus apie:

1) bet kokius pacientų pripratimo, liguisto potraukio arba sunkaus atpratimo nuo vaisto požymius;

2) bet kokią pastebėtą sąveiką su kitais tuo pat metu skirtais vaistais;

3) kriterijus, apibrėžiančius kai kurių pacientų pašalinimą iš bandymų;

4) mirties atvejus bandymų metu arba vėlesniu laikotarpiu.

h) Išsami informacija apie naujus vaistų derinius turi sutapti su reikalaujama informacija apie naujus vaistus, įskaitant duomenis apie derinių saugumą ir veiksmingumą.

i) Turi būti paaiškinta, kodėl duomenys visiškai arba iš dalies nepateikti. Jei atliekant bandymus gaunami nelaukti rezultatai, turi būti atlikti ir įvertinti papildomi toksikologiniai ir farmakologiniai bandymai.

j) Jei vaistas numatomas skirti ilgą laiko tarpą, pateikiama išsami informacija apie bet kokius farmakologinio poveikio pasikeitimus, atsiradusius pakartotinai jo įvedus, be to, apie dozės ilgalaikiam vartojimui nustatymą.

5.2.1. *Biofarmakologinių tyrimų ataskaitos*

Pateikiamos biotinkamumo tyrimų ataskaitos, lyginamojo biotinkamumo, biologinės atitikties tyrimų ataskaitos, *in vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų ataskaitos bei bioanalitiniai ir analitiniai metodai.

Be to, kai būtina, atliekamas biotinkamumo įvertinimas, kad būtų galima parodyti vaisto biologinę atitiktį, kaip apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkte.

5.2.2. *Tyrimų, susijusių su farmakologine kinetika, kuriuose naudojamos žmogiškos kilmės biologinės medžiagos, ataskaitos*

Šiame priede žmogiškos kilmės biologinėmis medžiagomis laikomi bet kokie baltymai, ląstelės, audiniai ir kitos panašios žmogiškos kilmės medžiagos, kurios naudojamos *in vitro* arba *ex vivo* vaisto farmakologinės kinetikos savybėms įvertinti.

Tam pateikiamos plazmos baltymo surišimo tyrimų ataskaitos, kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų ataskaitos, be to, kitų žmogiškos kilmės biologinių medžiagų tyrimų ataskaitos.

5.2.3. *Žmonių farmakokinetikos tyrimų ataskaitos*

a) Apibūdinamos tokios farmakologinės kinetikos charakteristikos:

– absorbcija (greitis ir laipsnis),

– pasiskirstymas,

– metabolizmas,

– šalinimas.

Apibūdinamos kliniškai svarbios savybės, įskaitant dozių režimui nustatyti naudojamus kinetikos duomenis, pirmiausia pacientams, priklausantiems rizikos grupei, taip pat žmonių ir gyvūnų rūšių, naudotų atliekant ikiklinikinius tyrimus, duomenų skirtumai.

Be tipinių daugelio mėginių farmakologinės kinetikos tyrimų, gyventojų farmakologinės kinetikos analizė, paremta išsklaidytu mėginių ėmimu tyrimų metu, taip pat gali būti panaudota sprendžiant klausimus apie tai, kaip esminiai ir neesminiai veiksniai prisideda prie dozės ir farmakologinės kinetikos

tarpusavio ryšių kintamumo. Pateikiamos sveikų žmonių ir ligonių farmakologinės kinetikos ir pradinės tolerancijos tyrimų, farmakologinės kinetikos tyrimų, kuriais siekiama įvertinti esminių ir neesminių veiksnių poveikį ir gyventojų farmakologinės kinetikos tyrimų ataskaitos.

b) Jei paprastai vaistas įvedamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie tokius bendro įvedimo bandymus, atliktus norint parodyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.4. *Žmonių farmakologinės dinamikos tyrimų ataskaitos*

a) Farmakologinės dinamikos poveikio ir veiksmingumo koreliacija apibūdinama nurodant:

– dozės ir reakcijos santykį ir trukmę,

– dozavimo ir įvedimo sąlygų pagrindimą,

– jei įmanoma, poveikio būdą.

Apibūdinamas farmakologinės dinamikos poveikis, nesusijęs su vaisto veiksmingumu.

Farmakologinės dinamikos poveikio žmonėms pateikimas savaime nėra pakankamas išvadų apie bet kokį galimą terapinį poveikį įrodymas.

b) Jei paprastai vaistas įvedamas kartu su kitais, pateikiama išsami informacija apie tokius bendro įvedimo bandymus, atliktus norint parodyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Ištiriama farmakologinės kinetikos sąveika tarp veikliosios medžiagos ir kitų vaistų arba medžiagų.

5.2.5. *Efektyvumo ir saugumo tyrimų ataskaitos*

5.2.5.1. Tam tikros indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos

Apskritai klinikiniai tyrimai atliekami kaip kontroliuojami klinikiniai tyrimai, jei galima, randomizuojami, palyginti su placebo ir su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu; bet kuris kitas planas turi būti patvirtintas. Kiekvienu atveju kontrolinių grupių gydymas skirsis ir priklausys nuo etinių principų ir gydymo srities; todėl kai kuriais atvejais būtų tikslingiau lyginti naujo vaisto veiksmingumą su žinomu įrodytos terapinės vertės vaistu nei su placebo medžiagos poveikiu.

1) Jei įmanoma, ir ypač tyrimuose, kuriuos atliekant vaisto veiksmingumo neįmanoma objektyviai išmatuoti, stengiamasi išvengti šališkumo, pasitelkus randomizacijos ir dvigubo kodavimo metodus.

2) Tyrimų protokole turi būti nuodugniai apibūdinami taikytini statistiniai metodai, nurodytas pacientų skaičius ir paaiškintas jų įtraukimo pagrindas (įskaitant tyrimų reikšmės apskaičiavimą), naudotinos svarbos lygis ir statistinio vieneto apibūdinimas. Dokumentais pagrindžiamos priemonės šališkumui išvengti ypač taikant randomizacijos metodus. Didelis žmonių, dalyvaujančių tyrime skaičius, neturi būti laikomas tinkamai kontroliuojamo tyrimo pakaitu.

Duomenys apie saugumą persvarstomi atsižvelgiant į Komisijos išleistus reikalavimus, visų pirma atkreipiant dėmesį į atvejus, kai keičiama dozė arba reikia lygiagretaus gydymo kitais vaistais, kai galimos pavojingos neigiamos pasekmės ar pacientai pašalinami iš tyrimų arba miršta. Bet kokie didesnės rizikos pacientai ar pacientų grupė yra identifikuojami, o ypatingas dėmesys skiriamas potencialiai pažeidžiamiems pacientams, kurių gali dalyvauti nedaug, pvz., vaikams, nėščioms moterims, silpniems senyviems žmonėms, pastebimų metabolizmo arba šalinimo anomalijų turintiems žmonėms ir t. t. Pateikiamos galimų vaisto vartojimo būdų saugumo įvertinimo išvados.

5.2.5.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų ataskaitos apie analizės duomenis, gautus daugiau nei iš vieno tyrimo, ir kitų klinikinių tyrimų ataskaitos

Pateikiamos šios ataskaitos.

5.2.6. *Prekybos metu sukauptos patirties ataskaitos*

Jei vaistas jau patvirtintas trečiosiose šalyse, pateikiama informacija, kai įmanoma, susiejant ją su vartojimo dažnumu, apie neigiamas reakcijas, susijusias su vaistu, ir vaistus, į kurių sudėtį įeina ta pati veiklioji medžiaga (-os).

5.2.7. *Susirgimų ataskaitų formos ir pacientų sąrašai*

Laikantis agentūros išleistuose atitinkamuose reikalavimuose nustatytos tvarkos, susirgimų ataskaitų formų ir pacientų sąrašų duomenys paruošiami ir pateikiami ta pačia tvarka, kaip klinikinių tyrimų ataskaitos, ir įtraukiami į tyrimų medžiagą.

II DALIS

KONKRETŪS LEIDIMO PREKIAUTI DOKUMENTAI IR REIKALAVIMAI

Dėl ypatingų kai kurių vaistų savybių visi reikalavimai, nustatyti šio priedo I dalyje, paraiškos leidimui prekiauti dokumentams turi būti atitinkamai pritaikyti. Atsižvelgdamas į konkrečias sąlygas pareiškėjas pateikia tinkamai pritaikytus dokumentus.

1. PRIPAŽINTAS MEDICININIS VARTOJIMAS

Vaistams, kurių veikliosios medžiagos(-ų) medicininis vartojimas yra pripažintas, kaip tai apibrėžta 10 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje, ir pripažintas jų veiksmingumas bei pakankamas saugumas, taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.

Pareiškėjas pateikia 1, 2 ir 3 modulius, kaip nurodyta šio priedo I dalyje.

4 ir 5 moduliuose pateikiama išsami mokslinė bibliografija, apibūdinanti neklinikines ir klinikines charakteristikas.

Toliau išvardytos konkrečios taisyklės leidžia parodyti pripažintą medicininį vartojimą:

a) Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti norint nustatyti vaisto sudedamųjų dalių pripažintą medicininį vartojimą, yra tokie:

– laikotarpio, kurio metu medžiaga buvo vartojama, trukmė,

– kiekybiniai medžiagos vartojimo aspektai,

– mokslinio susidomėjimo medžiagos panaudojimu lygis (atspindimas paskelbtoje mokslinėje literatūroje) ir

– mokslinių vertinimų darna.

Todėl įvairių medžiagų pripažintam medicininiam vartojimui nustatyti gali reikėti skirtingos trukmės laikotarpių. Tačiau bet kuriuo atveju laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies pripažintam medicininiam vartojimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei dešimt metų nuo pirmo sistemingo ir dokumentais patvirtinto medžiagos, kaip vaisto, vartojimo Bendrijoje pradžios.

b) Pareiškėjo pateikta dokumentacija turi apimti visus saugumo ir (arba) veiksmingumo įvertinimo klausimus, įskaitant atitinkamos literatūros apžvalgą, be to, atsižvelgti į tyrimus prieš pateikimą rinkai ir po pateikimo rinkai ir paskelbtą mokslinę literatūrą apie epidemiologinius, o ypač - palyginamuosius epidemiologinius, tyrimus. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. Atsižvelgiant į pripažinto medicininio vartojimo reikalavimus, ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo rinkai tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su tyrimais ir bandymais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei paraiškoje pakankamai gerai paaiškinami ir pagrindžiami naudotos informacijos šaltiniai.

c) Ypatingas dėmesys turi būti kreipiamas į bet kokią trūkstamą informaciją, taigi privalu pagrįsti, kodėl, net ir nesant kai kurių tyrimų, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.

d) Neklinikinės ir (arba) klinikinės apžvalgos turi paaiškinti bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo parduoti vaisto, svarbą. Turi būti įvertinta, ar tirtasis vaistas laikytinas panašiu į vaistą, kurio, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška leidimui prekiauti.

e) Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo rinkai patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turėtų skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

2. IŠ ESMĖS PANAŠŪS VAISTAI

a) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto i papunktį (iš esmės panašūs vaistai), turi būti įtraukti duomenys, nurodyti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduliuose tuo atveju, kai pareiškėjas turi originalaus rinkodaros leidimo turėtojo sutikimą daryti nuorodas į 4 ir 5 modulių turinį.

b) Į paraiškas, sudarytas pagal 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunktį (iš esmės panašūs vaistai, t. y. tos pačios rūšies), turi būti įtraukti šio priedo I dalies 1, 2 ir 3 moduliuose nurodyti duomenys, parodantys biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį originaliajam vaistui tuo atveju, kai pastarasis nėra biologinis vaistas (žr. II dalį, 4. Panašūs biologiniai vaistai).

Neklinikinės (ar klinikinės) apžvalgos (ar suvestinės) apie šiuos vaistus turėtų skirti ypatingą dėmesį šiems dalykams:

– tvirtinimo apie esminį panašumą pagrindui,

– veikliosios medžiagos gamybos serijose ir gatavame vaiste esančių priemaišų (ir, kai reikia, skaidymosi produktų, susidarančių sandėliuojant), kurių buvimas numatytas produkte, kuriuo bus prekiaujama, santraukai, bei šių priemaišų įvertinimui,

biologinės atitikties tyrimų įvertinimą arba pagrindimui, kodėl tyrimai nebuvo atlikti, atsižvelgiant į nurodymus dėl biologinio tinkamumo ir biologinės atitikties,

– paskelbtos literatūros, susijusios su medžiaga ir dabartine paraiška, sąrašo atnaujinimui. Taip pat gali būti komentuojami straipsniai iš apžvalginių žurnalų,

– bet kokiam vaisto charakteristikų santraukoje nežinomam arba iš vaisto savybių ir (arba) jo terapinės grupės numanomam tvirtinimui, kuris turėtų atsispindėti neklinikinėse (ar klinikinėse) apžvalgose (ar suvestinėse) ir būtų pagrįstas informacija iš paskelbtos literatūros ir (arba) papildomų tyrimų,

– jei taikoma, papildomiems duomenims, įrodantiems įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių patvirtintoje veikliojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą, kuriuos, tvirtindamas esminį panašumą, jei įmanoma, turėtų pateikti pareiškėjas.

3. KONKREČIOSE SITRUACIJOSE REIKALAUJAMI PAPILDOMI DUOMENYS

Kai iš esmės panašaus vaisto veiklioji medžiaga turi tokią pačią gydomąją dalį, kaip ir atitinkamas originalus patvirtintas vaistas, susijęs su skirtingos druskos / esterio komplekso / derivato buvimu, parodoma, kad nėra jokių šios dalies farmakologinės kinetikos, farmakologinės dinamikos ir (arba) toksiškumo pakitimų, kurie turėtų įtakos medžiagos saugumo (veiksmingumo) lygiui. Jei taip nėra, šis junginys turi būti traktuojamas kaip nauja veiklioji medžiaga.

Kai vaistas numatomas įvairioms terapijoms arba pateikiamas nevienoda farmakologine forma, gali būti skiriamas įvairiais būdais, įvairiomis dozėmis ar naudojamas skirtingiems dozavimo tyrimams, pateikiami atitinkamų toksikologijos ir farmakologijos bandymų ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatai.

4. PANAŠŪS BIOLOGINIAI VAISTAI

Biologinių vaistų atveju 10 straipsnio 1 dalies a punkto iii papunkčio reikalavimai gali būti nepakankami. Jei iš esmės panašių (tos pačios rūšies) vaistų atveju būtina informacija neleidžia parodyti, kad dveji biologiniai vaistai yra panašaus pobūdžio, pateikiami papildomi, visų pirma apibūdinantys juos toksikologiniu ir klinikiniu požiūriu duomenys.

