EIROPAS
KOMISIJA

Briselē, 26.4.2023.
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PIELIKUMI

dokumentam

Priekšlikums EIROPAS PARLAMENTA UN PADOMES DIREKTĪVAI

par Savienības kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm, un ar ko atceļ Direktīvu 2001/83/EK un Direktīvu 2009/35/EK

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

I PIELIKUMS

PIETEIKUMĀ MINĒTĀ INFORMĀCIJA

(1) Pieteikuma iesniedzēja un, vajadzības gadījumā, ražotāja vārds, uzvārds vai uzņēmuma nosaukums un pastāvīgā adrese;

(2) zāļu nosaukums;

(3) zāļu visu komponentu kvalitatīvie un kvantitatīvie dati, ietverot norādes uz to starptautisko bezīpašnieka nosaukumu (*INN*)), kuru iesaka lietot Pasaules Veselības organizācija (PVO), ja zālēm ir *INN*, vai norāde uz attiecīgo ķīmisko nosaukumu;

(4) vidiskā riska novērtējums (VRN) saskaņā ar 22. un 23. pantā noteiktajām prasībām;

(5) cilvēkiem paredzētām zālēm, kas satur ģenētiski modificētus organismus vai sastāv no tiem, — vidiskā riska novērtējums, kurā identificē un raksturo iespējamos apdraudējumus cilvēka veselībai, dzīvniekiem un videi. Novērtējumu veic saskaņā ar [pārskatītās Regulas (EK) Nr. 726/2004] 8. pantā aprakstītajiem elementiem un šīs direktīvas II pielikuma prasībām, pamatojoties uz Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/18/EK[1] II pielikumā izklāstītajiem principiem, ņemot vērā zāļu specifiku.

(6) ražošanas metodes apraksts;

(7) terapeitiskās indikācijas, kontrindikācijas un blakusparādības;

(8) dozēšana, zaļu forma, ievadīšanas metode un ceļš un paredzētais glabāšanas laiks;

(9) to piesardzības un drošuma pasākumu pamatojums, kas jāveic, uzglabājot zāles, ievadot tās pacientiem un iznīcinot atkritumus, kā arī norāde uz zāļu radīto iespējamo ietekmi uz vidi;

(10) ražotāja izmantoto kontroles metožu apraksts;

(11) rakstisks apstiprinājums, ka zāļu ražotājs ir pārbaudījis aktīvās vielas ražotāja atbilstību labas ražošanas prakses principiem, veicot revīzijas saskaņā ar 160. pantu. Rakstiskajā apstiprinājumā ietver norādi uz revīzijas veikšanas datumu un paziņojumu par to, ka revīzijas rezultāts apliecina to, ka ražotājs ievēro labas ražošanas prakses principus;

(12) rezultāti, kas iegūti:

- (a) farmaceitiskajos (fizikāli ķīmiskajos, bioloģiskajos vai mikrobioloģiskajos) testos,
- (b) neklīniskajos (toksikoloģiskajos un farmakoloģiskajos) testos,
- (c) klīniskā pārbaudē;

(13) attiecīgā gadījumā pierādījumi no citiem klīnisko datu avotiem (beziejaukšanās klīniskie pētījumi, reģistri).

(14) kopsavilkumā par pieteikuma iesniedzēju farmakovigilances sistēmu iekļauj šādus punktus:

[1] Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/18/EK (2001. gada 12. marts) par ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē un Padomes Direktīvas 90/220/EEK atcelšanu — Komisijas paziņojums (OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp.).

(a) pierādījums, ka pieteikuma iesniedzēja rīcībā ir par farmakovigilanci atbildīga kvalificēta persona,

(b) dalībvalstis, kurās kvalificētā persona uzturas un veic savus uzdevumus,

(c) kvalificētās personas kontaktinformācija,

(d) pieteikuma iesniedzēja parakstīts apliecinājums par to, ka tam ir nepieciešamie līdzekļi VI nodaļā minēto uzdevumu un pienākumu pildīšanai,

(e) norāde uz vietu, kur tiek uzturēta farmakovigilances sistēmas pamatlieta par zālēm;

(15) riska pārvaldības sistēmu aprakstošs riska pārvaldības plāns, kuru pieteikuma iesniedzējs ieviesīs saistībā ar attiecīgajām zālēm, un tā kopsavilkums;

(16) paziņojums par tādas klīniskās pārbaudes atbilstību Regulas (ES) Nr. 536/2014 ētiskajām normām, kas veikta ārpus Eiropas Savienības;

(17) zāļu apraksts saskaņā ar 62. pantu, ārējā iepakojuma makets, kas ietver IV pielikumā paredzētās ziņas, un zāļu tiešais iepakojums, kas ietver 66. pantā paredzētās ziņas kopā ar lietošanas instrukciju saskaņā ar 64. pantu;

(18) dokuments, kas apliecina, ka ražotājam savā valstī ir atļauts ražot zāles;

(19) šādu dokumentu kopijas:

(a) visas tirdzniecības atļaujas, kuras iegūtas citā dalībvalstī vai trešā valstī, lai laistu zāles tirgū, kopsavilkums par drošuma datiem, tai skaitā datiem, kas iekļauti periodiski atjauninātajos drošuma ziņojumos, ja tādi pieejami, un ziņojumos par varbūtējām blakusparādībām, pievienojot to dalībvalstu sarakstu, kurās pašlaik izskata saskaņā ar šo direktīvu iesniegtu tirdzniecības atļaujas pieteikumu,

(b) tādu zāļu apraksts, ko pieteikuma iesniedzējs piedāvā saskaņā ar 62. pantu vai ko saskaņā ar 43. pantu ir apstiprinājušas dalībvalsts kompetentās iestādes, un to lietošanas instrukcija, ko piedāvā saskaņā ar 64. pantu vai ko saskaņā ar 76. pantu ir apstiprinājušas dalībvalsts kompetentās iestādes;

(c) sīki izklāstīta informācija par jebkuru lēmumu, ar kuru vai nu Savienībā, vai trešā valstī ir atteikta tirdzniecības atļaujas piešķiršana, un minētā lēmuma pieņemšanas pamatojums;

(20) visām bāreņzāļu statusa zālēm — kopija lēmumam par šāda statusa piešķiršanu, kā definēts [pārskatītās Regulas (EK) Nr. 726/2004] 63. pantā, un attiecīgā aģentūras atzinuma kopija;

(21) ja pieteikums attiecas uz antimikrobiāliem līdzekļiem, pieteikumā iekļauj arī:

a) antimikrobiālu līdzekļu uzraudzības plānu, kurā jo īpaši izklāsta:

(i) informāciju par riska mazināšanas pasākumiem, lai ierobežotu rezistences pret antimikrobiāliem līdzekļiem attīstību saistībā ar zāļu lietošanu, izrakstīšanu un ievadīšanu;

(ii) to, kā tirdzniecības atļaujas turētājs plāno uzraudzīt un ziņot kompetentajai iestādei par rezistenci pret antimikrobiālajiem līdzekļiem;

b) 58. pantā izklāstīto īpašo informācijas prasību aprakstu;

c) sīkāku informāciju par iepakojuma lielumu, kas atbilst parastajai dozēšanai un ārstēšanas ilgumam;

(22) ja pieteikums attiecas uz tirdzniecības atļauju tirgot radionuklīdu ģeneratoru, papildus 6. un 9. pantā noteiktajām prasībām tajā ietver arī:

(a) vispārīgu sistēmas aprakstu kopā ar sīki izstrādātu to sistēmas sastāvdaļu aprakstu, kas var ietekmēt sekundāro nuklīdu preparāta sastāvu vai kvalitāti, un

(b) kvalitatīvus un kvantitatīvus datus par eluātu vai sublimātu;

(23) labas ražošanas prakses sertifikāti.