Kai nepriklausomas pareiškėjas, pasibaigus duomenų apsaugos laikui, pateikia paraišką leidimui prekiauti šio priedo I dalies 3.2 punkte apibrėžtu biologiniu vaistu, susijusiu su originaliuoju vaistu, kuriam yra išduotas leidimas prekiauti Bendrijoje, turi būti laikomasi tokių reikalavimų:

– pateikiama informacija neapsiriboja 1, 2 ir 3 moduliais (farmacinė, cheminė ir biologinė informacija); papildyta duomenimis apie biologinį tinkamumą ir biologinę atitiktį. Remiantis atitinkamomis mokslinėmis rekomendacijomis, kiekvienu atskiru atveju nustatomas papildomų duomenų pobūdis ir kiekis (t. y. toksikologiniai ir kiti neklinikiniai ir atitinkami klinikiniai duomenys);

– dėl biologinių vaistų įvairovės 4 ir 5 moduliuose numatytus tyrimus kompetentinga institucija reikalauja atlikti atsižvelgiant į kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas.

Bendrieji principai, kuriais remiantis atsižvelgiama į ypatingas kiekvieno konkretaus vaisto charakteristikas, išdėstyti agentūros išspausdintuose nurodymuose. Jei pradžioje patvirtintas vaistas, kuriam duotas leidimas prekiauti, turi daugiau nei vieną indikaciją, tvirtinimas, kad vaisto veiksmingumas ir saugumas yra panašus, turi būti pagrįstas arba, jei reikia, įrodytas pagal kiekvieną minimą indikaciją.

5. PASTOVIŲ DERINIŲ VAISTAI

Paraiškos, sudarytos pagal 10 straipsnio 1 dalies b punktą, skirtos naujiems vaistams, pagamintiems bent jau iš dviejų veikliųjų medžiagų, kurie anksčiau nebuvo patvirtinti kaip pastovaus derinio vaistai.

Su šiomis pastovaus derinio vaistui skirtomis paraiškomis pateikiami visi dokumentai (1–5 moduliai). Jei įmanoma, pateikiama informacija apie gamybos vietas ir atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimą.

6. DOKUMENTAI PARAIŠKOMS, PATEIKIAMOMS IŠSKIRTINĖMIS APLINKYBĖMIS

Jei, kaip apibrėžta 22 straipsnyje, pareiškėjas gali parodyti, kad jis nepajėgus pateikti išsamios informacijos apie veiksmingumą ir saugumą normaliomis vartojimo sąlygomis, nes:

– svarstomos vaisto indikacijos pasitaiko taip retai, kad pareiškėjas pagrįstai negali pateikti išsamių įrodymų, arba

– išsamių įrodymų negalima pateikti dėl dabartinio mokslinių žinių lygio, arba

– tokios informacijos rinkimas prieštarautų pripažintiems medicinos etikos principams,

leidimas prekiauti gali būti duotas įvykdžius konkrečius reikalavimus.

Tie reikalavimai gali būti tokie:

– per kompetentingos institucijos nustatytą laikotarpį pareiškėjas užbaigia tyrimų programą, kurios rezultatai sudaro pakartotinio naudos (ar rizikos) įvertinimo pagrindą,

– svarstomas vaistas gali būti gaunamas tik pateikus receptą ir gali būti įvedamas tik tam tikrais atvejais griežtos medicininės priežiūros sąlygomis, geriausia ligoninėje, o radioaktyviųjų preparatų atveju, – įgaliotojo asmens,

– informacinis lapelis, esantis pakuotėje, ir bet kokia kita medicininė informacija turi atkreipti praktikuojančio gydytojo dėmesį į aplinkybę, kad turimi duomenys apie šį vaistą tam tikrais ypatingais atžvilgiais gali būti nevisaverčiai.

7. MIŠRIOS PARAIŠKOS RINKODAROS LEIDIMUI

Mišrios paraiškos rinkodaros leidimui – tai paraiškų rinkodaros leidimui dokumentai, kurių 4 ir (arba) 5 moduliai susideda iš pareiškėjo atliktų ribotų neklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų ataskaitų ir bibliografinių nuorodų derinio. Visos kitos dalys pateikiamos šio priedo I dalyje nustatyta tvarka. Kompetentinga institucija pripažįsta pareiškėjo pateiktą kiekvienam konkrečiam susirgimui pasiūlytą formą.

III DALIS

KONKRETŪS VAISTAI

Ši dalis nustato konkrečius reikalavimus, susijusius su nustatytų vaistų pobūdžiu.

1. BIOLOGINIAI VAISTAI

1.1. **Išskirti iš plazmos vaistai**

Vaistų, išskirtų iš žmogaus kraujo arba plazmos, ir nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų, reikalavimai dėl dokumentų, aprašyti „Informacijoje, susijusioje su

pradinėmis ir žaliavinėmis vaistinėmis medžiagomis“, pradinėms vaistinėms medžiagoms, pagamintoms iš žmogaus kraujo (plazmos), gali būti pakeisti Pagrindiniu plazmos sąrašu, patvirtintu pagal šią dalį.

a) Principai

Šiame priede:

Pagrindinis plazmos sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, atskirai nuo prašymo leidimui prekiauti dokumentų, kuriame pateikiama visa rūpima informacija apie žmogaus plazmą, naudojamą kaip pradinė vaistinė medžiaga ir (arba) žaliava frakcijų dalims arba tarpinėms frakcijoms pagaminti, pagalbinės vaistą sudarančios dalies ir veikliosios medžiagos (-ų) sudedamosioms dalims, kurios yra vaisto arba medicinos įtaiso dalis pagal 2000 m. lapkričio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2000/70/EB, iš dalies keičiančią Tarybos direktyvą 93/42/EEB dėl medicinos prietaisų, kuriuose yra stabilių žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos derivatų ([13]), gauti.

Kiekvienas centras arba įstaiga, kurioje vyksta žmogaus plazmos skirstymas į frakcijas (apdorojimas), paruošia ir saugo atnaujintos smulkios informacijos, susijusios su Pagrindinio plazmos sąrašo informacija, rinkinį.

Leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas pateikia agentūrai arba kompetentingai institucijai Pagrindinį plazmos sąrašą. Jei leidimo prekiauti paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas nesutampa su pagrindinio plazmos sąrašo turėtoju, pagrindinis plazmos sąrašas pateikiamas leidimo prekiauti paraiškos teikėjui arba leidimo prekiauti gavėjui, kurie turi jį pateikti kompetentingai institucijai. Bet kokiu atveju paraiškos teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas prisiima atsakomybę už vaistą.

– Kompetentinga institucija, vertinanti leidimo prekiauti klausimą, prieš priimdama sprendimą dėl paraiškos sulaukia agentūros sertifikato.

Bet kokio leidimo prekiauti dokumentai, kuriuose yra duomenų apie iš žmogaus plazmos gautas sudedamąsias dalis, turi remtis atitinkama Pagrindinio plazmos sąrašo informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinė (žaliavinė) vaistinė medžiaga.

b) Turinys

[13] OL L 313, 2000 12 13, p. 22.

Laikantis 109 straipsnio nuostatų, iš dalies pakeistų Direktyva 2002/98/EB, kurioje pateikti reikalavimai dėl donorų ir gauto kraujo tikrinimo, į Pagrindinį plazmos sąrašą įtraukiama informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinė (žaliavinė) vaistinė medžiaga, visų pirma:

1) Plazmos kilmė

i) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose imamas kraujas (plazma), įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis, taip pat epidemiologinius duomenis apie ligas, perduodamas per kraują;

ii) informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose tikrinami donorų ir plazmos bankai, įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis;

iii) kraujo (plazmos) donorų atrankos (atmetimo) kriterijai;

iv) tinkama sistema, kuri leidžia atsekti kiekvieną donorystės atvejį nuo kraujo (plazmos) davimo iki pat gatavo vaisto ir atvirkščiai.

2) Plazmos kokybė ir saugumas

i) atitiktis Europos farmakopėjos monografijoms;

ii) donorų kraujo (plazmos) ir kraujo (plazmos) bankų tikrinimas dėl infekcinių medžiagų, įskaitant informaciją apie bandymų metodus, ir, jei tikrinamas plazmos bankas, atliktų bandymų validacijos data;

iii) techninės charakteristikos maišelių kraujui ir plazmai rinkti, įskaitant informaciją apie naudojamų antikoaguliantų tirpalus;

iv) plazmos transportavimo ir sandėliavimo sąlygos;

v) bet kokio inventoriaus laikymo ir (arba) karantino laikotarpio procedūros;

vi) plazmos banko apibūdinimas.

3) Tinkama sistema, kuri nustatytų bendradarbiavimo sąlygas ir sutartas specifikacijas tarp iš plazmos gaminamo vaisto gamintojo ir (arba) plazmos skirstytojo į frakcijas (apdorotojo) iš vienos pusės ir kraujo (plazmos) ėmimo ir tikrinimo centrų arba įstaigų iš kitos pusės.

Be to, pagrindiniame plazmos sąraše pateikiamas sąrašas vaistų, kuriems galioja pagrindinis plazmos sąrašas tiek vaistų, kuriems duotas leidimas prekiauti, tiek ir tiems, kuriems leidimo prekiauti paraiška dar tik svarstoma, įskaitant vaistus, nurodytus Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo 2 straipsnyje.

c) Įvertinimas ir sertifikavimas

Jei dar neduotas leidimas prekiauti vaistu, paraiškos leidimui prekiauti teikėjas pateikia kompetentingai institucijai visus dokumentus, prie kurio pridedamas atskiras pagrindinis plazmos sąrašas, jei tokio sąrašo dar nėra.

- Pagrindinis plazmos sąrašas yra mokslinio ir techninio įvertinimo, atliekamo agentūros, objektas. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl pagrindinės plazmos bylos, sertifikatu, prie kurio pridedama įvertinimo ataskaita. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

Pagrindinis plazmos sąršas kasmet atnaujinamas ir pakartotinai sertifikuojamas.

Pagrindinio plazmos sąrašo vėlesni pakeitimai turi būti įvertinti procedūra, nustatyta Komisijos reglamentu (EB) Nr. 542/95 ([14]) dėl leidimo prekiauti, išduoto pagal 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2309/93, nustatantį Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiantį Europos vaistų vertinimo agentūrą ([15]), sąlygų keitimo nagrinėjimo. Šių pasikeitimų įvertinimo sąlygos nustatytos Reglamentu (EB) Nr. 1085/2003.

Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio plazmos sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

Nukrypstant nuo šio punkto antros įtraukos (įvertinimas ir sertifikavimas) nuostatų, kai Pagrindinis plazmos sąrašas atitinka tik iš kraujo ar plazmos gautus vaistus, kuriais Pagrindinio plazmos sąrašo įvertinimą atlieka tos valstybės narės kompetentinga institucija.

[14] OL L 55, 1995 3 11, p. 15.
[15] OL L 214, 1993 8 24, p. 1.

1.2. **Vakcinos**

Žmonėms skirtoms vakcinoms, nukrypstant nuo 3 modulio nuostatų dėl veikliosios medžiagos (-ų), remiantis Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sistema, taikomi šie reikalavimai.

Į paraiškos leidimui prekiauti kita nei žmogaus gripo vakcina dokumentus kiekvienam antigenui, kuris yra tos vakcinos veiklioji medžiaga, įtraukiamas Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas.

a) Principai

Šiame priede:

– Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į paraiškos leidimui prekiauti vakcina dokumentus ir pateikiantis visą rūpimą informaciją apie veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, biologines, farmakologines ir chemines savybes.

  Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats teikėjas arba leidimo prekiauti gavėjas.

– Vakcinos sudėtyje gali būti vienas arba daugiau skirtingų antigenų. Veikliųjų medžiagų skaičius yra lygus vakcinoje esančių antigenų skaičiui.

– Į kombinuotų vakcinų sudėtį įeina bent du antigenai, apsaugantys nuo vienos arba daugiau infekcinių ligų.

– Monovalentė vakcina – tai vakcina, į kurios sudėtį įeina vienas vakcinos antigenas, apsaugantis nuo vienos infekcinės ligos.

b) Turinys

Pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas apima šią informaciją, išrinktą iš atitinkamo 3 dalies skyriaus (veiklioji medžiaga) „Kokybės duomenys“, kaip apibrėžta šio priedo I dalyje:

Veiklioji medžiaga

1. Bendra informacija, įskaitant atitiktį atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai (-oms).

2. Informacija apie veikliosios medžiagos gamybą: ji turi apimti gamybos procesą, informaciją apie pradines ir žaliavines vaistines medžiagas,

specialiąsias priemones, skirtas TSE ir atsitiktinių medžiagų saugumui įvertinti, gamybos patalpas ir įrangą.

3. Veikliosios medžiagos apibūdinimas.

4. Veikliosios medžiagos kokybės kontrolė.

5. Naudojami standartai arba medžiagos.

6. Veikliosios medžiagos talpyklų ir jų uždarymo sistema

7. Veikliosios medžiagos stabilumas.

c) Įvertinimas ir sertifikavimas

Naujoms vakcinoms, į kurių sudėtį įeina nauji antigenai, pareiškėjas pateikia kompetentingai institucijai visus paraiškos leidimui prekiauti dokumentus, įskaitant Pagrindinius vakcinos antigenų sąrašus, skirtus kiekvienam konkrečiam antigenui, kuris įeina į naujos vakcinos sudėtį, jei iki tol tokio pagrindinio sąrašo atitinkamam antigenui nebuvo. Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

– Pirmosios pastraipos nuostatos galioja kiekvienai vakcinai, kuri sudaryta iš naujų vakcinos antigenų derinių, taip pat ir tuo atveju, kai vienas ar daugiau šių vakcinos antigenų įeina į jau patvirtintų Bendrijoje vakcinų sudėtį.

– Keičiant patvirtintos Bendrijoje vakcinos Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo turinį agentūra atlieka mokslinį ir techninį įvertinimą Komisijos reglamento (EB) Nr. 1085/2003 nustatyta tvarka. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Bendrijos įstatymams dėl Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Bendrijoje.

Jeigu, nukrypstant nuo šio skirsnio (įvertinimas ir sertifikavimas) antros pastraipos nuostatų, kurių laikantis pagrindinis vakcinos antigenų sąrašas siejamas tik su vakcina, kuriai leidimas prekiauti nebuvo (ar nebus) išduotas laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, ir jeigu patvirtintos vakcinos sudėtyje yra antigenų, kurie nebuvo įvertinti laikantis Bendrijoje nustatytos tvarkos, tai mokslinį ir techninį minėto Pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įvertinimą bei jo vėlesnius pakeitimus atlieka valstybės narės, išdavusios leidimą prekiauti, kompetentinga institucija.

Antroji reikalavimų dalis pirmai, antrai, trečiai ir ketvirtai pastraipoms yra tai, kad kompetentinga institucija, duosianti arba davusi leidimą prekiauti, turi atsižvelgti į sertifikavimą, pakartotinį sertifikavimą arba pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo pakeitimus, susijusius su konkrečiu vaistu (-ais).

2. RADIOAKTYVIEJI PREPARATAI IRR PREKURSORIAI

2.1. **Radioaktyvieji preparatai**

Prie šio skyriaus medikamentams pagal 6 straipsnio 2 dalies ir 9 straipsnio reikalavimus pateikiamų paraiškų pridedami visi dokumentai, apimantys tokią informaciją:

3 modulis

a) Radioaktyviųjų preparatų rinkinio, kuris gamintojui pateikus turi būti pažymėtas radioizotopais, veikliąja medžiaga vadinama ta formuluotės dalis, kuri yra radionuklido nešėja arba prie kurios radionuklidas yra prisijungęs. Radioaktyviųjų preparatų rinkinių gamybos metodo apibūdinimas apima išsamų gamybos proceso aprašymą ir informaciją apie rekomenduojamą galutinį apdirbimą, norint gauti radioaktyvų vaistą. Jei reikia, bendrosiose arba specialiosiose Europos farmakopėjos monografijose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie radionuklido specifikacijas. Be to, apibūdinami bet kokie junginiai, būtini ženklinant radioizotopais. Taip pat apibūdinama pažymėtų radioizotopais junginių struktūra.

   Radionuklidų atveju aptariamos vykstančios branduolinės reakcijos.

   Generatoriuose veikliosiomis medžiagomis laikomi tiek motininiai, tiek ir dukteriniai radionuklidai.

b) Pateikiama smulki informacija apie radionuklido kilmę, izotopo tapatumą, galimas priemaišas, nešėją, naudojimą ir ypatingą veikimą.

c) Apibūdinamos pradinės vaistinės medžiagos, įskaitant švitinamąsias medžiagas.

d) Aptariamas cheminis (radiocheminis) grynumas ir jo ryšys su biologiniu pasiskirstymu.

e) Apibūdinami radionuklido grynumas, radiocheminis grynumas ir ypatingas veikimas.

f) Generatorių atveju reikalaujama išsami informacija apie motininių ir dukterinių radionuklidų tyrimus. Generatorių eliuatų atveju pateikiama informacija apie motininių radionuklidų, o kitų junginių atveju - apie generatoriaus sistemos sudedamųjų dalių tyrimus.

g) Reikalavimas veikliosios medžiagos sudėtį išreikšti aktyviųjų dalelių mase taikytinas tik radioaktyviųjų preparatų rinkiniams. Radionuklido radioaktyvumas išreiškiamas bekereliais ir yra datuojamas, jei reikia, pridedama nuoroda apie laiko juostą. Pažymima radioaktyviojo spinduliavimo rūšis.

h) Rinkinių atveju į specifikacijas, skirtas gataviems vaistams, įtraukiami vaisto veiksmingumo, jį paženklinus radioizotopais, tyrimai. Radionuklidų atveju įtraukiamos atitinkamos ženklinto radioizotopais junginio radiocheminio grynumo ir radionuklido grynumo kontrolės rezultatai. Apibūdinamos ir ištiriamos bet kokios medžiagos, būtinos ženklinant radioizotopais.

i) Pateikiama informacija apie radionuklidų generatorių, radionuklidų rinkinių ir radioizotopais ženklintų produktų stabilumą. Radioaktyviųjų preparatų stabilumas, juos dozuojant kelių dozių indeliais, įrodomas dokumentais.

4 modulis

Yra žinoma, kad toksinis poveikis gali būti susijęs su radioaktyviojo spinduliavimo doze. Nustatant diagnozę – tai radioaktyviųjų preparatų naudojimo pasekmė; terapijoje – tai reikalinga savybė. Taigi radioaktyviųjų preparatų saugumo ir veiksmingumo įvertinimas remiasi reikalavimais vaistams ir radioaktyviojo spinduliavimo dozimetrijai. Organų (audinių) apšvitinimas radioaktyviaisiais spinduliais dokumentuojamas. Kiekvieno konkretaus medikamento įvedimo būdo atveju absorbuoto radioaktyviojo spinduliavimo dozė apskaičiuojama pagal nustatytą tarptautiniu mastu pripažintą sistemą.

5 modulis

Jei galima, pateikiami klinikinių tyrimų rezultatai, jei ne, jie patvirtinami klinikinėse apžvalgose.

2.2. **Radioaktyviųjų preparatų prekursoriai, skirti radioaktyviai ženklinti**

Ypatingu atveju, kai radioaktyviųjų preparatų prekursorius išimtinai yra skirtas radioaktyviai ženklinti, svarbiausia yra pateikti informaciją, kuri apibūdintų galimas nepakankamo ženklinimo kaip radioaktyvus veiksmingumo arba žymėto kaip radioaktyvus junginio disociacijos *in vivo* pasekmes, t. y. aptartų

klausimus, susijusius su padariniais, kurių dėl laisvų radionuklidų patyrė pacientas. Be to, reikia pateikti atitinkamą informaciją, susijusią su profesine rizika, t. y. ligoninių personalo apšvitinimu radioaktyviaisiais spinduliais, ir su rizika aplinkai.

Jei įmanoma, visų pirma pateikiama tikra informacija:

3 modulis

Jei įmanoma, registruojant radioaktyviųjų preparatų prekursorius taikomi 3 modulio reikalavimai pirmiau nustatyta (pastraipos a–i) tvarka.

4 modulis

Jei nepagrindžiama kitaip, pateikiami, kalbant apie vienos dozės ir pakartotinės dozės toksiškumą, tyrimų, atliktų laikantis geros laboratorinės praktikos, kaip apibrėžta Tarybos direktyvose 87/18/EEB ir 88/320/EEB, rezultatai.

Manoma, kad šiuo konkrečiu atveju radionuklidų mutageniškumo tyrimai nėra ypač naudingi.

Pateikiama informacija apie cheminį toksiškumą ir atitinkamą „šaltą“ nuklidą.

5 modulis

Manoma, kad klinikinė informacija gauta iš klinikinių tyrimų apie prekursorių nėra svarbi šiuo konkrečiu radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, naudojamo išimtinai ženklinimui radioaktyviomis medžiagomis, atveju.

Pateikiama informacija, įrodanti radioaktyviųjų preparatų prekursoriaus, prijungto prie atitinkamų nešėjo molekulių, klinikinį naudingumą.

3. HOMEOPATINIAI VAISTAI

Šis skirsnis apibrėžia specialius reikalavimus, taikytinus 3 ir 4 moduliuose aprašomiems homeopatiniams vaistams, kaip apibrėžta 1 straipsnio 5 dalyje.

3 modulis

3 modulio reikalavimai su toliau išvardytais pakeitimais taikytini dokumentams, pateikiamiems 15 straipsnyje nustatyta tvarka supaprastintu būdu registruojant homeopatinius vaistus pagal 14 straipsnio 1 dalį ir kitų homeopatinių vaistų patvirtinimo dokumentams pagal 16 straipsnio 1 dalį.

a) Sąvokos

Lotyniškas homeopatinio vaisto pavadinimas, nurodytas paraiškoje leidimui prekiauti, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Taip pat turi būti pateiktas tradicinis, kiekvienoje valstybėje narėje naudojamas vaisto pavadinimas (pavadinimai).

b) Pradinių medžiagų kontrolė

Pradinių vaistinių medžiagų, tai yra visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei pusgaminius iki galutinai atskiedžiant, panaudotų gatavo vaisto gamybai, aprašas ir dokumentai, turi būti pridėti prie paraiškos kaip papildoma medžiaga.

Bendri kokybės reikalavimai turi būti taikomi visoms pradinėms vaistinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpinėms gamybinio proceso grandims iki pat galutinai atskiedžiant, panaudotoms gatavo vaisto gamybai. Jeigu įmanoma, tyrimai atliekami tuo atveju, kai gaminys turi toksinių komponentų, ir tada, kai galutinai atskiesto vaisto kokybės kontrolė yra negalima dėl didelio atskiedimo laipsnio. Kiekviena gatavo vaisto gamybos proceso grandis, nuo pradinių vaistinių medžiagų iki vaistą galutinai atskiedžiant, turi būti smulkiai aprašyta.

Skiedžiant laikomasi homeopatinių vaistų gamybos taisyklių, išdėstytų atitinkamame Europos farmakopėjos straipsnyje arba, jei tokio nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėjoje.

c) Gatavo vaisto kontroliniai bandymai

Visiems gataviems homeopatiniams vaistams taikomi bendri kokybės reikalavimai, bet kokį nukrypimą nuo jų pareiškėjas privalo tinkamai pagrįsti.

Turi būti atlikta visų toksinių komponentų identifikacija ir tyrimai. Jeigu galima įrodyti, kad visų toksinių komponentų identifikacija ir (ar) tyrimai neįmanomi, pavyzdžiui, dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybę turi parodyti gamybos ir skiedimo procesų visiška validacija.

d) Stabilumo tyrimai

Turi būti parodytas gatavo vaisto stabilumas. Homeopatinio gaminio stabilumo duomenys yra taikomi iš jo gautiems tirpalui ir (ar) milteliams. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar tyrimų atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

4 modulis

4 modulio nuostatos taikomos 14 straipsnio 1 dalyje išvardytus ir apibūdintus homeopatinius vaistus registruojant supaprastinta tvarka.

Turi būti paaiškinta, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, reikia pagrįsti, kodėl priimtinu laikomas vaisto saugumo lygis, nors ir trūksta kai kurių tyrimo duomenų.

4. AUGALINIAI VAISTAI

Kartu su paraiška augaliniams vaistams turi būti pateikiami visi dokumentai, į kuriuos turi būti įtraukti toliau išvardyti specifiniai aspektai.

3 modulis

Remiantis Europos farmakopėjos monografija (-omis), aprobuojant augalinius vaistus taikomos 3 dalies nuostatos. Pateikiant paraišką, atsižvelgiama į rūpimą mokslinių duomenų lygį.

Reikia atsižvelgti į šiuos augaliniams vaistams specifinius aspektus:

1) Augalinės medžiagos ir augaliniai preparatai

Šiame priede pasakymas „augalinės medžiagos ir preparatai“ laikomas pasakymo „augaliniai vaistai ir augaliniai preparatai“, apibrėžto Europos farmakopėjoje, sinonimu.

Pateikiant augalinių medžiagų nomenklatūrą turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kai galima), augalo dalys, augalinės medžiagos aprašymas, kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Pateikiant augalinių preparatų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (kur galima), augalo dalys, augalinio preparato aprašymas, augalinės medžiagos kiekis augaliniame preparate procentais, ekstrahavimo solventas (-

ai), kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų ir augalinių preparatų struktūrai, jei įmanoma, turi būti pateikti šie duomenys: fizikinė forma, sudedamųjų dalių, kurių terapinis poveikis ar žymenys (molekulinė formulė, santykinė molekulinė masė, struktūrinė formulė, įskaitant santykines bei absoliučiąsias stereochemines savybes, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė) žinomi, taip pat ir kitų sudedamųjų dalių aprašai.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno tiekėjo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma vieta ar įrenginiai, reikalingi augalinei medžiagai gaminti, rinkti ar tirti.

Dokumento skyriuje, skirtame augalinio preparato gamintojui, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi augaliniam preparatui gaminti ar tirti.

Aprašant augalinės medžiagos gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalų produkciją ir surinkimą, apimanti ir geografinius medicinos augalų šaltinius bei kultivacijos ypatybes, derliaus metą, džiovinimo ir sandėliavimo sąlygas.

Aprašant augalinio vaisto gamybos procesą ir jo kontrolę, pateikiama informacija apie augalinių vaistų gamybos procesą turi apimti patį procesą, tirpiklių ir reagentų rūšis, purifikacijos etapus ir standartizaciją.

Atsižvelgiant į gamybos procesų tobulėjimą, jei taikytina, į siūlomą vartojimo būdą ir ypatybes pateikiama trumpa augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) raidos santrauka. Jei reikia, pateikiami fitocheminės augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) struktūros duomenų, esančių bibliografijoje, palyginimo su augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), sudarančių pateikto registruoti augalinio vaisto veikliąją medžiagą (-as), fitocheminės struktūros duomenimis, rezultatai.

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie botanines, makroskopines, mikroskopines, fitochemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Atsižvelgiant į augalinio preparato (-ų) struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, pateikiama informacija apie fito- ir fizikines bei chemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

Jei įmanoma, pateikiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

Jei įmanoma, aprašomos analizės metodikos, atliktos tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

Atsižvelgiant į analizės metodikų validaciją, pateikiama analizės validacijos informacija, įskaitant eksperimentinius duomenis apie analizės metodikas, naudotas bandymuose su augaline medžiaga (-omis) ir augaliniu preparatu (-ais).

Atsižvelgiant į augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų), įskaitant ir medžiagas farmakopėjai, grupių analizę, pateikiamas grupių aprašas ir analizės rezultatai.

Jei įmanoma, pagrindžiama augalinės medžiagos (-ų) ir augalinio preparato (-ų) specifikacija.

Jei įmanoma, pateikiama informacija apie standartus ir standartines medžiagas, naudotas tiriant augalinę medžiagą (-as) ir augalinį preparatą (-us).

Tuo atveju, kai augalinė medžiaga (-os) ir augalinis preparatas (-ai) yra monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti sertifikato, kurį išduoda Europos vaistų kokybės direktoratas, atitikties.

2) Augaliniai vaistai

Aprašant augalinių vaistų formuluotės plėtojimą reikia pateikti trumpą augalinių vaistų raidos santrauką, atsižvelgiant į siūlomus vartojimo būdus ir ypatybes. Tam tikrais atvejais aptariami augalinių preparatų, taikomų bibliografiniams duomenims pagrįsti, ir paraiškoje pateikto augalinio vaisto fitocheminės sudėties palyginimo rezultatai.

5. RETI VAISTAI

– Tuo atveju, kai reti vaistai atitinka Reglamentą (EB) Nr. 141/2000, jiems gali būti taikomos II dalies 6 punkto bendrosios nuostatos (išskirtinės aplinkybės). Pareiškėjas neklinikinėmis ir klinikinėmis suvestinėmis turi paaiškinti priežastis, dėl kurių neįmanoma pateikti išsamios informacijos, ir pagrįsti retų vaistų naudos ir rizikos balansą.

Kai pareiškėjas, norintis gauti leidimą prekiauti retaisiais vaistais, remiasi šio priedo II dalies 1 punktu (pripažintas medicininis vartojimas) ir 10 straipsnio 1 skyriaus a punkto ii papunkčiu, aprašomosios medžiagos sistemingas ir dokumentais patvirtintas naudojimas, nukrypstant nuo minėtų nuostatų, apibrėžiamas šios direktyvos 5 straipsnio reikalavimais.