II PIELIKUMS

ANALĪZES, FARMAKOTOKSIKOLOĢIJAS UN KLĪNISKIE STANDARTI UN PROTOKOLI ATTIECĪBĀ UZ ZĀĻU TESTĒŠANU

SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads un vispārīgie principi

I daļa.	Standartizētas tirdzniecības atļaujas dokumentācijas prasības
1.	1. modulis. Administratīvā informācija
1.1.	Satura rādītājs
1.2.	Pieteikuma veidlapa
1.3.	Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija
1.3.1.	Zāļu apraksts
1.3.2.	Marķējums un lietošanas instrukcija
1.3.3.	Maketi un paraugi
1.4.3.	Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti
1.4.	Informācija par ekspertiem
1.5.	Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem
1.6.	Vidiskā riska novērtējums
2.	2. modulis. Kopsavilkumi
2.1.	Kopējais satura rādītājs
2.2.	Ievads
2.3.	Vispārējais kvalitātes kopsavilkums
2.4.	Neklīniskās izpētes pārskats
2.5.	Klīniskās izpētes pārskats
2.6.	Neklīniskās izpētes kopsavilkums
2.7.	Klīniskās izpētes kopsavilkums
3.	3. modulis. Ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā informācija par zālēm, kas satur ķīmiski un/vai bioloģiski aktīvas vielas
3.1.	Forma un noformējums
3.2.	Saturs: pamatprincipi un pamatprasības
3.2.1.	Aktīvā(-ās) viela(-as)
3.2.1.1.	Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām
3.2.1.2.	Aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanas process
3.2.1.3.	Aktīvās(-o) vielas(-u) raksturojums
3.2.1.4.	Aktīvās(-o) vielas(-u) kontrole
3.2.1.5.	Atsauces standarti vai materiāli

3.2.1.6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

3.2.1.7. Aktīvās(-o) vielas(-u) stabilitāte

3.2.2. Gatavās zāles

3.2.2.1. Gatavo zāļu apraksts un sastāvs

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde

3.2.2.3. Gatavo zāļu ražošanas process

3.2.2.4. Palīgvielu kontrole

3.2.2.5. Gatavo zāļu kontrole

3.2.2.6. Atsauces standarti vai materiāli

3.2.2.7. Gatavo zāļu iepakojums un noslēgšanas sistēma

3.2.2.8. Gatavo zāļu stabilitāte

4. 4. modulis Ziņojumi par neklīnisko izpēti

4.1. Forma un noformējums

4.2. Saturs: pamatprincipi un pamatprasības

4.2.1. Farmakoloģija

4.2.2. Farmakokinētika

4.3.2. Toksikoloģija

5. 5. modulis Ziņojumi par klīnisko izpēti

5.1. Forma un noformējums

5.2. Saturs: pamatprincipi un pamatprasības

5.2.1. Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem

5.2.2. Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kur tiek izmantoti cilvēka biomateriāli

5.3.2. Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem

5.4.2. Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem

5.5.2. Ziņojumi par iedarbīguma un drošuma pētījumiem

5.2.5.1. Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums

5.2.5.2. Ziņojumi par tādu nekontrolētas klīniskās izpētes datu analīzi, kuri atteicas uz vairāk nekā vienu pētījumu, un citi ziņojumi par klīnisko izpēti

5.2.6. Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū

5.2.7. Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti

II daļa. Īpaša tirdzniecības atļaujas dokumentācija un īpašas prasības

1. Plaša lietošana medicīnā

2. Pēc būtības līdzīgas zāles

3. Īpašās situācijās vajadzīgie papildu dati

4. Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles

5. Zāles ar nemainīgu sastāvu
6. Dokumentācija pieteikumiem ārkārtas apstākļos
7. Jauktie tirdzniecības atļauju pieteikumi

III daļa. Specifiskas zāles
1. Bioloģiskas izcelsmes zāles
1.1. No plazmas iegūtās zāles
1.2. Vakcīnas
2. Radiofarmaceitiskie produkti un prekursori
2.1. Radiofarmaceitiskie produkti
2.2. Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai
3. Homeopātiskās zāles
4. Augu izcelsmes zāles
5. Bāreņzāles

IV daļa. Jaunieviestās terapijas zāles
1. Ievads
2. Definīcijas
2.1. Gēnu terapijas zāles
2.2. Somatisko šūnu terapijas zāles
3. Īpašas prasības attiecībā uz 3. moduli
3.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm
3.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm
3.1.2. Ievads: gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas
3.2.1.1. Gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinētās nukleīnskābes sekvenci(-es) vai ģenētiski modificētu(-us) mikroorganismu(-us) vai vīrusu(-us)
3.2.1.2. Gēnu terapijas zāles, kas satur ģenētiski modificētas šūnas
3.2.2. Īpašas prasības
3.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem
3.3.1. Ievads: gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas
3.3.2. Īpašas prasības
3.3.2.1. Izejvielas
3.3.2.2. Ražošanas process
3.3.2.3. Raksturojums un kontroles stratēģija
3.3.2.4. Palīgvielas
3.3.2.5. Izstrādes pētījumi
3.3.2.6. Atsauces materiāli

3.4. Īpašas prasības attiecībā uz jaunieviestās terapijas zālēm, kas ietver ierīces

3.4.1. Jaunieviestās terapijas zāles, kas ietver ierīces, kā minēts Regulas (EK) Nr. 1394/2007 7. pantā

3.4.2. Kombinētas jaunieviestās terapijas zāles, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta d) apakšpunktā

4. Īpašas prasības attiecībā uz 4. moduli

4.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm

4.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

4.2.1. Farmakoloģija

4.2.2. Farmakokinētika

4.2.3. Toksikoloģija

4.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem

4.3.1. Farmakoloģija

4.3.2. Farmakokinētika

4.3.3. Toksikoloģija

5. Īpašas prasības attiecībā uz 5. moduli

5.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm

5.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

5.2.1. Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem

5.2.2. Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem

5.2.3. Drošuma pētījumi

5.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm

5.3.1. Somatisko šūnu terapijas zāles, kuru iedarbības veids balstīts uz noteiktas(-u) aktīvās(-o) biomolekulas(-u) ražošanu

5.3.2. Somatisko šūnu terapijas zāļu komponentu bioizkliede, noturība un ilgtermiņa saikne

5.3.3. Drošuma pētījumi

5.4. Īpašas prasības attiecībā uz audu inženierijas ražojumiem

5.4.1. Farmakokinētikas pētījumi

5.4.2. Farmakodinamikas pētījumi

5.4.3. Drošuma pētījumi

Ievads un vispārīgie principi

(1) Datus un dokumentus, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, ievērojot 8. pantu un 10. panta 1. punktu, iesniedz saskaņā ar šajā pielikumā noteiktajām prasībām un ņemot vērā norādījumus, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 2. sējuma B daļā "Paziņojums pieteikumu iesniedzējiem, cilvēkiem paredzētas zāles, dokumentācijas saturs un noformēšana, kopējais tehniskais dokuments (KTD)".

(2) Datus un dokumentus iesniedz piecos moduļos. 1. modulī ietver Eiropas Kopienas specifiskos administratīvos datus; 2. modulī ietver kvalitatīvus neklīniskās un klīniskās izpētes kopsavilkumus, 3. modulī — ķīmisku, farmaceitisku un bioloģisku informāciju, 4. modulī — ziņojumus par neklīnisko izpēti un 5. modulī — ziņojumus par klīnisko izpēti. Šeit ir noteikta vienota forma visiem SSK ([2]) reģioniem (Eiropas Kopiena, Amerikas Savienotās Valstis, Japāna). Šos piecus moduļus iesniedz, stingri ievērojot formu, saturu un numerācijas sistēmu, kas sīki izklāstīti 2. sējuma B daļā iepriekšminētajā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem.

(3) Eiropas Kopienas KTD noformējums ir attiecināms uz visu veidu tirdzniecības atļaujas pieteikumiem neatkarīgi no piemērojamās procedūras (t. i., centralizētā, savstarpējas atzīšanas vai valsts) un no tā, vai tie ir pilnīgi vai saīsināti pieteikumi. Tas attiecināms arī uz visu veidu produktiem, tai skaitā jaunām ķīmiskām vielām, radiofarmaceitiskiem produktiem, no plazmas iegūtām zālēm, vakcīnām, augu izcelsmes zālēm utt.

(4) Komplektējot tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, pieteikuma iesniedzēji ņem vērā arī zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētu zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, kā to pieņēmusi Patentēto zāļu komiteja (*CPMP*) un publicējusi Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūra (*EMEA*), kā arī pārējās Kopienas farmaceitiskās pamatnostādnes, ko Komisija publicējusi dažādos "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" sējumos.