IV DALIS

PAŽANGIOSIOS TERAPIJOS VAISTAI

1. ĮVADAS

Rinkodaros leidimų paraiškos dėl pažangiosios terapijos vaistų, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies a punkte, turi atitikti formos reikalavimus (1, 2, 3, 4 ir 5 moduliai), aprašytus šio priedo I dalyje.

Taikomi 3, 4 ir 5 moduliuose nustatyti biologinių vaistų techniniai reikalavimai, aprašyti šio priedo I dalyje. Specialiuosiuose pažangiosios terapijos vaistų reikalavimuose, aprašytuose šios dalies 3, 4 ir 5 skyriuose, paaiškinama, kaip I dalies reikalavimai taikomi pažangiosios terapijos vaistams. Be to, atsižvelgiant į pažangiosios terapijos vaistų specifiškumą tam tikrais atvejais nustatyti papildomi reikalavimai.

Dėl ypatingo pažangiosios terapijos vaistų pobūdžio gali būti taikomas rizika grindžiamas metodas siekiant nustatyti, kokius kokybinius, neklinikinius ir klinikinius duomenis reikia nurodyti rinkodaros leidimo paraiškoje remiantis „Įvado ir bendrųjų principų“ 4 punkte nurodytomis mokslinėmis rekomendacijomis, susijusiomis su vaistų kokybe, saugumu ir veiksmingumu.

Rizikos analizė gali apimti visą kūrimo etapą. Svarstytini rizikos veiksniai: ląstelių kilmė (autologinės, alogeninės, ksenogeninės), gebėjimas proliferuoti ir (arba) diferencijuotis ir sukelti imuninį atsaką, manipuliavimo ląstelėmis lygis, ląstelių ir biologiškai aktyvių molekulių ar struktūrinių medžiagų kombinavimas, genų terapijos vaistų pobūdis, *in vivo* naudojamų virusų arba mikroorganizmų gebėjimo replikuotis lygis, nukleorūgščių sekų arba genų įterpimo į genomą lygis, ilgalaikis funkcionalumas, onkogeniškumo rizika ir įvedimo į organizmą ar naudojimo būdas.

Atliekant rizikos analizę taip pat galima atsižvelgti į turimus kitus susijusius neklinikinius ir klinikinius duomenis arba kitų susijusių pažangiosios terapijos vaistų kūrimo patirtį.

Bet kokie nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų turi būti moksliškai pagrįsti paraiškos dokumentų 2 modulyje. Jeigu atliekama minėta rizikos analizė, ji taip pat nurodoma ir aprašoma 2 modulyje. Tokiu atveju aprašoma taikoma metodika, nustatytos rizikos pobūdis ir rizika grindžiamo metodo reikšmė

kūrimo ir vertinimo programai bei bet kokie dėl rizikos analizės atsiradę nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų.

2. APIBRĖŽTYS

Šiame priede, be Reglamente (EB) Nr. 1394/2007 nustatytųjų, taikomos 2.1 ir 2.2 skirsniuose nustatytos apibrėžtys.

2.1. **Genų terapijos vaistas**

Genų terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių:

a) jame yra veikliosios medžiagos, kurioje yra arba kurią sudaro rekombinacinė nukleorūgštis, naudojama žmonių organizmuose arba žmonėms skiriama siekiant reguliuoti, ištaisyti, pakeisti, pridėti arba pašalinti genetinę seką;

b) jo terapinis, profilaktinis arba diagnostinis poveikis tiesiogiai susijęs su jame esančia rekombinacinės nukleorūgšties seka arba su šios sekos genų ekspresijos produktu.

Genų terapijos vaistuose neturi būti vakcinų nuo užkrečiamųjų ligų.

2.2. **Somatinių ląstelių terapijos vaistas**

Somatinių ląstelių terapijos vaistas – tai biologinis vaistas, turintis šių savybių:

a) jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, su kuriais buvo atliktos esminės manipuliacijos ir dėl to pasikeitė biologinės savybės, fiziologinės funkcijos ar struktūrinės ypatybės, susijusios su numatoma klinikinio naudojimo paskirtimi, arba jame yra ar jį sudaro ląstelės arba audiniai, kurie neskirti naudoti tai pačiai esminei funkcijai (-oms) recipiento ir donoro organizme atlikti;

b) jis pateikiamas kaip turintis savybių, reikalingų ligų gydymui, prevencijai ar diagnozei vykstant farmakologiniams, imunologiniams arba metaboliniams procesams jo ląstelėse arba audiniuose, arba jis naudojamas žmonių organizmuose arba skiriamas žmonėms šiuo tikslu.

Taikant a punktą, Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 I priede išvardytos manipuliacijos nelaikomos esminėmis manipuliacijomis.

3. SPECIALIEJI 3 MODULIO REIKALAVIMAI

3.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

Pateikiamas atsekamumo sistemos, kurią rinkodaros leidimo turėtojas ketina sukurti ir palaikyti norėdamas užtikrinti, kad atskiras vaistas, jo pradinės medžiagos ir žaliavos, įskaitant visas medžiagas, turinčiais sąlytį su ląstelėmis arba audiniais, kurių gali būti jo sudėtyje, gali būti atsektas kilmės, gamybos, pakavimo, saugojimo, transportavimo ir pristatymo į ligoninę, instituciją arba privačios praktikos įstaigą, kur vaistas naudojamas, etapais, aprašymas.

Atsekamumo sistema turi papildyti ir atitikti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2004/23/EB([16]) reikalavimus dėl žmogaus audinių ir ląstelių, išskyrus kraujo ląsteles, ir Direktyvos 2002/98/EB reikalavimus dėl žmogaus kraujo ląstelių.

3.2. **Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams**

3.2.1. *Įvadas. Gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos*

3.2.1.1. Genų terapijos vaistas, kuriame yra rekombinacinės nukleorūgšties seka (-ų) arba genetiškai modifikuotas organizmas (-ų) arba virusas (-ų)

Gatavą vaistą turi sudaryti nukleorūgšties seka (-os) arba genetiškai modifikuotas organizmas (-ai) arba virusas (-ai), tiesiogiai išfasuoti į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį. Gatavas vaistas gali būti kombinuojamas su medicinos prietaisu arba aktyviuoju implantuojamuoju medicinos prietaisu.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti nukleorūgšties seka (-os) arba genetiškai modifikuotas organizmas (-i) arba virusas (-ai).

3.2.1.2. Genų terapijos vaistas, kuriame yra genetiškai modifikuotų ląstelių

Gatavą vaistą turi sudaryti genetiškai modifikuotos ląstelės, tiesiogiai išfasuotos į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį. Gatavas vaistas gali būti kombinuojamas su medicinos prietaisu arba aktyviuoju implantuojamuoju medicinos prietaisu.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti ląstelės, genetiškai modifikuotos naudojant vieną iš 3.2.1.1 punkte aprašytų vaistų.

3.2.1.3. Jeigu vaistus sudaro virusai arba virusiniai vektoriai, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, iš kurių gaunamas virusinis vektorius, t. y. virusinio

[16] OL L 102, 2004 4 7, p. 48.

vektoriaus motininis kamienas arba plazmidės, naudojamos pakavimo ląstelių transfekcijai, ir motininių pakavimo ląstelių linijos bankas.

3.2.1.4. Jeigu tai vaistai, sudaryti iš plazmidžių, nevirusinių vektorių ir genetiškai modifikuoto (-ų) organizmo (-ų), išskyrus virusus arba virusinius vektorius, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, kurios naudojamos gamybinei ląstelei sukurti, t. y. plazmidė, bakterija šeimininkė ir motininių rekombinacinių mikrobų ląstelių bankas.

3.2.1.5. Jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, pradinės medžiagos – tai tos sudedamosios dalys, kurios naudojamos genetiškai modifikuotoms ląstelėms gauti, t. y. pradinės medžiagos, naudojamos vektoriui, vektoriui ir žmogaus arba gyvūnų ląstelėms gaminti. Taikomi tie patys geros gamybos principai kaip ir dirbant su banko sistema, kuri toliau naudojama vektoriui gaminti.

3.2.2. *Specialieji reikalavimai*

Be šio priedo I dalies 3.2.1 ir 3.2.2 punktuose nustatytų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai.

a) pateikiama informacija apie visas pradines medžiagas, naudojamas gaminti veikliajai medžiagai, įskaitant medžiagas, reikalingas žmogaus ar gyvūnų ląstelėms genetiškai modifikuoti ir vėliau, tam tikrais atvejais, genetiškai modifikuotų ląstelių kultūrai inicijuoti ir palaikyti, atsižvelgiant į tai, kad gali nebūti gryninimo etapų;

b) jeigu tai vaistai, sudaryti iš mikroorganizmo ar viruso, pateikiama informacija apie genetinę modifikaciją, sekų analizę, virulentiškumo sumažėjimą, tropizmą atskiriems audiniams ir ląstelių rūšims, ląstelės ciklo priklausomumą nuo mikroorganizmo arba viruso, motininės padermės patogeniškumą ir savybes;

c) atitinkamuose dokumentų skirsniuose aprašomos su procesu susijusios priemaišos ir su vaistu susijusios priemaišos, o svarbiausia – galintys replikuotis pašaliniai virusai, jeigu vektorius negali replikuotis;

d) jeigu tai plazmidės, įvairios plazmidžių formos vertinamos kiekybiškai visą vaisto galiojimo laikotarpį;

e) jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, turi būti ištirtos ląstelių savybės prieš atliekant genetinę modifikaciją ir ją atlikus, taip pat prieš vėliau atliekant bet kokias užšaldymo / saugojimo procedūras ir po jų.

Be specialiųjų genų terapijos vaistams nustatytų reikalavimų, genetiškai modifikuotoms ląstelėms taikomi ir somatinių ląstelių terapijos vaistams bei audinių inžinerijos preparatams (žr. 3.3 punktą) nustatyti kokybės reikalavimai.

3.3. **Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams**

3.3.1. *Įvadas. Gatavas vaistas, veiklioji medžiaga ir pradinės medžiagos*

Gatavą vaistą turi sudaryti veiklioji medžiaga, tiesiogiai išfasuota į galutines pakuotes naudojimui pagal numatytą medicininę paskirtį ir galutinai užbaigta, kad būtų naudojama su sudėtiniais pažangiosios terapijos vaistais.

Veikliąją medžiagą turi sudaryti inžinerijos būdu gautos ląstelės ir (arba) audiniai.

Papildomos medžiagos (pvz., karkasai, matricos, prietaisai, biologinės medžiagos, biomolekulės ir (arba) kitos sudedamosios dalys), kurios kombinuojamos su ląstelėmis, su kuriomis buvo atlikta manipuliacija, ir kurios yra neatsiejama šių ląstelių dalis, laikomos pradinėmis medžiagomis, net jei jos nėra biologinės kilmės.

Medžiagos, naudojamos gaminant veikliąją medžiagą (pvz., kultūrų terpės, augimo faktoriai) ir neskirtos būti veikliosios medžiagos dalimi, laikomos žaliavomis.

3.3.2. *Specialieji reikalavimai*

Be šio priedo I dalies 3.2.1 ir 3.2.2 punktuose nustatytų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai.

3.3.2.1. Pradinės medžiagos

a) Pateikiama informacijos apie žmogaus audinių ir ląstelių, naudojamų kaip pradinės medžiagos, donorystę, įsigijimą ir ištyrimą santrauka, parengta pagal Direktyvą 2004/23/EB. Jeigu kaip pradinės medžiagos naudojamos nesveikos ląstelės arba audiniai (pvz., vėžinis audinys), jų naudojimas pagrindžiamas.

b) Jeigu sumaišomos alogeninių ląstelių populiacijos, aprašomos sumaišymo strategijos ir atsekamumo užtikrinimo priemonės.

c) Į galimą variantiškumą, atsiradusį dėl žmogaus ar gyvūnų ląstelių ir audinių, atsižvelgiama tvirtinant gamybos procesą, nustatant veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto savybes, nustatant tyrimo būdus, specifikacijas ir stabilumo lygį.

d) Jeigu tai ksenogeninių ląstelių pagrindo vaistai, pateikiama informacija apie gyvūnų kilmę (pvz., geografinė kilmė, gyvūno ūkis, amžius), specialiuosius priimtinumo kriterijus, pirminių gyvūnų / gyvūnų donorų infekcijų prevencijos ir stebėsenos priemones, gyvūnų tyrimus siekiant nustatyti užkrečiamųjų ligų sukėlėjus, įskaitant vertikaliuoju būdu plintančius mikroorganizmus ir virusus, ir dokumentai, pagrindžiantys gyvūnų laikymo patalpų tvarumą.

e) Jeigu tai iš genetiškai modifikuotų gyvūnų gauti ląstelių pagrindo vaistai, aprašomos specifinės su genų modifikacija susijusių ląstelių savybės. Pateikiamas išsamus kūrimo metodo ir transgeninių gyvūnų savybių aprašymas.

f) Genetiškai modifikuojant ląsteles, taikomi 3.2 skirsnyje nustatyti techniniai reikalavimai.

g) Aprašoma ir pagrindžiama papildomų medžiagų (pvz., karkasų, matricų, prietaisų, biologinių medžiagų, biomolekulių ar kitų komponentų), kurios kombinuojamos su inžinerijos būdu gautomis ląstelėmis ir kurios yra neatsiejama jų dalis, tyrimų tvarka.

Jeigu tai karkasai, matricos ir prietaisai, kurie atitinka medicinos prietaiso arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso apibrėžtį, pateikiama 3.4 skirsnyje reikalaujama informacija, reikalinga sudėtiniams pažangiosios terapijos vaistams įvertinti.

3.3.2.2. Gamybos procesas

a) Patvirtintas gamybos procesas, kad būtų užtikrintas partijų ir procesų nuoseklumas, ląstelių funkcinis integralumas visais gamybos ir transportavimo etapais iki pat naudojimo ar paskyrimo momento, ir tinkamas diferenciacijos lygis.

b) Jeigu ląstelės auginamos tiesiogiai matricos, karkaso ar priemonės viduje arba ant jų, pateikiama informacija apie ląstelių kultūros auginimo proceso patvirtinimą atsižvelgiant į ląstelių augimą, funkcijas ir gautos kombinacijos integralumą.

3.3.2.3. Savybių apibūdinimas ir kontrolės strategija

a) Pateikiama reikiama informacija apie šias ląstelių populiacijos ar ląstelių mišinio ypatybes: tapatumą, grynumą (pvz., atsitiktines mikrobines medžiagas ir ląstelių priemaišas), gyvybingumą, aktyvumą, kariologines ypatybes, tumorogeniškumą ir tinkamumą naudoti pagal numatytą medicininę paskirtį. Įrodoma, kad ląstelės yra genetiškai stabilios.

b) Pateikiama kokybinė ir, jeigu įmanoma, kiekybinė informacija apie su vaistu bei procesu susijusias priemaišas ir bet kokias medžiagas, dėl kurių gamybos metu gali susidaryti skilimo produktų. Pagrindžiamas priemaišų nustatymo lygio tikslumas.

c) Jeigu galima atlikti ne veikliųjų medžiagų ar gatavų vaistų, o tik pagrindinių tarpinių vaistų tam tikrus tyrimus ir (arba) jeigu tyrimus galima atlikti tik gamybos metu, tai pagrindžiama.

d) Jeigu yra biologiškai aktyvių molekulių (pvz., augimo faktorių, citokinų), kurios veikia kaip ląstelių pagrindo vaisto sudedamosios dalys, apibūdinamas jų poveikis ir sąveika su kitomis veikliosios medžiagos sudedamosiomis dalimis.

e) Jeigu trimatė struktūra atlieka dalį numatytos funkcijos, apibūdinant šių ląstelių pagrindo vaistų savybes, pateikiama informacija ir apie diferenciacijos lygį, ląstelių struktūrinę bei funkcinę sandarą ir, jeigu taikoma, sukurtą tarpląstelinę matricą. Prireikus, atliekami neklinikiniai tyrimai, kuriais papildomas fizikinių ir cheminių savybių apibūdinimas.

3.3.2.4. Pagalbinės medžiagos

Jeigu tai pagalbinė medžiaga (-os), naudojama ląstelių ar audinių pagrindo vaistuose, (pvz., transportavimo terpės komponentai), taikomi šio priedo I dalyje naujoms pagalbinėms medžiagoms nustatyti reikalavimai, nebent turima duomenų apie ląstelių arba audinių sąveiką su pagalbinėmis medžiagomis.

3.3.2.5. Vaistų kūrimo tyrimai

Aprašant kūrimo programą pateikiama informacijos apie medžiagų ir procesų pasirinkimą. Svarbiausia, aptariamas ląstelių populiacijos vientisumas galutinės sandaros vaiste.

3.3.2.6. Papildoma medžiaga

Pateikiami dokumentai, kuriuose apibūdinamas pamatinis standartas, konkrečiai susijęs su veikliąja medžiaga ir (arba) gatavu vaistu.

3.4. Specialieji reikalavimai, taikomi pažangiosios terapijos vaistams, kuriuose yra prietaisų

3.4.1. *Pažangiosios terapijos vaistai, kuriuose yra prietaisų, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 7 straipsnyje*

Pateikiamas vaisto fizikinių savybių ir veikimo aprašymas bei jo kūrimo metodų aprašymas.

Aprašoma genų, ląstelių ir (arba) audinių ir struktūrinių sudedamųjų dalių sąveika ir suderinamumas.

3.4.2. *Sudėtinis pažangiosios terapijos vaistas, kaip apibrėžta Reglamento (EB) Nr. 1394/2007 2 straipsnio 1 dalies d punkte*

Jeigu tai sudėtinio pažangiosios terapijos vaisto dalis, sudaryta iš ląstelių arba audinių, taikomi 3.3 punkto specialieji reikalavimai, nustatyti somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams, o jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, taikomi 3.2 punkto specialieji reikalavimai, nustatyti genų terapijos vaistams.

Medicinos prietaisas arba aktyvusis implantuojamasis medicinos prietaisas gali būti neatsiejama veikliosios medžiagos dalis. Jeigu medicinos prietaisas arba aktyvusis implantuojamasis medicinos prietaisas kombinuojamas su ląstelėmis gatavo vaisto gamybos, naudojimo ar paskyrimo metu, jie laikomi neatsiejama gatavo vaisto dalimi.

Pateikiama informacija apie medicinos prietaisą arbą aktyvųjį implantuojamąjį medicinos prietaisą (kuris yra neatsiejama veikliosios medžiagos arba gatavo vaisto dalis), reikalinga sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistui įvertinti. Pateikiama toliau nurodyta informacija.

a) Informacija apie medicinos prietaiso arba implantuojamojo medicinos prietaiso pasirinkimą ir numatytas funkcijas ir apie įrodytą prietaiso suderinamumą su kitomis vaisto sudedamosiomis dalimis.

b) Informacija, pagrindžianti medicinos prietaiso kaip dalies atitiktį Tarybos direktyvos 93/42/EEB ([17]) I priede nustatytiems esminiams reikalavimams arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso kaip dalies atitiktį Tarybos direktyvos 90/385/EEB ([18]) I priede nustatytiems esminiams reikalavimams.

c) Jeigu taikoma, informacija, pagrindžianti medicinos prietaiso arba implantuojamojo medicinos prietaiso atitiktį Komisijos direktyvoje 2003/32/EB ([19]) nustatytiems reikalavimams.

d) Medicinos prietaiso kaip dalies arba aktyviojo implantuojamojo medicinos prietaiso kaip dalies vertinimo, kuri atliko paskelbtoji įstaiga pagal

[17] OL L 169, 1993 7 12, p. 1.
[18] OL L 189, 1990 7 20, p. 17.
[19] OL L 105, 2003 4 26, p. 18.

Direktyvą 93/42/EEB arba pagal Direktyvą 90/385/EEB, rezultatai, jeigu jų yra.

Paraišką vertinančiai kompetentingai institucijai paprašius, šio skirsnio d punkte nurodytą vertinimą atlikusi notifikuotoji įstaiga pateikia bet kokią informaciją apie vertinimo rezultatus pagal Direktyvą 93/42/EEB arba Direktyvą 90/385/EEB. Tai gali būti atitinkamoje atitikties vertinimo paraiškoje esanti informacija ir dokumentai, jeigu jie reikalingi visam sudėtiniam pažangiosios terapijos vaistui įvertinti.

4. SPECIALIEJI 4 MODULIO REIKALAVIMAI

4.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

Dėl išskirtinių ir įvairių struktūrinių ir biologinių pažangiosios terapijos vaistų savybių ne visada gali būti tikslinga laikytis šio priedo 4 modulio I dalyje nustatytų reikalavimų dėl farmakologinių ir toksikologinių vaistų tyrimų. Toliau 4.1, 4.2 ir 4.3 skirsniuose pateikiamuose techniniuose reikalavimuose paaiškinama, kaip šio priedo I dalies reikalavimai taikomi pažangiosios terapijos vaistams. Atsižvelgiant į pažangiosios terapijos vaistų specifiškumą tam tikrais atvejais nustatyti papildomi reikalavimai.

Ikiklinikinių aspektų apžvalgoje aptariamas vaistų kūrimo ikiklinikiniu etapu loginis pagrindas ir taikomi gyvūnų rūšių bei modelių (*in vitro* ir *in vivo*) pasirinkimo kriterijai bei pagrindžiamas jų tinkamumas. Gali būti pasirinktas modelis (-iai), naudojant šiuos gyvūnus: susilpnėjusio imuniteto gyvūnus, gyvūnus su inaktyvuotu genu, humanizuotus ar transgeninius gyvūnus. Atsižvelgiama į homologinių modelių (pvz., pelių ląstelės tiriamos pelėse) arba ligos imitavimo modelių naudojimą, ypač atliekant imunogeniškumo ir imunotoksiškumo tyrimams.

Be I dalies reikalavimų, pateikiama informacija apie visų struktūrinių komponentų (pvz., matricų, karkasų ir prietaisų) ir papildomų medžiagų (pvz., ląstelių produktų, biomolekulių, biologinių ir cheminių medžiagų), kurių yra gatavame vaiste, saugumą, tinkamumą ir biologinį suderinamumą. Atsižvelgiama į jų fizikines, mechanines, chemines ir biologines savybes.

4.2. **Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams**

Siekiant nustatyti ikiklinikinių tyrimų, reikalingų tinkamam ikiklinikinio etapo saugumo duomenų lygiui apibrėžti, apimtį ir rūšį, atsižvelgiama į genų terapijos vaistų tipą ir kūrimo modelį.

4.2.1. *Farmakologija*

a) Pateikiami su siūlomu terapiniu naudojimu susijusių veiksmų *in vivo* ir *in vitro* tyrimai (pvz., pirminiai farmakodinaminiai veiksmingumo tyrimai), atlikti taikant modelius ir naudojant atitinkamų rūšių gyvūnus ir skirti

parodyti, kad nukleorūgšties seka pasiekia numatytą taikinį (tikslinį organą ar ląsteles) ir atlieka numatytą funkciją (ekspresijos ir funkcinio veikimo lygis). Nurodoma nukleorūgšties sekos funkcijos atlikimo trukmė ir siūlomas dozavimo režimas atliekant klinikinius tyrimus.

b) Tikslinis atrankumas. Jeigu numatoma, kad genų terapijos vaistas atliks funkcijas selektyviai arba jo funkcijos bus susijusios tik su taikiniu, pateikiami tyrimai, patvirtinantys funkcijų ir veiksmų specifiškumą bei trukmę tikslinėse ląstelėse ir audiniuose.

4.2.2. *Farmakokinetika*

a) Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimus nagrinėjama persistencija, klirensas ir mobilizacija. Atliekant biologinio pasiskirstymo tyrimus taip pat nagrinėjama gonocitų linijos perdavimo rizika.

b) Pateikiami patogenų plitimo ir perdavimo trečiosioms šalims rizikos tyrimai ir rizikos aplinkai vertinimas, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Įvertinamas gatavo genų terapijos vaisto toksiškumas. Be to, priklausomai nuo vaisto tipo, atsižvelgiama į atskirus veikliųjų ir pagalbinių medžiagų tyrimus, įvertinamas su ekspresuota nukleorūgšties seka susijusių vaistų, kurie neskirti fiziologinėms funkcijoms atlikti, *in vivo* poveikis.

b) Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti derinami su farmakologiniais saugumo ir farmakokinetiniais tyrimais, pvz., siekiant ištirti persistenciją.

c) Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai pateikiami, kai žmonėms ketinama skirti kartotines dozes. Skyrimo būdas ir planas parenkamas visapusiškai atsižvelgiant į suplanuotą dozavimą gydymo metu. Tais atvejais, kai paskyrus vieną dozę žmonėms nukleorūgšties seka ilgiau išlieka funkcionali, atsižvelgiama į kartotinio toksiškumo tyrimus. Priklausomai nuo genų terapijos vaisto persistencijos ir numatomos galimos rizikos, šie tyrimai gali trukti ilgiau nei standartiniai toksiškumo tyrimai. Pateikiama tyrimų trukmę pagrindžianti informacija.

d) Ištiriamas genotoksiškumas. Tačiau standartiniai genotoksiškumo tyrimai atliekami tik kai jie reikalingi specifinėms priemaišoms arba tiekimo sistemos sudedamosioms dalims ištirti.

e) Ištiriamas kancerogeniškumas. Standartinių graužikų gyvenimo trukmės kancerogeniškumo tyrimų nereikia atlikti. Tačiau priklausomai nuo vaisto

tipo, pagal atitinkamus *in vivo* / *in vitro* modelius įvertinamas tumorogeniškumas.

f) Toksiškumas reprodukcijai ir vystymuisi. Pateikiami poveikio vaisingumui ir bendrai reprodukcinei funkcijai tyrimai. Pateikiami toksinio poveikio embrionui / vaisiui ir toksinio poveikio perinataliniu laikotarpiu bei gonocitų linijos perdavimo tyrimai, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

g) *Papildomi toksiškumo tyrimai*

– Integracijos tyrimai. Pateikiami integracijos tyrimai apie kiekvieną genų terapijos vaistą, nebent galima moksliškai pagrįsti, kodėl tokie tyrimai nebuvo atlikti, pvz., todėl, kad nukleorūgščių sekos nepateks į ląstelės branduolį. Kai nesitikima, kad genų terapijos vaistų integracija yra įmanoma, integracijos tyrimai atliekami, jeigu biologinio pasiskirstymo duomenys rodo gonocitų linijos perdavimo riziką.

– Imunogeniškumas ir imunotoksiškumas. Ištiriamas galimas imunogeninis ir imunotoksinis poveikis.

4.3. Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams ir audinių inžinerijos preparatams

4.3.1. *Farmakologija*

a) Pirminiais farmakologiniais tyrimais tinkamai įrodomas vaisto veiksmingumas. Ištiriama ląstelių pagrindo vaistų sąveika su gretimu audiniu.

b) Nustatomas norimam poveikiui pasiekti reikalingas vaisto kiekis ir (arba) veiksmingoji dozė ir, priklausomai nuo vaisto tipo, dozavimo dažnumas.

c) Atsižvelgiama į antrinius farmakologinius tyrimus siekiant įvertinti galimą fiziologinį poveikį, kuris nėra susijęs su somatinių ląstelių terapijos vaisto, audinių inžinerijos preparato arba papildomų medžiagų pageidaujamu terapiniu poveikiu, nes be tiriamo baltymo (-ų) sekrecijos gali vykti ir biologiškai aktyvių molekulių sekrecija arba tiriamas baltymas (-ai) gali veikti nepageidaujamas paskirties vietas.

4.3.2. *Farmakokinetika*

a) Nereikalaujama atlikti įprastinių farmakokinetinių tyrimų, skirtų absorbcijai, pasiskirstymui, metabolizmui ir ekskrecijai ištirti. Tačiau ištiriami šie parametrai: gyvybingumas, ilgaamžiškumas, pasiskirstymas, augimas,

diferenciacija ir migracija, nebent remiantis susijusio vaisto tipu paraiškoje tinkamai pagrindžiama, kad tai nebūtina.

b) Jeigu tai somatinių ląstelių terapijos vaistai ir audinių inžinerijos preparatai, gaminantys sistemiškai aktyvias biomolekules, tiriamas šių molekulių pasiskirstymas, ekspresijos trukmė ir lygis.

4.3.3. *Toksikologija*

a) Įvertinamas gatavo vaisto toksiškumas. Atsižvelgiama į atskiros veikliosios medžiagos (-ų), pagalbinių ir papildomų medžiagų bei bet kokių su procesu susijusių priemaišų tyrimus.

b) Stebėjimo trukmė gali būti ilgesnė nei atliekant standartinius toksiškumo tyrimus. Atsižvelgiama į vaisto numatomą veikimo trukmę ir farmakodinamines bei farmakokinetines ypatybes. Pagrindžiama stebėjimo trukmė.

c) Nereikalaujama atlikti įprastinių kancerogeniškumo ir genotoksiškumo tyrimų, atliekami tik vaisto tumorogeniškumo tyrimai.

d) Ištiriamas galimas imunogeninis ir imunotoksinis poveikis.

e) Jeigu tai ląstelių pagrindo vaistai, kuriuose yra gyvūninių ląstelių, sprendžiami susiję specifiniai saugumo klausimai, pvz., ksenogeninių patogenų perdavimas žmonėms.