(5) Uz dokumentācijas kvalitātes daļu (ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko) attiecināmas visas Eiropas Farmakopejas monogrāfijas, tai skaitā vispārīgās monogrāfijas, un vispārīgās nodaļas.

(6) Ražošanas process atbilst prasībām Komisijas Direktīvā 91/356/EEK, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto zāļu labas ražošanas prakses principus un pamatnostādnes ([3]), kā arī labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādnēm, ko publicējusi Komisija "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 4. sējumā.

(7) Pieteikumā iekļauj visu informāciju, kas attiecas uz attiecīgo zāļu izvērtēšanu, neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Jo īpaši sniedz visu attiecīgo informāciju par šo zāļu nepabeigtiem vai pārtrauktiem farmakotoksikoloģiskiem vai klīniskiem testiem vai pārbaudēm un/vai pabeigtām pārbaudēm par terapeitiskajām indikācijām, uz kurām neattiecas pieteikums.

[2] Starptautiskā konference par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto farmaceitisko produktu reģistrācijai.
[3] OV L 193, 17.7.1991., 30. lpp.

(8) Eiropas Kopienā veiktai klīniskai pārbaudei jāatbilst prasībām, kas noteiktas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm ([4]). Lai, novērtējot pieteikumu, ņemtu vērā klīnisko pārbaudi, kas zālēm, kuras paredzēts izmantot Eiropas Kopienā, veikta ārpus Eiropas Kopienas, to plāno, veic un par to ziņo atbilstoši labas klīniskās prakses un ētikas principiem, pamatojoties uz principiem, kas ir līdzvērtīgi Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem. Tos veic saskaņā ar ētiskajiem principiem, kas ir noteikti, piemēram, Helsinku Deklarācijā.

(9) Neklīniskos (farmakotoksikoloģiskos) pētījumus veic saskaņā ar labas laboratorijas prakses noteikumiem, kas paredzēti Padomes Direktīvā 87/18/EEK par normatīvo un administratīvo aktu saskaņošanu attiecībā uz labas laboratorijas prakses principu piemērošanu un pārbaudēm saistībā ar to piemērošanu ķīmisko vielu testos ([5]) un Padomes Direktīvā 88/320/EEK par labas laboratoriju prakses (LLP) pārbaudi un apstiprināšanu ([6]).

(10) Dalībvalstis nodrošina, lai visus pētījumus ar dzīvniekiem veiktu saskaņā ar Padomes Direktīvu 86/609/EEK (1986. gada 24. novembris) par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz to dzīvnieku aizsardzību, kurus izmanto izmēģinājumos un citiem zinātniskiem mērķiem.

(11) Lai pārraudzītu ieguvumu un riska novērtējumu, visu jauno informāciju, kas nav sākotnējā pieteikumā, kā arī visu farmakoloģiskās uzraudzības informāciju iesniedz kompetentajai iestādei. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas visas izmaiņas dokumentācijas datos iesniedz kompetentajām iestādēm saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 1084/2003 ([7]) un (EK) Nr. 1085/2003 ([8]) prasībām vai, attiecīgā gadījumā, saskaņā ar valsts noteikumiem, kā arī ar prasībām, ko Komisija publicējusi "Eiropas Kopienas Zāļu tiesiskā regulējuma" 9. sējumā.

Šis pielikums ir sadalīts četrās dažādās daļās:

— I daļā aprakstītas pieteikuma formas, zāļu apraksta, marķējuma, lietošanas instrukcijas un noformējuma prasības standarta pieteikumiem (1.–5. modulis).

— II daļā noteiktas atkāpes "Īpašiem pieteikumiem", t. i., vispāratzītai lietošanai medicīnā, pēc būtības līdzīgām zālēm, zālēm ar nemainīgu sastāvu, līdzīgām bioloģiskas izcelsmes zālēm, ārkārtas apstākļiem un jaukta tipa pieteikumiem (daļēji bibliogrāfiski un daļēji pašu veikti pētījumi).

— III daļā noteiktas "Īpašas prasības pieteikumiem" par bioloģiskas izcelsmes zālēm (plazmas pamatlieta; vakcīnas antigēnu pamatlieta),

[4] OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.
[5] OV L 15, 17.1.1987., 29. lpp.
[6] OV L 145, 11.6.1988., 35. lpp.
[7] OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.
[8] OV L 159, 27.6.2003., 1. lpp.

radiofarmaceitiskiem produktiem, homeopātiskām zālēm, augu izcelsmes zālēm un bāreņzālēm.

— IV daļa attiecas uz "Jaunieviestās terapijas zālēm", un tajā noteiktas īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm (izmantojot cilvēka autologu vai alogēnu sistēmu vai ksenogēnu sistēmu) un gan cilvēka, gan dzīvnieku izcelsmes šūnu terapijas zālēm, kā arī ksenogēnu transplantācijas zālēm.

I DAĻA

STANDARTIZĒTAS TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJAS PRASĪBAS

1. 1. MODULIS. ADMINISTRATĪVĀ INFORMĀCIJA

1.1. **Satura rādītājs**

Sniedz visaptverošu iesniegtā tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 1.–5. moduļa satura rādītāju.

1.2. **Pieteikuma veidlapa**

Zāles, uz kurām attiecas pieteikums, identificē, norādot nosaukumu un aktīvās(-o) vielas(-u) nosaukumu, kā arī zāļu formu, ievadīšanas ceļu, stiprumu un galīgo noformējumu, tai skaitā iepakojumu.

Uzrāda pieteikuma iesniedzēja vārdu, uzvārdu vai nosaukumu un adresi, ražotāju nosaukumus un adreses un ražotnes, kas iesaistītas dažādos ražošanas posmos, arī gatavo zāļu ražotāju un aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāju(-us), un attiecīgā gadījumā — ievedēja nosaukumu un adresi.

Pieteikuma iesniedzējs norāda pieteikuma veidu, kā arī iesniegtos paraugus, ja tādi ir.

Administratīvo datu pielikumā iekļauj 40. pantā noteiktās ražošanas atļaujas kopijas un to valstu sarakstu, kuras piešķīrušas atļauju, dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. pantu un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums.

Kā norādīts pieteikuma veidlapā, pieteikuma iesniedzēji cita starpā sniedz sīku informāciju par zālēm, uz kurām attiecas pieteikums, pieteikuma juridisko pamatu, paredzamo tirdzniecības atļaujas turētāju un ražotāju(-us), kā arī informāciju par bāreņzāļu statusu, zinātniskajām konsultācijām un pediatriskās izstrādes programmu.

1.3. Zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija

1.3.1. *Zāļu apraksts*

Pieteikuma iesniedzējs piedāvā zāļu aprakstu saskaņā ar 11. pantu.

1.3.2. *Marķējums un lietošanas instrukcija*

Sniedz piedāvāto marķējuma tekstu tiešajam un ārējam iepakojumam, kā arī lietošanas instrukcijai. Teksts ir saskaņā ar visiem obligātajiem punktiem, kas uzskaitīti V sadaļā par cilvēkiem paredzēto zāļu marķēšanu (63. pants) un par lietošanas instrukcijām (59. pants).

1.3.3. *Maketi un paraugi*

Pieteikuma iesniedzējs sniedz attiecīgo zāļu tiešā un ārējā iepakojuma, marķējuma un lietošanas instrukciju paraugus un/vai maketus.

1.3.4. *Dalībvalstīs jau apstiprinātie zāļu apraksti*

Pieteikuma veidlapas administratīvo datu pielikumā attiecīgā gadījumā iekļauj dalībvalstu visu apstiprināto zāļu aprakstu kopijas saskaņā ar 11. un 21. pantu un to valstu sarakstu, kurām iesniegts pieteikums, ja tādas ir.

1.4. Informācija par ekspertiem

Saskaņā ar 12. panta 2. punktu ekspertiem jāsniedz sīki izstrādāti novērojumu ziņojumi par dokumentiem un datiem, kuri veido tirdzniecības atļaujas dokumentāciju, un jo īpaši par 3., 4. un 5. moduli (attiecīgi ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija, neklīniskās izpētes dokumentācija un klīniskās izpētes dokumentācija). Ekspertiem jāpievērš uzmanība kritiskajiem punktiem, kas saistīti ar zāļu kvalitāti un to pētījumu kvalitāti, kuri veikti ar dzīvniekiem un cilvēkiem, kā arī jānorāda visi izvērtējumam svarīgie dati.