5. SPECIALIEJI 5 MODULIO REIKALAVIMAI

5.1. **Specialieji reikalavimai, taikomi visiems pažangiosios terapijos vaistams**

5.1.1. Šiame IV dalies skyriuje pateikiami specialieji reikalavimai, papildantys nustatytuosius šio priedo I dalies 5 modulyje.

5.1.2. Kai gydymui naudojant pažangiosios terapijos vaistus tuo pačiu metu reikia atlikti specialią terapiją ir chirurgines procedūras, ištiriama ir aprašomos visos terapinės procedūros. Pateikiama informacija apie šių procedūrų standartizavimą ir optimizavimą kuriant vaistus klinikiniu būdu.

Kai siekiant taikyti, implantuoti ar skirti pažangiosios terapijos vaistą atliekamos chirurginės operacijos, kurių metu naudojami medicinos prietaisai gali turėti poveikio pažangiosios terapijos vaisto veiksmingumui ar saugumui, pateikiama informacija apie šiuos prietaisus.

Apibrėžiama specifinė kompetencija, reikalinga vaistui taikyti, implantuoti ir skirti bei vėlesniems veiksmams atlikti. Prireikus pateikiamas sveikatos priežiūros specialistų mokymo planas dėl šių vaistų naudojimo, taikymo, implantavimo ar administracinių procedūrų.

5.1.3. Atsižvelgiant į tai, kad klinikiniu būdu kuriant pažangiosios terapijos vaistus dėl jų pobūdžio gali pasikeisti jų gamybos procesas, gali prireikti papildomų tyrimų panašumui įrodyti.

5.1.4. Klinikiniu būdu kuriant vaistus atsižvelgiama į riziką, kylančią dėl galimų užkrečiamųjų ligų sukėlėjų ar dėl naudojamų gyvūninės kilmės medžiagų ir tokios rizikos mažinimo priemonių.

5.1.5. Dozės parenkamos ir naudojimo grafikas sudaromas atliekant dozės nustatymo tyrimus.

5.1.6. Vaistų veiksmingumas juos naudojant pagal siūlomas indikacijas pagrindžiamas tinkamais klinikinių tyrimų rezultatais, kai vaistus naudojant pagal numatytą paskirtį vadovaujamasi klinikiniu požiūriu reikšmingomis tyrimo baigtimis. Esant tam tikriems klinikiniams susirgimams gali prireikti įrodyti ilgalaikį veiksmingumą. Pateikiama ilgalaikio veiksmingumo vertinimo strategija.

5.1.7. Į rizikos valdymo planą įtraukiama ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo užtikrinimo strategija.

5.1.8. Jeigu tai sudėtiniai pažangiosios terapijos vaistai, nustatomi ir atliekami viso sudėtinio vaisto saugumo ir veiksmingumo tyrimai.

5.2. Specialieji reikalavimai, taikomi genų terapijos vaistams

5.2.1. *Žmonių farmakokinetikos tyrimai*

Žmogaus farmakokinetikos tyrimai apima šiuos tyrimus;

a) patogenų plitimo tyrimus, kuriais tiriama genų terapijos vaistų ekskrecija;

b) biologinio pasiskirstymo tyrimus;

c) farmakokinetinius vaistų ir genų ekspresijos profilio (pvz., ekpresuotų baltymų ir genomų parašų) tyrimus.

5.2.2. *Žmonių farmakodinamikos tyrimai*

Farmakodinaminių žmogaus tyrimų objektas – nukleorūgšties sekos ekspresija ir funkcijos po genų terapijos vaisto paskyrimo.

5.2.3. *Saugumo tyrimai*

Atliekant saugumo tyrimus, tiriami šie aspektai:

a) replikuotis galinčių vektorių atsiradimas;

b) naujų padermių atsiradimas;

c) esamų genominių sekų pasikeitimas;

d) neoplazminė proliferacija dėl įterpiamosios mutagenezės.

5.3. **Specialieji reikalavimai, taikomi somatinių ląstelių terapijos vaistams**

5.3.1. *Somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos veikliosios biomolekulės (-ių) gamyba*

Jeigu tai somatinių ląstelių terapijos vaistai, kai veikimo būdas pagrįstas nustatytos (-ų) veikliosios (-ųjų) biomolekulės (-ių) gamyba, atsižvelgiama į farmakokinetines šių molekulių ypatybes (visų pirma, pasiskirstymą, ekspresijos trukmę ir lygį), tais atvejais, kai tai įmanoma.

5.3.2. *Somatinių ląstelių terapijos vaistų komponentų biologinis pasiskirstymas, persistencija ir ilgalaikis įsitvirtinimas*

Klinikiniu būdu kuriant somatinių ląstelių terapijos vaistus atsižvelgiama į jų sudedamųjų dalių biologinį pasiskirstymą, persistenciją ir ilgalaikį įsitvirtinimą.

5.3.3. *Saugumo tyrimai*

Atliekant saugumo tyrimus, tiriami šie aspektai:

a) pasiskirstymas ir įsitvirtinimas po vaistų vartojimo;

b) ektopinis įsitvirtinimas;

c) onkogeninė transformacija ir ląstelių / audinių linijos pastovumas.

5.4. **Specialieji reikalavimai, taikomi audinių inžinerijos vaistams**

5.4.1. *Farmakokinetiniai tyrimai*

Jeigu įprastiniai farmakokinetiniai tyrimai netaikomi audinių inžinerijos preparatams, klinikiniu būdu kuriant audinių inžinerijos preparatus atsižvelgiama į jų sudedamųjų dalių biologinį pasiskirstymą, persistenciją ir skilimą.

5.4.2. *Farmakodinaminiai tyrimai*

Farmakokinetiniai tyrimai nustatomi ir parengiami atsižvelgiant į audinių inžinerijos preparatų specifiškumą. Pagrindžiamas vaisto veiksmingumas ir kinetika, užtikrinanti regeneraciją, atstatymą arba pakeitimą. Atsižvelgiama į tinkamus farmakodinaminius žymenis, susijusius su numatoma funkcija (-omis) ir struktūra.

5.4.3. *Saugumo tyrimai*

Taikomas 5.3.3 skirsnis.

III PRIEDAS

KVALIFIKUOTO ASMENS KVALIFIKACIJOS SĄLYGOS

1. Kvalifikuotas asmuo turi turėti vienos ar kelių iš šių mokslo disciplinų universitetinį išsilavinimą: farmacijos, medicinos, veterinarijos, chemijos, farmacinės chemijos ir vaistų technologijos, biologijos.

2. Kvalifikuotas asmuo turi turėti bent dvejų metų praktinę patirtį, įgytą dirbant visu etatu vienoje ar keliose įmonėse, kurios turi gamybos leidimą, turi būti įgijęs pakankamai žinių apie gamybą, bandymus, tiekimo grandines, gerąją gamybos praktiką ir farmacinės kokybės užtikrinimo sistemas, taip pat apie reguliavimo procesus ir dokumentų turinį vaistų kokybei užtikrinti.

3. Kvalifikuotas asmuo turi turėti diplomą, pažymėjimą arba kitą dokumentą, įrodantį, kad kvalifikacija suteikta baigus universitetines studijas arba suinteresuotos valstybės narės pripažintas lygiavertes studijas, kurios tęsėsi ne mažiau kaip ketverius metus ir tai buvo teorinės bei praktinės studijos vienos iš tokių mokslo disciplinų: farmacijos, medicinos, veterinarijos, chemijos, farmacinės chemijos ir technologijos, biologijos.

   Tačiau minimalios universitetinės studijos gali trukti trejus su puse metų, jei po jų vyksta ne mažiau kaip vienus metus trunkantis teorinis ir praktinis mokymas, įskaitant ir šešių mėnesių mokymosi viešoje vaistinėje laikotarpį, kurio baigimas patvirtinamas universitetinio lygio egzamino išlaikymu.

   Jei valstybėje narėje yra dvi universitetinių studijų arba dvi studijų programos, valstybės pripažintos adekvačiomis, ir jei vienos jų trukmė yra ilgesnė kaip ketveri metai, o kitos — ilgesnė kaip treji metai, trejų metų studijos, suteikiančios diplomą, pažymėjimą ar kitokius dokumentus, patvirtinančius oficialią kvalifikaciją, suteikiamą baigus universitetinio lygio arba lygiavertėmis pripažintas studijas, yra laikomos antroje pastraipoje nurodytą trukmės sąlygą atitinkančiomis tokiu mastu, kokiu ta valstybė narė pripažįsta abiejų studijų baigimo diplomų, pažymėjimų ar kitokių oficialią kvalifikaciją patvirtinančių dokumentų lygiavertiškumą.

   Šių studijų programa apima teorines ir praktines studijas, susijusias bent su tokiais pagrindiniais dalykais:

(a) eksperimentinė fizika

(b) bendroji ir neorganinė chemija

(c) organinė chemija

(d) analitinė chemija

(e) farmacinė chemija, įskaitant vaistų analizę

(f) bendroji ir taikomoji biochemija (medicininė)

(g) fiziologija

(h) mikrobiologija

(i) farmakologija

(j) farmacinė technologija

(k) toksikologija

(l) farmakognozija (mokslas, tiriantis augalinės ir gyvūninės kilmės veikliųjų medžiagų sudėtį ir poveikį).

Šių dalykų studijos turėtų būti suderintos taip, kad suteiktų galimybę suinteresuotam asmeniui atlikti 153 straipsnyje nurodytas pareigas.

Kadangi tam tikri diplomai, pažymėjimai ar kiti pirmojoje pastraipoje minimi oficialią kvalifikaciją patvirtinantys dokumentai neatitinka šioje dalyje nustatytų kriterijų, valstybės narės kompetentingos institucijos užtikrina, kad suinteresuotas asmuo įrodytų, jog jo žinios apie nurodytus dalykus yra tinkamo lygio.

4. Kvalifikuotas asmuo turi turėti bent dvejų metų praktinę patirtį, įgytą dirbant visu etatu vienoje ar daugiau įmonių arba nesiekiančių pelno organizacijų, kurios turi gamybos leidimą, vaistų kokybinės analizės, veikliųjų medžiagų kiekybinės analizės ir bandymų bei patikrų, reikalingų vaistų kokybei užtikrinti, srityse.

5. Asmuo, 152 straipsnyje nurodyto asmens veikla užsiimantis nuo Antrosios Tarybos direktyvos 75/319/EEB[20] taikymo dienos Bendrijos narėje, bet neatitinkantis šio priedo nuostatų, turi teisę ir toliau užsiimti ta veikla Sąjungoje.

6. Asmuo, turintis diplomą, pažymėjimą ar kitus dokumentus, įrodančius oficialią kvalifikaciją, įgytą baigus universitetines studijas arba tos valstybės narės lygiavertėmis pripažintas studijas, mokslo disciplinoje, leidžiančioje jam užsiimti 48 straipsnyje nurodyto asmens veikla pagal tos valstybės įstatymus, gali, jei jis pradėjo savo studijas iki 1975 m. gegužės 21 d., būti laikomas kvalifikuotu asmeniu, galinčiu toje valstybėje atlikti 152 straipsnyje nurodyto asmens pareigas, jeigu jis anksčiau, iki 1985 m. gegužės 21 d., po pranešimo apie šią direktyvą vienoje ar daugiau leidimus verstis vaistų gamyba turinčių įmonių ar nesiekiančių pelno organizacijų ne mažiau kaip dvejus metus užsiėmė šia veikla: gamybos priežiūra ir (arba) veikliųjų medžiagų kiekybine ir kokybine analize ir privalomais bandymais bei patikromis tiesiogiai vadovaujant 152 straipsnyje nurodytam asmeniui, siekiant užtikrinti vaistų kokybę.

[20] 1975 m. gegužės 20 d. Antroji Tarybos direktyva 75/319/EEB dėl įstatymais ir kitais teisės aktais priimtų nuostatų, susijusių su patentuotais vaistais, suderinimo, (OL L 147, 1975 6 9, p. 13). Direktyva nebegalioja.

IV PRIEDAS

ŽENKLINIMO DUOMENYS

Ant vaistų antrinės pakuotės arba, kai antrinės pakuotės nėra, ant pirminės pakuotės yra pateikiami šie duomenys:

(a) vaisto pavadinimas, taip pat ir Brailio raštu, stiprumas, farmacinė forma ir, jei tinkama, informacija, kam jis skirtas – kūdikiams, vaikams, ar suaugusiesiems. jei vaiste yra daugiau nei trys veikliosios medžiagos, nurodomas tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN), o jo nesant pateikiamas bendrinis pavadinimas;

(b) veikliųjų medžiagų, pateiktų bendriniais pavadinimais ir išreikštų kokybiškai ir kiekybiškai vienai dozuotei arba pagal vartojimo formą tam tikram tūriui ar masei, sąrašas;

(c) farmacinė forma ir vaisto kiekis masės ar tūrio vienetais arba dozuotėmis;

(d) sąrašas pagalbinių medžiagų, kurių veikimas ar poveikis yra žinomas ir nurodytas išsamiose rekomendacijose, paskelbtose laikantis 68 straipsnio;

(e) vaistų vartojimo metodas ir, jei būtina, vartojimo būdas. Turi būti numatyta tuščia vieta paskirtai dozei užrašyti;

(f) specialus įspėjimas, kad vaistą reikia saugoti nuo vaikų;

(g) specialus įspėjimas, jei jis reikalingas tiems vaistams;

(h) tiksli galutinė tinkamumo vartoti data (mėnuo / metai);

(i) jei reikia, ypatingos laikymo sąlygos;

(j) ypatingos atsargumo priemonės, susijusios su nesuvartotų vaistų arba vaistų atliekų šalinimu, jei tinkama, nuoroda į naudojamą atitinkamą surinkimo sistemą;

(k) rinkodaros leidimo turėtojo pavardė, vardas (pavadinimas) ir adresas ir, jei taikoma, leidimo turėtojo paskirto atstovo pavardė ir vardas (pavadinimas);

(l) rinkodaros leidimo pateikti vaistą rinkai numeriai;

(m) gamybos serijos numeris;

(n) nereceptinių vaistų atveju pateikiamos vartojimo instrukcijos;

(o) vaistų, išskyrus radiofarmacinius vaistus, 67 straipsnio 1 dalyje nurodytos apsaugos priemonės, kuriomis naudodamiesi didmeniniai platintojai ir asmenys, turintys leidimą arba įgalioti tiekti vaistus visuomenei gali:

(i) patikrinti vaistų autentiškumą, ir

(ii) identifikuoti atskiras pakuotes;

• taip pat įtaisai, leidžiantys patikrinti, ar nebuvo pažeista išorinė pakuotė.

V PRIEDAS

VAISTO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS TURINYS

Vaisto charakteristikų santraukoje turi būti pateikta toliau nurodyta informacija tokia tvarka:

(1) vaisto pavadinimas, taip pat stiprumas ir farmacinė forma;

(2) kokybinė ir kiekybinė veikliųjų ir pagalbinių medžiagų sudėtis, kurią būtina žinoti, kad vaistas būtų tinkamai vartojamas. Naudojamas įprastinis bendrinis pavadinimas arba cheminis aprašymas;

(3) farmacinė forma;

(4) klinikiniai duomenys:

- (a) terapinės indikacijos,
- (b) dozavimas ir vartojimo metodas suaugusiems ir, jei būtina, vaikams,
- (c) kontraindikacijos,
- (d) specialios atsargumo priemonės, o imunologiniams vaistams – specialios atsargumo priemonės, kurių turi imtis asmenys, dirbantys su tais vaistais ir duodantys (suleidžiantys) juos pacientams, taip pat ir pacientui skirtos atsargumo priemonės,
- (e) sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos,
- (f) vartojimas nėštumo metu ir maitinant krūtimi,
- (g) poveikis gebėjimui vairuoti transporto priemonę ar valdyti įrengimus,
- (h) nepageidaujamas poveikis,
- (i) perdozavimas (simptomai, neatidėliotinos pagalbos priemonės, priešnuodžiai);

(5) farmakologinės savybės:

- (a) farmakodinaminės savybės,
- (b) farmakokinetinės savybės,
- (c) ikiklinikiniai saugumo duomenys;

(6) farmacinė informacija:

- (a) pagalbinių medžiagų sąrašas,
- (b) svarbiausi nesuderinamumai,
- (c) tinkamumo vartoti laikas, kai būtina po vaisto pradinės būsenos atkūrimo arba kai pirminė pakuotė atidaroma pirmą kartą,
- (d) specialieji laikymo nurodymai,
- (e) talpyklės pobūdis ir turinys,
- (f) jei tinkama, specialios atsargumo priemonės, susijusios su naudotų vaistų arba iš jų atsiradusių atliekų šalinimu. Jei tai antimikrobiniai vaistai, be atsargumo priemonių, įspėjimas, kad netinkamas vaisto šalinimas prisideda prie atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimo;

(7) rinkodaros leidimo turėtojas;

(8) rinkodaros leidimo numeriai;

(9) pirmojo rinkodaros leidimo suteikimo arba leidimo pratęsimo data;

(10) teksto peržiūrėjimo data;

(11) radiofarmaciniams vaistams – detalus vidinio spinduliavimo dozimetrijos aprašas;

(12) radiofarmaciniams vaistams – papildomos išsamios instrukcijos apie ekstemporalų preparatą bei šio preparato kokybės kontrolę ir prireikus – maksimali laikymo trukmė, kurios metu bet koks tarpinis preparatas, toks kaip eliuatas, arba vartoti paruošti vaistai atitiks savo specifikacijas.

Suteikiant leidimus pagal 9–12 straipsnius ir vėliau keičiant jų sąlygas į referencinio vaisto charakteristikų santrauką nereikia įtraukti dalių, nurodančių indikacijas arba dozavimo formas, kurioms vis dar buvo taikoma patento suteikiama teisinė apsauga generinio arba panašaus biologinio vaisto pateikimo rinkai metu.

VI PRIEDAS

PAKUOTĖS LAPELIO TURINYS

Pakuotės lapelyje turi būti pateikta toliau nurodyta informacija tokia tvarka:

(1) vaistui identifikuoti:

(a) vaisto pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma ir, jei tinkama, informacija, kam jis skirtas – kūdikiams, vaikams ar suaugusiesiems. Jei vaiste yra tik viena veiklioji medžiaga ir jei pavadinimas yra sugalvotas, nurodomas tik bendrinis pavadinimas;

(b) farmakoterapinė grupė arba veikimo pobūdis pacientui lengvai suprantamais žodžiais;

(2) terapinės indikacijos;

(3) informacija, kurią reikia žinoti prieš pradedant vartoti vaistą:

(a) kontraindikacijos,

(b) atitinkamos atsargumo priemonės vartojant,

(c) sąveikos su kitais vaistais ir kitokios sąveikos (pavyzdžiui, su alkoholiu, tabaku, maisto produktais), kurios gali turėti poveikį to vaisto veikimui,

(d) specialūs įspėjimai;

(4) būtini ir įprasti nurodymai dėl tinkamo vaisto vartojimo, visų pirma:

(a) dozavimas,

(b) vartojimo metodas ir, jei būtina, vartojimo būdas,

(c) vartojimo dažnis, jei reikia, konkretūs nurodymai, kada tie vaistai gali ar turi būti vartojami,

- ir atitinkamai priklausomai nuo vaisto pobūdžio:

(d) gydymo trukmė, jeigu ji turėtų būti ribojama,

(e) veiksmai, kurių reikia imtis perdozavimo atveju (pavyzdžiui, simptomai, neatidėliotinos pagalbos priemonės),

(f) nurodymai kaip elgtis nepavartojus vienos ar kelių dozių,

(g) jei būtina, nurodymas apie riziką nustojus vartoti vaistą,

(h) speciali rekomendacija pasitarti atitinkamai su gydytoju arba vaistininku norint išsiaiškinti kaip vartoti vaistą;

(5) nepageidaujamų reakcijų, kurios galimos įprastai vartojant vaistą, aprašymas ir, jei būtina, veiksmai, kurių reikia imtis tokiu atveju;

(6) nuorodos dėl:

(a) etiketėje nurodytos galiojimo pabaigos datos su įspėjimu dėl vaisto vartojimo po tos datos,

(b) prireikus - specialių atsargumo priemonių dėl vaistų laikymo,

(c) jei būtina, įspėjimo dėl tam tikrų aiškiai matomų irimo požymių,

(d) išsamios kokybinės sudėties (veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų) ir veikliųjų medžiagų kiekybinės sudėties bendriniais pavadinimais kiekvienąkart pateikiant vaistą,

(e) farmacinės formos ir sudėties masės, tūrio arba dozavimo vienetais kiekvienąkart pateikiant vaistą,

(f) informacijos apie tai, kur pakuotės lapelį galima rasti neįgaliesiems prieinamu formatu,

(g) rinkodaros leidimo turėtojo vardo, pavardės (pavadinimo) ir adreso ir, jei yra, jo paskirtų atstovų valstybėse narėse vardų, pavardžių (pavadinimų),

(h) gamintojo pavadinimo ir adreso;

(7) data, kada tas pakuotės lapelis paskutinį kartą buvo peržiūrėtas;

(8) jei tai antimikrobinės medžiagos, įspėjimas, kad netinkamas vaisto naudojimas ir šalinimas prisideda prie atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymosi.

Informacijos sąraše, išdėstytame 3 punkte, turi būti:

a) atsižvelgiama į tam tikrų vartotojų kategorijų konkrečią būklę (pavyzdžiui, vaikai, nėščios ar krūtimi maitinančios moterys, senyvi žmonės, specifinę patologiją turintys asmenys ir neįgalieji);

b) paminėta, jeigu tinkama, apie galimą poveikį gebėjimui vairuoti transporto priemones ar valdyti įrengimus,

c) išsamiai išvardijamos tos pagalbinės medžiagos, apie kurias svarbu žinoti norint saugiai ir veiksmingai vartoti vaistą ir kurios yra įrašytos į išsamias rekomendacijas, nurodytas 77 straipsnyje.

VII PRIEDAS

28 STRAIPSNYJE NURODYTOS PRITAIKYTŲ SISTEMŲ SRITYS

Vaistai, kurių sudėtyje yra fagų, tais atvejais, kai vaisto sudėtis kinta priklausomai nuo konkrečių klinikinių aplinkybių.

VIII PRIEDAS

ATITIKMENŲ LENTELĖ

Direktyva 2001/83/EB	Reglamentas (EB) Nr. 1901/2006	Ši direktyva
2 straipsnio 1 dalis		1 straipsnio 1 ir 2 dalys
2 straipsnio 2 dalis		1 straipsnio 4 dalis
2 straipsnio 3 dalis		1 straipsnio 3 dalis, 142 straipsnio 1 dalies antrasis
3 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys		1 straipsnio 5 dalies a, b ir c punktai
3 straipsnio 7 dalis		2 straipsnio 1 ir 2 dalys
4 straipsnio 4 dalis		1 straipsnio 10 dalies a punktas
110 straipsnis		1 straipsnio 7 dalis
4 straipsnio 3 dalis		1 straipsnio 9 dalis
4 straipsnio 5 dalis		1 straipsnio 8 dalis
5 straipsnio 1 dalis		3 straipsnio 1 dalis
5 straipsnio 2 dalis		3 straipsnio 2 dalis
5 straipsnio 3 dalis		3 straipsnio 3 dalis
5 straipsnio 4 dalis		3 straipsnio 4 dalis
6 straipsnio 1 dalis		5 straipsnis
6 straipsnio 2 dalis		16 straipsnio 1 dalis
7 straipsnis		16 straipsnio 2 dalis
6 straipsnio 1 dalis		5 straipsnio 1 dalis
8 straipsnio 3 dalis		6 straipsnio 2 dalis ir I priedas
8 straipsnio 3 dalies antra ir trečia pastraipos		6 straipsnio 3 ir 4 dalys
	7 ir 8 straipsniai	6 straipsnio 5 dalis

	9 straipsnis	6 straipsnio 6 dalis
12 straipsnis		7 straipsnis
10 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa		9 straipsnio 1 dalis
10 straipsnio 2 dalies b punkto trečias sakinys		9 straipsnio 3 dalies antra pastraipa
10 straipsnio 1 dalies trečia pastraipa		9 straipsnio 3 dalis
10 straipsnio 2 dalies b punkto antras sakinys		9 straipsnio 4 dalis
10 straipsnio 3 dalis		10 straipsnis
10 straipsnio 4 dalis		11 straipsnis
10a straipsnis		13 straipsnis
10c straipsnis		14 straipsnis
17 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa		30 straipsnis
17 straipsnio 1 dalies antra pastraipa		33 straipsnio 1 ir 2 dalys, 35 straipsnis
17 straipsnio 2 dalis		33 straipsnio 3 dalis
18 straipsnis		33 straipsnio 4 dalis
19 straipsnio 1 dalis		29 straipsnio 1 dalies a, b ir c punktai
	23 straipsnio 1 dalis	48 straipsnio 1 ir 2 dalys
	23 straipsnio 2 dalies pirmos pastraipos įvadinis sakinys bei a ir b punktai	48 straipsnio 3 dalis
	23 straipsnio 2 dalies antra pastraipa	48 straipsnio 4 dalis
	23 straipsnio 3 dalies antra pastraipa	48 straipsnio 5 dalis
	24 straipsnis	48 straipsnio 6 dalis
	28 straipsnio 1 dalies antra pastraipa	49 straipsnio 1 dalis
	28 straipsnio 2 dalis	49 straipsnio 2 dalis
	28 str. 3 dalies pirmas sakinys	49 straipsnio 3 dalis

	29 straipsnio trečia pastraipa	49 straipsnio 4 dalis
20 straipsnio pirma pastraipa		8 straipsnis
21 straipsnis		43 straipsnis
21a straipsnio pirma pastraipa		44 straipsnio 1 dalies a–f punktai
21a straipsnio antra pastraipa		44 straipsnio 2 dalis
22 straipsnis		45 straipsnio 1 ir 2 dalys
26 straipsnio 1 dalis		47 straipsnio 1 dalies a, b ir c punktai
26 straipsnio 2 ir 3 dalys		47 straipsnio 2 ir 3 dalys
6 straipsnio 1a dalis		56 straipsnio 1 dalis
23a straipsnio pirma pastraipa		56 straipsnio 2 dalis
8 straipsnio 2 dalis		56 straipsnio 6 dalis
23a straipsnio trečia pastraipa		56 straipsnio 9 dalis
25 straipsnis		61 straipsnis
70 straipsnis		50 straipsnis
71 straipsnio 1 dalis		51 straipsnio 1 dalies a–d punktai
71 straipsnio 2 dalis		51 straipsnio 3 dalis
71 straipsnio 3 dalis		51 straipsnio 4 dalis
71 straipsnio 4 ir 5 dalys		51 straipsnio 5 ir 6 dalys
72 straipsnis		52 straipsnis
73 straipsnis		53 straipsnis
74 straipsnis		54 straipsnis
74a straipsnis		55 straipsnis
11 straipsnio pirmos pastraipos įvadinis sakinys		62 straipsnio 1 dalis
11 straipsnio antra pastraipa		62 straipsnio 2 dalis

11 straipsnio ketvirta pastraipa		62 straipsnio 3 dalis
58 straipsnis		63 straipsnio 1 dalis
63 straipsnio 2 dalies pirmos pastraipos pirmas sakinys		63 straipsnio 2 dalis
58 straipsnis		63 straipsnio 4 dalis
59 straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos įvadinis sakinys		64 straipsnio 1 dalis
59 straipsnio 1 dalies trečia pastraipa		64 straipsnio 2 dalis
59 straipsnio 3 dalis		64 straipsnio 3 dalis
54 straipsnio įvadinis sakinys		65 straipsnio 1 dalis
54a straipsnis		67 straipsnis
66 straipsnis		68 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
67 straipsnis		68 straipsnio 4 dalis
56 straipsnis		70 straipsnis
56a straipsnis		71 straipsnis
57 straipsnis		72 straipsnis
62 straipsnis		73 straipsnis
63 straipsnio 1 dalies pirma ir antra pastraipos		74 straipsnio 1 ir 2 dalys
63 straipsnio 2 dalies pirmos pastraipos antras sakinys		74 straipsnio 3 dalis
63 str. 3 dalies antras sakinys		74 straipsnio 4 dalis
63 str. 3 dalies pirmas sakinys		75 straipsnio įvadinis sakinys bei a ir b punktai
61 straipsnis		76 straipsnis
60 straipsnis		78 straipsnis
64 straipsnis		79 straipsnis
65 straipsnis		77 straipsnis