Šīs prasības izpilda, sniedzot vispārēju kvalitātes kopsavilkumu, neklīniskās izpētes pārskatu (dati no pētījumiem, kas veikti ar dzīvniekiem) un klīniskās izpētes pārskatu, ko pievieno tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 2. modulim. Ekspertu parakstītu deklarāciju kopā ar īsu informāciju par viņu izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi sniedz 1. modulī. Ekspertiem vajadzīga piemērota tehniskā vai profesionālā kvalifikācija. Jāatspoguļo eksperta un pieteikuma iesniedzēja profesionālās attiecības.

1.5. **Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem**

Īpašas prasības atšķirīgiem pieteikumiem ir sniegtas šā pielikuma II daļā.

1.6. **Vidiskā riska novērtējums**

Attiecīgā gadījumā tirdzniecības atļauju pieteikumos iekļauj riska novērtējuma pārskatu, kurā izvērtēts iespējamais vidiskais risks zāļu lietošanas un/vai utilizācijas dēļ, un sniedz priekšlikumus attiecīga marķējuma noteikumiem. Jāpievērš uzmanība vidiskajam riskam, kas saistīts ar tādu zāļu izlaišanu vidē, kuras satur ĢMO (ģenētiski modificētus organismus) tādā nozīmē, kāda noteikta 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/18/EK (2001. gada 12. marts) par ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē un Padomes Direktīvas 90/220/EEK ([9]) atcelšanu, vai kuras no tiem sastāv.

Informāciju, kas attiecas uz vidisko risku, pievieno 1. moduļa papildinājumā.

Informāciju sniedz saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK noteikumiem, ņemot vērā visus Komisijas publicētos norādījumus saistībā ar minētās direktīvas īstenošanu.

Informācijā ietilpst:

— ievads;

— rakstveida piekrišanas vai piekrišanu kopijas par ĢMO apzinātu izplatīšanu vidē izpētes un izstrādes nolūkā saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK B daļu;

— Direktīvas 2001/18/EK II–IV pielikumā noteiktā informācija, arī ĢMO atklāšanas un identificēšanas metodes un kods, un visa vidiskā riska izvērtēšanai svarīgā papildu informācija par ĢMO vai zālēm;

— vidiskā riska novērtējuma (VRN) ziņojums, kas sagatavots, pamatojoties uz Direktīvas 2001/18/EK III un IV pielikumā noteikto informāciju un saskaņā ar Direktīvas 2001/18/EK II pielikumu;

— ņemot vērā iepriekšminēto informāciju un VRN, slēdziens, kurā ieteikta atbilstoša riska pārvaldības stratēģija, kurā ietverts plāns attiecīgo ĢMO un zāļu uzraudzībai pēc laišanas tirgū un norādīti visi īpašie dati, kuriem jābūt iekļautiem zāļu aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā;

— attiecīgi sabiedrības informēšanas pasākumi.

[9] OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp.

Ietver arī autora parakstu ar datumu, informāciju par autora izglītību, apmācību un profesionālo pieredzi un paziņojumu par autora attiecībām ar pieteikuma iesniedzēju.

2. 2. MODULIS. KOPSAVILKUMI

Šā moduļa mērķis ir apkopot ķīmiskos, farmaceitiskos un bioloģiskos datus, neklīniskās izpētes datus un klīniskās izpētes datus, kas sniegti tirdzniecības atļaujas dokumentācijas 3., 4. un 5. modulī, kā arī sniegt šīs direktīvas 12. pantā aprakstītos ziņojumus/pārskatus.

Uzmanību pievērš kritiskajiem punktiem un analizē tos. Sniedz faktu kopsavilkumus, arī tabulas veidā. Ziņojumos sniedz savstarpējas norādes uz tabulām vai uz informāciju, kas ietverta 3. moduļa galvenajā dokumentācijā (ķīmiskā, farmaceitiskā un bioloģiskā dokumentācija), 4. moduļa galvenajā dokumentācijā (neklīniskā dokumentācija) un 5. moduļa galvenajā dokumentācijā (klīniskā dokumentācija).

Informāciju, kas ietverta 2. modulī, sniedz, ievērojot formu, saturu un numerācijas sistēmu, kas norādīta 2. sējumā Paziņojumā pieteikumu iesniedzējiem. Pārskati un kopsavilkumi atbilst turpmāk norādītajiem pamatprincipiem un pamatprasībām.

2.1. Kopējais satura rādītājs

2. modulī iekļauj 2.–5. modulī iesniegtās zinātniskās dokumentācijas satura rādītāju.

2.2. Ievads

Sniedz informāciju par to zāļu farmakoloģisko klasi, iedarbības veidu un paredzēto klīnisko izmantošanu, kurām pieprasa tirdzniecības atļauju.

2.3. Vispārējais kvalitātes kopsavilkums

Vispārējā kvalitātes kopsavilkumā sniedz pārskatu par ķīmiskajiem, farmaceitiskajiem un bioloģiskajiem datiem.

Uzsver galvenos kritiskos parametrus un ar kvalitāti saistītos jautājumus, kā arī pamatojumu gadījumos, kad netiek ievērotas attiecīgās pamatnostādnes. Šajā dokumentā ievērota attiecīgo 3. modulī sniegto detalizēto datu joma un izklāsts.

2.4. Neklīniskās izpētes pārskats

Nepieciešams integrēts un kritisks zāļu neklīniskās izpētes ar dzīvniekiem / *in vitro* izvērtējums. Iekļauj testēšanas stratēģijas un atkāpju no attiecīgajām pamatnostādnēm izklāstu un pamatojumu.

Izņemot bioloģiskas izcelsmes zālēm, iekļauj piemaisījumu un sadalīšanās produktu un to iespējamās farmakoloģiskās un toksikoloģiskās iedarbības novērtējumu. Jāizskata visas hilaritātes, ķīmiskās formas un piemaisījumu sastāva atšķirības starp neklīniskajā izpētē izmantoto savienojumu un tirgū laižamajām zālēm.

Jānovērtē bioloģiskas izcelsmes zāļu neklīniskajā izpētē un klīniskajā izpētē izmantotā materiāla un pārdodamo zāļu salīdzināmība.

Visas jaunās palīgvielas ir īpaši jānovērtē drošuma ziņā.

Nosaka zāļu īpašības atbilstoši neklīniskajai izpētei, kā arī izskata iegūtos konstatējumus par zāļu drošumu paredzētajā klīniskajā izmantojumā cilvēkiem.

2.5. Klīniskās izpētes pārskats

Klīniskās izpētes pārskats paredzēts, lai sniegtu klīniskās izpētes kopsavilkumā un 5. modulī iekļauto klīniskās izpētes datu kritisku analīzi. Paredz zāļu klīniskās izstrādes metodi, arī kritisku pētījuma plānu, un ar pētījumiem saistītos lēmumus un pētījumu veikšanu.

Sniedz īsu pārskatu par iegūtajiem klīniskajiem konstatējumiem, tai skaitā par būtiskiem ierobežojumiem, kā arī ieguvumu un risku izvērtējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu secinājumiem. Vajadzīgs skaidrojums par to, kā iegūtie konstatējumi par iedarbīgumu un drošumu pamato paredzēto devu un mērķindikācijas, kā arī izvērtējums par to, kā zāļu apraksts un citi paņēmieni optimizēs ieguvumus un pārvaldīs riskus.

Izskata iedarbīguma un drošuma jautājumus, kas radušies zāļu izstrādes laikā, kā arī neatrisinātos jautājumus.

2.6. Neklīniskās izpētes kopsavilkums

Ar dzīvniekiem / *in vitro* veikto farmakoloģijas, farmakokinētikas un toksikoloģijas pētījumu rezultātus sniedz kā faktu rakstveida un tabulas veida kopsavilkumus, ko sniedz šādā secībā:

— ievads

— rakstveida kopsavilkums par farmakoloģiju,

— kopsavilkums par farmakoloģiju tabulas veidā,

— rakstveida kopsavilkums par farmakokinētiku,

— kopsavilkums par farmakokinētiku tabulas veidā,

— rakstveida kopsavilkums par toksikoloģiju,

— kopsavilkums par toksikoloģiju tabulas veidā.