10 straipsnio 5 dalis		81 straipsnio 2 dalies d punktas
10 straipsnio 6 dalis		85 straipsnis
27 straipsnis		37 straipsnis
28 straipsnio 1 dalis		34 straipsnio 1 ir 2 dalys, 36 straipsnio 1 ir 2 dalys
28 straipsnio 2 dalis		36 straipsnio 5 ir 6 dalys
28 straipsnio 3 dalis		34 straipsnio 5 dalis
28 straipsnio 4 ir 5 dalys		34 straipsnio 6 ir 7 dalys, 36 straipsnio 6 ir 8 dalys
29 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys		38 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
29 straipsnio 4 dalies pirmas sakinys		38 straipsnio 4 dalis
29 straipsnio 6 dalis		38 straipsnio 5 dalis
30 straipsnio 1 dalis		39 straipsnis
30 straipsnio 2 dalis		40 straipsnis
32 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys		41 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
32 straipsnio 4 dalies pirmos pastraipos įvadinis sakinys ir a–d punktai		41 straipsnio 4 dalies pirmos pastraipos įvadinis sakinys ir a–d punktai
32 straipsnio 4 dalies antra ir trečia pastraipos		41 straipsnio 4 dalies antra ir trečia pastraipos
32 straipsnio 5 dalis		41 straipsnio 5 dalis
33 straipsnis		42 straipsnis
81 straipsnio trečia pastraipa		56 straipsnio 3 dalies antra pastraipa
	33 straipsnis	59 straipsnis
	35 straipsnis	60 straipsnis
34 straipsnis		42 straipsnis
	36 straipsnio 1 dalis	86 straipsnio 1 dalis
	36 straipsnio 2 dalis	86 straipsnio 2 dalis

	36 straipsnio 3 dalis	86 straipsnio 3 dalis
	36 straipsnio 5 dalis	86 straipsnio 4 dalis
22a straipsnio pirmos pastraipos įvadinis sakinys bei a ir b punktai		87 straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos įvadinis sakinys bei a ir b punktai
22a straipsnio antra pastraipa		87 straipsnio 1 dalies antra pastraipa
22a straipsnio 2 ir 3 dalys		87 straipsnio 2 ir 3 dalys
22b straipsnis		88 straipsnis
22c straipsnis		89 straipsnis
23 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys		90 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
23 straipsnio 4 dalies pirma pastraipa		90 straipsnio 4 dalies pirmas sakinys
23 straipsnio 4 dalies antra pastraipa		90 straipsnio 5 dalis
23b straipsnio 1 dalis		92 straipsnio 2 dalis
23b straipsnio 2 dalis		92 straipsnio 3 dalies pirmas ir antras sakiniai
23b straipsnio 2a dalis		92 straipsnio 4 dalies įvadinis sakinys bei a ir b punktai
35 straipsnis		93 straipsnis
	45 straipsnio 1 dalis	94 straipsnio 1 dalis
	46 straipsnio 3 dalis	94 straipsnio 3 dalis
	46 straipsnio 4 dalis	94 straipsnio 4 dalis
	46 straipsnio 5 dalis	94 straipsnio 5 dalis
31 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa		95 straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos pirmas sakinys
		95 straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos antras sakinys
31 straipsnio 1 dalies antra–penkta pastraipos		95 straipsnio 1 dalies antra–penkta pastraipos
31 straipsnio 2, 3 ir 4 dalys		95 straipsnio 2, 3 ir 4 dalys

101 straipsnis		96 straipsnis
102 straipsnio pirmos pastraipos a–e punktai		97 straipsnio 1 dalis
102 straipsnio antra pastraipa		97 straipsnio 2 dalis
103 straipsnis		98 straipsnis
104 straipsnio 1 ir 2 dalys		99 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
104 straipsnio 3 dalies pirma pastraipa		99 straipsnio 4 dalis
104 straipsnio 3 dalies antra pastraipa		99 straipsnio 5 dalis
104 straipsnio 4 dalis		99 straipsnio 6 dalis
104a straipsnis		100 straipsnis
105 straipsnis		101 straipsnis
106 straipsnis		102 straipsnio 1 dalies įvadinis sakinys ir a–c bei e punktai
107l straipsnis		103 straipsnis
106a straipsnis		104 straipsnis
107 straipsnis		105 straipsnio 1–5 dalys
107a straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos pirmas sakinys		106 straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos pirmas sakinys
107a straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos antras sakinys		106 straipsnio 1 dalies pirmos pastraipos trečias sakinys
107a straipsnio 1 dalies antra pastraipa		106 straipsnio 1 dalies antra pastraipa
107a straipsnio 2–6 dalys		106 straipsnio 2–6 dalys
107b straipsnio 1 dalies pirma pastraipa		107 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa
107b straipsnio 1 dalies antra ir trečia pastraipos		107 straipsnio 2 dalis
107b straipsnio 2 ir 3 dalys		107 straipsnio 3 ir 4 dalys
107c straipsnis		108 straipsnis
107d straipsnis		109 straipsnis

107e straipsnis		110 straipsnis
107f straipsnis		111 straipsnis
107g straipsnis		112 straipsnis
107h straipsnis		113 straipsnis
107i straipsnis		114 straipsnis
107j straipsnis		115 straipsnis
107k straipsnis		116 straipsnis
107m straipsnis		117 straipsnis
107n straipsnis		118 straipsnis
107o straipsnis		119 straipsnis
107p straipsnis		120 straipsnis
107q straipsnis		121 straipsnis
108 straipsnis		122 straipsnis
108a straipsnis		123 straipsnis
108b straipsnis		124 straipsnis
13 straipsnis		125 straipsnis
14 straipsnis		126 straipsnis
15 straipsnis		127 straipsnis
39 straipsnis		128 straipsnis
68 straipsnis		129 straipsnis
69 straipsnis		130 straipsnis
100 straipsnis		131 straipsnis
124 straipsnis		132 straipsnis
16 straipsnio 1 ir 2 dalys		133 straipsnis
16 straipsnio 3, 53, 85 ir 119 dalys		133 straipsnio 3 dalis

16a straipsnis		134 straipsnis
16b straipsnis		135 straipsnis
16c straipsnis		136 straipsnis
16d straipsnis		137 straipsnis
16e straipsnis		138 straipsnis
16f straipsnis		139 straipsnis
16g straipsnis		140 straipsnis
16h straipsnio 1 dalis		141 straipsnio 1 dalis
16h straipsnio 2 dalis		141 straipsnio 2 dalies pirma ir antra pastraipos
16h straipsnio 2 dalies penkta pastraipa		141 straipsnio 2 dalies trečia pastraipa
16h straipsnio 3 ir 4 dalys		141 straipsnio 3 ir 4 dalys
40 straipsnio 1 dalis		142 straipsnio 1 dalis
40 straipsnio 2 dalies pirma pastraipa		142 straipsnio 2 dalis
40 straipsnio 2 dalies antra pastraipa		142 straipsnio 3 dalies įvadinis sakinys ir a punktas
40 straipsnio 3 dalis		142 straipsnio 4 dalis
40 straipsnio 4 dalis		142 straipsnio 5 dalis
41 straipsnio pirma pastraipa		143 straipsnio 1 dalies įvadinis sakinys ir a, b ir c punktai
41 straipsnio antra pastraipa		143 straipsnio 2 dalis
42 straipsnis		144 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa, 2 ir 3 dalys
43 straipsnis		144 straipsnio 1 dalies antra pastraipa
44 straipsnis		145 straipsnis
45 straipsnis		146 straipsnis
46 straipsnis		147 straipsnio 1 ir 2 dalys

47a straipsnis		149 straipsnis
52b straipsnio 1 dalis		150 straipsnio 1 dalis
118b straipsnis		150 straipsnio 2 dalis
52b straipsnio 2 dalis		150 straipsnio 3 dalis
48 straipsnio 1 ir 2 dalys		151 straipsnio 1 ir 2 dalys
49 straipsnio 1 dalis		152 straipsnio 1 dalis
51 straipsnis		153 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
52 straipsnis		154 straipsnis
52a straipsnis		157 straipsnis
47 straipsnio pirma–ketvirta pastraipos		160 straipsnis
47 straipsnio penkta pastraipa		161 straipsnis
127 straipsnis		155 straipsnis
46a straipsnis		156 straipsnis
52a straipsnis		157 straipsnis
46b straipsnio 1, 2 ir 3 dalys		158 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
46b straipsnio 4 dalis		158 straipsnio 4 dalis
111b straipsnis		159 straipsnis
76 straipsnis		162 straipsnis
77 straipsnis		163 straipsnis
78 straipsnis		165 straipsnio 1 dalies antras sakinys
79 straipsnis		164 straipsnis
80 straipsnis		166 straipsnio 1–4 dalys
81 straipsnis		167 straipsnis
82 straipsnis		168 straipsnis
83 straipsnis		169 straipsnis

85a straipsnis		170 straipsnis
85b straipsnio 1 dalis		171 straipsnio 1 dalis
85b straipsnio 2 dalies pirma ir trečia pastraipos		171 straipsnio 2 dalis
85b straipsnio 3 ir 4 dalys		171 straipsnio 3 ir 4 dalys
85c straipsnio 1 ir 2 dalys		172 straipsnio 1 ir 2 dalys
85c straipsnio 6 dalis		172 straipsnio 3 dalis
85c straipsnio 3 dalis		173 straipsnio 1 ir 2 dalys
85c straipsnio 4 dalis		174 straipsnio 1 dalis
85c straipsnio 5 dalis		174 straipsnio 2 dalis
85d straipsnis		174 straipsnio 3 dalis
86 straipsnis		175 straipsnis
87 straipsnis		176 straipsnio 1, 2 ir 3 dalys
88 straipsnis		177 straipsnis
89 straipsnis		178 straipsnis
90 straipsnis		179 straipsnis
91 straipsnis		180 straipsnis
92 straipsnis		181 straipsnis
93 straipsnis		182 straipsnis
94 straipsnis		183 straipsnis
95 straipsnis		184 straipsnis
96 straipsnio 1 dalis		185 straipsnio 1 dalis
96 straipsnio 2 dalis		185 straipsnio 3 dalis
97 straipsnis		186 straipsnis
98 straipsnis		187 straipsnis
111 straipsnio 1 dalis		188 straipsnio 1, 2 ir 6 dalys

111 straipsnio 1a dalis		188 straipsnio 3 dalies a punktas
111 straipsnio 1b dalies pirma pastraipa		188 straipsnio 3 dalies b punktas
111 straipsnio 1b dalies antros pastraipos a ir b punktai		188 straipsnio 5 dalies b, d ir f punktai
111 straipsnio 1c dalis		188 straipsnio 6 dalis
111 straipsnio 1d dalis		188 straipsnio 5 dalies g punktas
111 straipsnio 1g dalis		188 straipsnio 7 dalis
111 straipsnio 1h dalis		188 straipsnio 8 dalis
111 straipsnio 3 dalies pirma pastraipa		188 straipsnio 9 dalis
111 straipsnio 3 dalies antra pastraipa		188 straipsnio 10 dalis
111 straipsnio 3 dalies trečia pastraipa		188 straipsnio 11 dalis
111 straipsnio 4 dalis		188 straipsnio 12 dalis
111 straipsnio 5 dalies pirma pastraipa		188 straipsnio 13 dalis
111 straipsnio 6 dalis		188 straipsnio 15 dalis
111 straipsnio 7 dalis		188 straipsnio 16 dalis
111 straipsnio 8 dalis		188 straipsnio 17 dalis
111a straipsnio pirma pastraipa		190 straipsnio 1 dalis
111a straipsnio antra pastraipa		190 straipsnio 2 dalis
112 straipsnis		191 straipsnis
113 straipsnis		192 straipsnis
114 straipsnis		193 straipsnis
115 straipsnis		194 straipsnis
116 straipsnio pirma pastraipa		195 straipsnio 1 dalis
116 straipsnio antra ir trečia pastraipos		195 straipsnio 3 ir 4 dalys
118 straipsnio 1 dalis		195 straipsnio 5 dalis

117 straipsnio 1 dalis		196 straipsnio 1 dalies įvadinis sakinys ir a–e punktai
117 straipsnio 2 ir 3 dalys		196 straipsnio 2 ir 3 dalys
117a straipsnio 1–3 dalys		197 straipsnis
118 straipsnio 2 dalis		198 straipsnis
126 straipsnis		199 straipsnis
118a straipsnis		206 straipsnis
118 straipsnio c punktas		201 straipsnio 2 dalis
122 straipsnis		202 straipsnis
123 straipsnis		203 straipsnis
125 straipsnis		204 straipsnis
126a straipsnio 1–4 dalys		205 straipsnis
126b straipsnis		208 straipsnis
127b straipsnis		207 straipsnis
5a straipsnis		209 straipsnio 1 dalis
8 straipsnio 2a dalis, 2b dalies pirma pastraipa		209 straipsnio 2 dalies pirma pastraipa
8 straipsnio 2b dalies antra pastraipa		209 straipsnio 2 dalies antra pastraipa
18a straipsnio 1 ir 2 dalys		209 straipsnio 3 ir 4 dalys
20 straipsnio antra pastraipa		209 straipsnio 5 dalis
40 straipsnio 1a dalies pirma pastraipa		209 straipsnio 6 dalis
40 straipsnio 3a dalis		209 straipsnio 7 dalis
48 straipsnio 3 dalis		209 straipsnio 8 dalis
104 straipsnio 3 dalies trečia pastraipa		209 straipsnio 9 dalis
127d straipsnio 1 dalis		209 straipsnio 10 dalis
111c straipsnis		210 straipsnis
8 straipsnio 2b dalis		211 straipsnio 1 dalis

20 straipsnio antra pastraipa		211 straipsnio 2 dalis
40 straipsnio 1a dalis		211 straipsnio 3 dalis
40 straipsnio 3a dalis		211 straipsnio 4 dalis
126c straipsnis		211 straipsnio 5 dalis
127d straipsnis		211 straipsnio 9 dalis
127c straipsnis		212 straipsnis
120 straipsnis		213 straipsnis
121 straipsnio 1 dalis		214 straipsnio 1 dalis
121 straipsnio 2 dalies pirma pastraipa		214 straipsnio 2 dalis
121 straipsnio 3 dalies pirma pastraipa		214 straipsnio 3 dalis
121 straipsnio 4 dalis		214 straipsnio 4 dalis
121a straipsnis		215 straipsnis
8 straipsnio 3 dalies a–c punktai		I priedo 1, 2 ir 3 punktai
8 straipsnio 3 dalies d–i punktai		I priedo 6–12 punktai
8 straipsnio 3 dalies ia–m punktai		I priedo 14–20 punktai
9 straipsnis		I priedo 22 punktas
I priedas		II priedas
49 straipsnio 2 dalis		IV priedo 1 punktas
49 straipsnio 2 dalis		IV priedo 4 punktas
49 straipsnio 3 dalies pirma pastraipa		IV priedo 5 punktas
50 straipsnio 1 dalis		IV priedo 6 punktas
50 straipsnio 2 dalies pirma pastraipa		IV priedo 7 punktas
54 straipsnis		65 straipsnis V priedas
11 straipsnis		VI priedas
59 straipsnis		VII priedo 1–7 punktai