2.7. **Klīniskās izpētes kopsavilkums**

Sniedz detalizētu faktu kopsavilkumu par zāļu klīnisko informāciju, kas iekļauta 5. modulī. Tajā iekļauj visu biofarmaceitisko pētījumu, klīnisko farmakoloģijas pētījumu un klīniskā iedarbīguma un drošuma pētījumu rezultātus. Vajadzīgs atsevišķo pētījumu konspekts.

Apkopoto klīnisko informāciju sniedz šādā secībā:

— kopsavilkums par biofarmaceitiskajiem pētījumiem un saistītajām analīzes metodēm,

— klīnisko farmakoloģijas pētījumu kopsavilkums,

— kopsavilkums par klīnisko iedarbīgumu,

— kopsavilkums par klīnisko drošumu,

— atsevišķo pētījumu konspekts.

3. 3. MODULIS. ĶĪMISKĀ, FARMACEITISKĀ UN BIOLOĢISKĀ INFORMĀCIJA PAR ZĀLĒM, KAS SATUR ĶĪMISKI UN/VAI BIOLOĢISKI AKTĪVAS VIELAS

3.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 3. moduļa izklāsts ir šāds:

— satura rādītājs

— datu kopums

— *aktīvā viela*

Vispārīga informācija

— Nomenklatūra

— Struktūra

— Vispārīgas īpašības

Ražošana

— Ražotājs(-i)

— Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts

— Izejvielu kontrole

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai izvērtējums

— Ražošanas procesa uzlabošana

Raksturojums

— Struktūras un citu raksturīgo pazīmju izskaidrojums

— Piemaisījumi

Aktīvās vielas kontrole

— Specifikācija

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Specifikācijas pamatojums

Atsauces standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Gatavās zāles*

Zāļu apraksts un sastāvs

Farmaceitiskā izstrāde

— Zāļu sastāvdaļas

— Aktīvā viela

— Palīgvielas

— Zāles

— Preparāta izstrāde

— Devas palielināšana

— Fizikālķīmiskās un bioloģiskās īpašības

— Ražošanas procesa uzlabošana

— Iepakojuma noslēgšanas sistēma

— Mikrobioloģiskās īpašības

— Saderība

Ražošana

— Ražotājs(-i)

— Sērijas sastāvs

— Ražošanas procesa un procesa vadības apraksts

— Kritisko posmu un starpposmu kontrole

— Procesa validācija un/vai izvērtējums

Palīgvielu kontrole

— Specifikācijas

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Specifikāciju pamatojums

— Cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielas

— Jaunas palīgvielas

Gatavo zāļu kontrole

— Specifikācija(-as)

— Analītiskās procedūras

— Analītisko procedūru validācija

— Sēriju analīzes

— Piemaisījumu raksturojums

— Specifikācijas(-u) pamatojums

Atsauces standarti vai materiāli

Iepakojuma noslēgšanas sistēma

Stabilitāte

— Kopsavilkums un secinājumi par stabilitāti

— Pēcapstiprināšanas stabilitātes protokols un ar stabilitāti saistītās saistības

— Dati par stabilitāti

— *Papildinājumi*

— Iekārtas un aprīkojums (tikai bioloģiskas izcelsmes zālēm)

— Iespējamā ierosinātāja drošuma izvērtējums

— Palīgvielas

— *Eiropas Kopienas papildu informācija*

— Zāļu procesa validācijas shēma

— Medicīniska ierīce

— Atbilstības sertifikāts(-i)

— Zāles, kuras satur vai kuru ražošanas procesā izmanto dzīvnieku un/vai cilvēka izcelsmes izejvielas (*TSE* procedūra)

— Literatūras atsauces

3.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

1) Sniedzamajos ķīmiskajos, farmaceitiskajos un bioloģiskajos datos iekļauj šādu attiecīgo informāciju par aktīvo(-ajām) vielu(-ām) un par gatavajām zālēm: izstrāde, ražošanas process, raksturojums un īpašības, kvalitātes kontroles darbības un prasības, stabilitāte, kā arī gatavo zāļu sastāva un noformējuma apraksts.

2) Sniedz divas galvenās informācijas paketes attiecīgi par aktīvo(-ajām) vielu(-ām) un par gatavajām zālēm.

3) Šajā modulī papildus sniedz detalizētu informāciju par izejvielām un jēlvielām, kuras izmanto aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanā, un par palīgvielām, kuras iekļauj gatavajās zālēs.

4) Visas procedūras un metodes, kuras izmanto aktīvās vielas un gatavo zāļu ražošanā un kontrolē, sīki apraksta, lai tās varētu atkārtot kontroles testos, kurus veic pēc kompetentās iestādes pieprasījuma. Visas testa procedūras atbilst jaunākajām zinātnes atziņām un ir validētas. Tiek sniegti validācijas pētījumu rezultāti. Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās testu procedūras, šo aprakstu aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(-ām) un vispārīgo(-ajām) nodaļu(-ām).

5) Eiropas Farmakopejas monogrāfijas ir piemērojamas visām tajā iekļautajām vielām, preparātiem un zāļu formām. Attiecībā uz citām vielām katra dalībvalsts var prasīt, lai tiktu ievērota tās nacionālā farmakopeja.

Tomēr tad, ja Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā minētais materiāls ir pagatavots ar tādu metodi, kuras dēļ tajā var palikt piemaisījumi, uz kuriem neattiecas farmakopejas monogrāfija, jābūt norādītiem šiem piemaisījumiem un to maksimālajiem pieļaujamajiem daudzumiem un jābūt aprakstītai piemērotai testa procedūrai. Ja specifikācija, kas iekļauta Eiropas Farmakopejā vai dalībvalsts farmakopejā, varētu nebūt pietiekama, lai nodrošinātu vielas kvalitāti, kompetentās iestādes var pieprasīt no tirdzniecības atļaujas turētāja piemērotākas specifikācijas. Kompetentās iestādes informē iestādes, kas ir

atbildīgas par attiecīgo farmakopeju. Tirdzniecības atļaujas turētājs sniedz šo farmakopeju pārzinošajām iestādēm sīkas ziņas par varbūtējo nepietiekamību un par papildus izmantotajām specifikācijām.

Veicot Eiropas Farmakopejā iekļautās analītiskās procedūras, šo aprakstu katrā attiecīgajā iedaļā aizstāj ar atbilstošo detalizēto atsauci uz monogrāfiju(-ām) un vispārīgo(-ajām) nodaļu(-ām).

6) Ja izejvielas un jēlvielas, aktīvā(-ās) viela(-as) vai palīgviela(-as) nav aprakstītas ne Eiropas Farmakopejā, ne dalībvalsts farmakopejā, var akceptēt atbilstību monogrāfijai kādas trešās valsts farmakopejā. Šādos gadījumos pieteikuma iesniedzējs iesniedz monogrāfijas eksemplāru kopā ar monogrāfijā ietverto analītisko procedūru validējumu un attiecīgā gadījumā — tulkojumu.

7) Ja aktīvā viela un/vai jēlviela un izejviela vai palīgviela(-as) ir iekļauta(-as) kādā Eiropas Farmakopejas monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt atbilstības sertifikātu, kuru uzrāda attiecīgajā šā moduļa iedaļā, ja to piešķīris Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts. Jāuzskata, ka šie sertifikāti, kas apliecina atbilstību Eiropas Farmakopejas monogrāfijai, aizstāj attiecīgos šajā modulī aprakstīto atbilstošo iedaļu datus. Ražotājs pieteikuma iesniedzējam sniedz rakstveida apstiprinājumu, ka ražošanas process nav mainīts kopš brīža, kad Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts izdevis atbilstības sertifikātu.

8) Par noteiktu aktīvo vielu aktīvās vielas ražotājs vai pieteikuma iesniedzējs var vienoties, ka informāciju par:

i) ražošanas procesa sīku aprakstu;

ii) kvalitātes kontroli ražošanas laikā un

iii) procesa validāciju,

aktīvās vielas ražotājs iesniedz atsevišķā dokumentā kā aktīvās vielas pamatlietu tieši kompetentajām iestādēm.

Tomēr šajā gadījumā ražotājs sniedz pieteikuma iesniedzējam visas ziņas, kas iesniedzējam var būt vajadzīgas, lai varētu uzņemties atbildību par attiecīgajām zālēm. Ražotājs rakstiski apstiprina pieteikuma iesniedzējam to, ka viņš nodrošina visu sēriju atbilstību paraugam un ka viņš bez pieteikuma iesniedzēja ziņas nemaina ražošanas procesu vai specifikācijas. Kompetentajām iestādēm iesniedz dokumentus un datus, kas pamato pieteikumu attiecībā uz šādām izmaiņām; minētos dokumentus un datus

iesniedz arī pieteikuma iesniedzējam, izskatot aktīvās vielas pamatlietas atklāto daļu.

9) Īpaši pasākumi, kas saistīti ar dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas profilaksi (atgremotāju izcelsmes materiāli): pieteikuma iesniedzējam jāpierāda katrā ražošanas procesa posmā izmantoto materiālu atbilstība "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska samazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*. Atbilstību minētajiem norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot Eiropas Zāļu kvalitātes direktorātā sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai, vai arī sniedzot zinātniskus datus, kas šo atbilstību pamato.

10) Par iespējamajiem ierosinātājiem sniedz informāciju, kurā novērtēts iespējamo vīrusu vai nevīrusu ierosinātāju piemaisījumu risks, kā noteikts attiecīgajās pamatnostādnēs, kā arī attiecīgajā Eiropas Farmakopejas vispārīgajā monogrāfijā un vispārīgajā nodaļā.

11) Pietiekami sīki apraksta zāļu ražošanas procesa posmos un kontroles darbībās izmantojamās speciālās iekārtas un aprīkojumu.

12) Ja saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (ES) 2017/745 ([10]) 1. panta 8. punkta otro daļu vai 1. panta 9. punkta otro daļu kādu izstrādājumu reglamentē šī direktīva, tirdzniecības atļaujas dokumentācijā iekļauj vai nu rezultātus (ja tādi pieejami), kas iegūti, novērtējot ierīces daļas atbilstību attiecīgajām minētās regulas I pielikumā izklāstītajām vispārīgajām drošuma un veiktspējas prasībām, kas ietilpst ražotāja ES atbilstības deklarācijā, vai arī attiecīgo sertifikātu, ko izdevusi paziņotā struktūra un kas ražotājam ļauj medicīniskajai ierīcei piestiprināt *CE* zīmi.

Ja pirmajā daļā minētie atbilstības novērtējuma rezultāti dokumentācijā neietilpst un ja saskaņā ar Regulu (ES) 2017/745 attiecībā uz atsevišķi izmantotas ierīces atbilstības novērtēšanu ir prasīts iesaistīt paziņoto struktūru, iestāde pieprasa, lai pieteikuma iesniedzējs par ierīces daļas atbilstību attiecīgajām minētās regulas I pielikumā izklāstītajām vispārīgajām drošuma un veiktspējas prasībām iesniegtu atzinumu, ko izdevusi paziņotā struktūra, kura saskaņā ar minēto regulu ir iecelta attiecīgajam ierīces tipam.

3.2.1. *Aktīvā(-ās) viela(-as)*

[10] Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) 2017/745 (2017. gada 5. aprīlis), kas attiecas uz medicīniskām ierīcēm, ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK, Regulu (EK) Nr. 178/2002 un Regulu (EK) Nr. 1223/2009 un atceļ Padomes Direktīvas 90/385/EK un 93/42/EEK (OV L 117, 5.5.2017., 1. lpp.).

3.2.1.1. Vispārīga informācija un informācija par izejvielām un jēlvielām

a) Sniedz informāciju par aktīvās vielas nomenklatūru, arī ieteikto starptautisko bezīpašnieka nosaukumu (*INN*), Eiropas Farmakopejas nosaukumu, attiecīgā gadījumā ķīmisko(-os) nosaukumu(-us).

Norāda struktūrformulu, arī relatīvo un absolūto stereoķīmiju, molekulformulu un relatīvo molekulmasu. Biotehnoloģiskām zālēm piemērotos gadījumos norāda shematisko aminoskābju sekvenci un relatīvo molekulmasu.

Sniedz sarakstu ar aktīvās vielas fizikālķīmiskajām un citām attiecīgām īpašībām, kā arī bioloģiskas izcelsmes zālēm norāda bioloģisko aktivitāti.

b) Šajā pielikumā "izejvielas" nozīmē visus materiālus, no kā ražo vai ekstrahē aktīvo vielu.

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm "izejvielas" nozīmē visas bioloģiskas izcelsmes vielas, piemēram, mikroorganismus, augu vai dzīvnieku izcelsmes orgānus un audus, cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes šūnas vai šķidrumus (arī asins vai plazma) un šūnu biotehnoloģisko uzbūvi (šūnu substrāti, kas ir rekombinanti vai nav, arī cilmes šūnas).

Bioloģiskas izcelsmes zāles ir zāles, kurā aktīvā viela ir bioloģiskas izcelsmes viela. Bioloģiskas izcelsmes viela ir tāda, kuru ražo vai ekstrahē no bioloģiska avota un kuras raksturojumam un kvalitātes noteikšanai jāveic fizikālie, ķīmiskie un bioloģiskie testi, kā arī jākontrolē ražošanas process. Par bioloģiskas izcelsmes zālēm uzskata: imunoloģiskas zāles un no cilvēka asins un plazmas iegūtas zāles, kas definētas attiecīgi 1. panta 4. un 10. punktā; zāles, uz kurām attiecas Regulas (EEK) Nr. 2309/93 pielikuma A daļa; šā pielikuma IV daļā definētās jaunievieštās terapijas zāles.

Citas vielas, ko izmanto aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanā vai ekstrahēšanā, bet no kurām tieši šo aktīvo vielu neiegūst, piemēram, reaģenti, barotnes, teļu embrionālais serums, piedevas, hromatogrāfijā izmantojamās bufervielas utt., sauc par jēlvielām.

3.2.1.2. Aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanas process

a) Aktīvās vielas ražošanas procesa apraksts nosaka pieteikuma iesniedzēja saistības attiecībā uz aktīvās vielas ražošanu. Lai pienācīgi aprakstītu ražošanas procesu un procesa vadību, sniedz atbilstošu informāciju, kas noteikta Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

b) Uzskaita visus aktīvās(-o) vielas(-u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Uzskaita jēlvielas, kā arī dokumentē to kvalitāti un kontroli.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražotnes vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

c) Uz bioloģiskas izcelsmes zālēm attiecas šādas papildu prasības.

Tiek aprakstīta un dokumentēta izejmateriālu izcelsme un vēsture.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas profilaksei pieteikuma iesniedzējam jāpierāda, ka aktīvā viela atbilst "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska mazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Ja izmanto šūnu bankas, tad jāatspoguļo tas, ka šūnu īpašības palikušas nemainītas pirms un pēc ražošanā lietotās pasāžas.

Ar testiem pārbauda, vai sējmateriālos, šūnu bankās, serumu vai plazmas fondos un citos bioloģiskas izcelsmes materiālos un, ja iespējams, materiālos, no kuriem tie iegūti, nav iespējamo slimības ierosinātāju.

Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, ja turpmāka apstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija.

Vakcīnas ražošanu iespēju robežās balsta uz sējmateriālu sēriju sistēmu un uz izveidotajām šūnu bankām. Bakteriālajām un vīrusu vakcīnām infekcijas izraisītāja raksturīgās pazīmes pierāda sējmateriālā. Dzīvām vakcīnām sējmateriālā papildus pierāda vājināšanās raksturīgo pazīmju stabilitāti; ja ar šo pierādījumu nepietiek, vājināšanās raksturīgās pazīmes pierāda arī ražošanas posmā.

Zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, saskaņā ar šā pielikuma III daļas noteikumiem apraksta un dokumentē izejvielas izcelsmi, kritērijus un savākšanas, transportēšanas un uzglabāšanas procedūras.

Apraksta ražošanas iekārtas un aprīkojumu.

d) Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par katrā kritiskajā posmā veiktajiem testiem un pieņemšanas kritērijiem, par starpposmu kvalitāti un kontroli un procesa validāciju un/vai izvērtējumu.

e) Ja potenciāli patogēnu iespējamo slimības ierosinātāju klātbūtne ir nenovēršama, attiecīgo materiālu izmanto tikai tad, kad turpmāka apstrāde nodrošina to iznīcināšanu un/vai inaktivāciju, un tam ir vajadzīga validācija iedaļā par vīrusu drošuma izvērtējumu.

f) Apraksta un izskaidro tās nozīmīgās izmaiņas, kas aktīvās vielas izstrādes laikā izdarītas attiecībā uz ražošanas procesu un/vai ražotni.

3.2.1.3. A k t ī v ā s (-o) v i e l a s (-u) r a k s t u r o j u m s

Sniedz datus par aktīvās(-o) vielas(-u) struktūru un citām raksturīgajām pazīmēm.

Sniedz apstiprinājumu par aktīvās(-o) vielas(-u) struktūru, pamatojoties uz fizikālķīmiskajām un/vai imūnķīmiskajām, un/vai bioloģiskajām metodēm, un sniedz arī informāciju par piemaisījumiem.

3.2.1.4. A k t ī v ā s (-o) v i e l a s (-u) k o n t r o l e

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām, ko izmanto aktīvās(-o) vielas(-u) regulārai kontrolei, pamatojot šo specifikāciju izvēli, kā arī par analīzes metodēm un to validāciju.

Atspoguļo atsevišķu izstrādes laikā ražotu sēriju pārbaužu rezultātus.

3.2.1.5. A t s a u c e s s t a n d a r t i v a i m a t e r i ā l i

Nosaka un sīki apraksta atsauces preparātus un atsauces standartus. Attiecīgā gadījumā izmanto Eiropas Farmakopejas ķīmisko un bioloģisko atsauces materiālu.

3.2.1.6. A k t ī v ā s v i e l a s i e p a k o j u m s u n n o s l ē g š a n a s s i s t ē m a

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(-u) aprakstu un to specifikācijas.

3.2.1.7. A k t ī v ā s (-o) v i e l a s (-u) s t a b i l i t ā t e

a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.

b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju.

c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

3.2.2. *Gatavās zāles*

3.2.2.1 G a t a v o z ā ļ u

a p r a k s t s u n s a s t ā v s

Iesniedz gatavo zāļu aprakstu un norāda to sastāvu. Informācijā ietver zāļu formas un sastāva aprakstu, norādot visus gatavo zāļu komponentus, to daudzumu vienībā, to, kādas ir funkcijas šādiem komponentiem:

— kas veido aktīvo(-ās) vielu(-as),

— palīgvielu sastāvdaļas, neatkarīgi no to rakstura vai lietotā daudzuma, to skaitā krāsvielas, konservantus, palīgvielas, stabilizatorus, biezinātājus, emulgatorus, garšvielas vai aromātvielas u.c.,

— tādu zāļu ārējā apvalka komponentiem, kas paredzētas pacientam norīšanai vai citādai lietošanai (cietās kapsulas, mīkstās kapsulas, supozitoriji, apvalkotas tabletes, tabletes plēves iepakojumā u. c.),

— šiem datiem pievieno visus attiecīgos datus par iepakojuma veidu un attiecīgā gadījumā par tā noslēgšanas veidu, kopā ar datiem par zāļu lietošanas un ievadīšanas ierīcēm, ko piegādā kopā ar zālēm.

Neatkarīgi no citu 8. panta 3. punkta c) apakšpunkta noteikumu piemērošanas "parastā terminoloģija" zāļu komponentu aprakstīšanai ir:

— attiecībā uz vielām, kas ierakstītas Eiropas farmakopejā vai, ja tā nav, kādas dalībvalsts farmakopejā, — galvenais nosaukums attiecīgās monogrāfijas augšdaļā, ar atsauci uz attiecīgo farmakopeju;

— attiecībā uz citām vielām — Pasaules Veselības organizācijas ieteiktais starptautiskais bezīpašnieka nosaukums (*INN*) vai, ja tā nav, zinātniskais

nosaukums; vielas, kam nav starptautiska bezīpašnieka nosaukuma vai zinātniskā nosaukuma, apraksta, izklāstot, kā un no kā tās pagatavotas, attiecīgi papildinot ar citu attiecīgu informāciju,

— attiecībā uz krāsvielām — apzīmējums ar kodu E, kas tam piešķirts Padomes Direktīvā 78/25/EEK (1977. gada 12. decembris) par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz zālēm pievienojamām krāsvielām ([11]) un/vai Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 94/36/EK (1994. gada 30. jūnijs) par krāsvielām, kuras lieto pārtikas produktos ([12]).

Lai norādītu gatavo zāļu aktīvās(-o) vielas(-u) "kvantitatīvo sastāvu", atkarībā no attiecīgās zāļu formas jāprecizē katras aktīvās vielas masa vai bioloģiskās aktivitātes vienību skaits — vai nu devas vienībā, vai masas vai tilpuma vienībā.

Aktīvās vielas savienojumu vai atvasinājumu veidā apzīmē kvantitatīvi, norādot kopējo masu un vajadzības gadījumā — molekulas aktīvās vienības vai vienību masu.

Zālēm, kurās ir tāda aktīvā viela, uz kuru pirmo reizi attiecas tirdzniecības atļaujas pieteikums jebkurā dalībvalstī, tādas aktīvās vielas kvantitatīvo novērtējumu, kas ir sāls vai hidrāts, sistemātiski izsaka ar molekulas aktīvās vienības vai vienību masu. Visām vēlāk atļautajām zālēm dalībvalstīs to kvantitatīvo sastāvu attiecībā uz vienu un to pašu aktīvo vielu norāda vienā un tajā pašā veidā.

Bioloģiskās aktivitātes vienības izmanto vielām, kam nevar definēt molekulāro formulu. Ja Pasaules Veselības organizācija ir noteikusi starptautisku bioloģiskās aktivitātes vienību, tad lieto to. Ja nav noteikta starptautiska bioloģiskās aktivitātes vienība, tad bioloģiskās aktivitātes vienības izsaka tā, lai sniegtu nepārprotamu informāciju par vielu aktivitāti, attiecīgā gadījumā izmantojot Eiropas Farmakopejas vienības.

3.2.2.2. Farmaceitiskā izstrāde

Šajā nodaļā sniedz informāciju par zāļu izstrādes pētījumiem, kas veikti, lai noteiktu, ka dozējuma veids, preparāts, ražošanas process, iepakojuma noslēgšanas sistēma, mikrobioloģiskās īpašības un lietošanas instrukcija atbilst paredzētajai izmantošanai, kas norādīta tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā.

[11] OV L 11, 14.1.1978., 18. lpp.
[12] OV L 237, 10.9.1994., 13. lpp.

Šajā nodaļā aprakstītie pētījumi atšķiras no regulārajiem kontroles testiem, kas veikti saskaņā ar specifikācijām. Nosaka un apraksta preparāta un procesa īpašību kritiskos parametrus, kas var ietekmēt sērijas reproducējamību, zāļu darbību un zāļu kvalitāti. Attiecīgā gadījumā par papildu datiem atsaucas uz attiecīgajām tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas 4. moduļa (ziņojumi par neklīnisko izpēti) un 5. moduļa (ziņojumi par klīnisko izpēti) nodaļām.

a) Dokumentē aktīvās vielas saderību ar palīgvielām, kā arī aktīvās vielas galvenos fizikālķīmiskos rādītājus, kas var ietekmēt gatavo zāļu darbību vai dažādu aktīvo vielu saderību savienojumos.

b) Dokumentē palīgvielu izvēli, jo sevišķi attiecībā uz to attiecīgajām funkcijām un koncentrāciju.

c) Sniedz gatavo zāļu izstrādes aprakstu, ņemot vērā paredzēto ievadīšanas ceļu un lietošanu.

d) Devas palielināšana vienmēr jāpamato.

e) Raksturo un dokumentē visus parametrus, kas attiecas uz gatavo zāļu darbību, ciktāl tas attiecas uz fizikālķīmiskajām un bioloģiskajām īpašībām.

f) Norāda ražošanas procesa izvēli un optimizāciju, kā arī atšķirības starp ražošanas procesu(-iem), ko izmanto, ražojot galvenās klīniskās sērijas, un procesu, kuru izmanto, ražojot paredzētās gatavās zāles.

g) Dokumentē iepakojuma un noslēgšanas sistēmas piemērotību gatavo zāļu uzglabāšanai, pārvadāšanai un izmantošanai. Var būt vajadzība apsvērt zāļu un iepakojuma iespējamo mijiedarbību.

h) Nesterilo un sterilo zāļu dozējuma veida mikrobioloģiskās īpašības atbilst Eiropas Farmakopejai, un tās dokumentē, kā noteikts Eiropas Farmakopejā.

i) Lai sniegtu lietderīgu informāciju par marķējumu, dokumentē gatavo zāļu saderību ar atjaunošanas šķīdinātāju(-iem) vai dozatoriem

3.2.2.3. G a t a v o z ā ļ u r a ž o š a n a s p r o c e s s

a) Ražošanas metodes aprakstu, kas atbilstīgi 8. panta 3. punkta d) apakšpunktam jāpievieno tirdzniecības atļaujas pieteikumam, sagatavo tādu, lai tas sniegtu pietiekamu konspektu par izmantoto operāciju būtību.

Tādēļ tajā iekļauj vismaz:

— norādi uz dažādiem ražošanas posmiem, tai skaitā procesa vadību un attiecīgajiem pieņemšanas kritērijiem, lai varētu veikt novērtējumu attiecībā uz to, vai zāļu formas ražošanā lietotais process varētu izraisīt nevēlamas pārmaiņas komponentos,

— ja ražošana ir nepārtraukta — pilnīgas ziņas par piesardzības pasākumiem, kas veikti, lai nodrošinātu gatavo zāļu viendabīgumu,

— ražošanas procesa validācijai izmantoto eksperimentālo pētījumu rezultātus, ja izmanto nestandarta ražošanas metodi vai ja tiem ir izšķirīga nozīme attiecībā uz zālēm,

— sterilām zālēm — informāciju par izmantotajiem sterilizēšanas procesiem un/vai aseptiskām procedūrām,

— sīku informāciju par sērijas sastāvu.

Norāda katra ražotāja, arī darbuzņēmēju, un katras paredzētās ražotnes vai ražošanā un testēšanā iesaistītā objekta nosaukumu, adresi un atbildību.

b) Iekļauj datus par produkta kontroles testiem, kas var tikt veikti ražošanas procesa starpposmā, lai nodrošinātu ražošanas procesa atbilstību.

Šiem testiem ir svarīga nozīme, pārbaudot zāļu atbilstību formulai, ja izņēmuma kārtā pieteikuma iesniedzējs piedāvā pārbaudīt gatavās zāles ar analīzes metodi, kas neietver visu aktīvo vielu noteikšanu (vai visu palīgvielu komponentu pārbaudi, kam piemēro tādas pašas prasības kā aktīvajām vielām).

Tas pats attiecas uz gadījumiem, kad gatavo zāļu kvalitātes kontrole ir atkarīga no procesa kontroles testiem ražošanas gaitā, jo īpaši ja zāles galvenokārt definē pēc to izgatavošanas metodes.

c) Iesniedz validācijas pētījumu aprakstu, dokumentāciju un rezultātus par ražošanas procesā izmantotajiem kritiskajiem posmiem vai kritiskajām noteikšanām.

3.2.2.4. P a l ī g v i e l u k o n t r o l e

a) Uzskaita visus palīgvielas(-u) ražošanai vajadzīgos materiālus, norādot, kā katru materiālu izmanto procesā. Sniedz informāciju par šo materiālu kvalitāti un kontroli. Sniedz informāciju, kas pierāda, ka materiāli atbilst paredzētās izmantošanas standartiem.

Krāsvielas visos gadījumos atbilst Direktīvu 78/25/EEK un/vai 94/36/EK prasībām. Krāsvielas turklāt atbilst grozītajā Direktīvā 95/45/EK noteiktajiem tīrības kritērijiem.

b) Sīki izklāsta katras palīgvielas specifikācijas un tās pamato. Apraksta un pienācīgi validē analītiskās procedūras.

c) Īpašu uzmanību pievērš cilvēka vai dzīvnieku izcelsmes palīgvielām.

Attiecībā uz īpašiem pasākumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātiju pārnešanas profilaksei pieteikuma iesniedzējam arī attiecībā uz palīgvielām jāpierāda, ka zāles tiek ražotas saskaņā ar "Norādījumiem dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanas riska mazināšanai ar zālēm" un to atjauninātajām redakcijām, ko Komisija publicējusi *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Atbilstību minētajiem norādījumiem var pierādīt, vai nu, vēlams, iesniedzot sertifikātu par atbilstību attiecīgajai Eiropas Farmakopejas monogrāfijai par transmisīvajām sūkļveida encefalopātijām, vai arī sniedzot zinātniskus datus, ar ko šo atbilstību pamato.

d) Jaunas palīgvielas

Par palīgvielu(-ām), ko zālēs izmanto pirmo reizi vai ja zāļu ievadīšanas ceļš ir jauns, atbilstoši iepriekš aprakstītajai formai, ko izmanto aktīvajai vielai, sniedz sīku informāciju par palīgvielu ražošanu, raksturojumu un kontroli, sniedzot savstarpējas norādes uz drošuma datiem, kas iegūti gan neklīniskajā, gan klīniskajā izpētē.

Iesniedz dokumentu ar sīku ķīmisko, farmaceitisko un bioloģisko informāciju. Šo informāciju noformē tāpat kā 3. moduļa nodaļu par aktīvo(-ajām) vielu(-ām).

Informāciju par jaunu(-ām) palīgvielu(-ām) var iesniegt kā atsevišķu dokumentu atbilstoši iepriekšējās rindkopās aprakstītajai formai. Ja pieteikuma iesniedzējs nav jaunās palīgvielas ražotājs, minēto atsevišķo dokumentu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam, lai to iesniegtu kompetentajai iestādei.

Dokumentācijas 4. modulī sniedz papildu informāciju par toksicitātes pētījumiem ar jauno palīgvielu.

Informāciju par klīniskajiem pētījumiem sniedz 5. modulī.

3.2.2.5. G a t a v o z ā ļ u k o n t r o l e

Gatavo zāļu kontroles mērķiem zāļu sērijā ietilpst visas zāļu formas vienības, kas izgatavotas no vienāda sākotnējā materiāla daudzuma un ar ko ir veiktas vienādas ražošanas un/vai sterilizēšanas darbības, vai — ja ražošanas process ir nepārtraukts — visas vienības ir ražotas noteiktā laikā.

Ja nav attiecīga pamatojuma, tad gatavo zāļu aktīvās vielas satura maksimālā pieļaujamā novirze ražošanas laikā nepārsniedz ± 5 %.

Sniedz sīku informāciju par specifikācijām (izlaide un glabāšanas laiks), pamatojumu par to izvēli, norāda analīzes metodes un to validāciju.

3.2.2.6. A t s a u c e s s t a n d a r t i v a i m a t e r i ā l i

Nosaka un sīki apraksta atsauces preparātus un atsauces standartus, kas izmantoti gatavo zāļu testēšanā, ja šī informācija nav sniegta iedaļā par aktīvo vielu.

3.2.2.7. G a t a v o z ā ļ u i e p a k o j u m s u n n o s l ē g š a n a s s i s t ē m a

Sniedz iepakojuma un noslēgšanas sistēmas(-u) aprakstu un to specifikācijas, identificējot arī visus tiešā iepakojuma materiālus. Specifikācijās iekļauj aprakstu un identifikāciju. Attiecīgā gadījumā iekļauj farmakopejā neiekļautas metodes (ar validāciju).

Par nefunkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz tikai īsu aprakstu. Par funkcionāliem ārējā iepakojuma materiāliem sniedz papildu informāciju.

3.2.2.8. G a t a v o z ā ļ u s t a b i l i t ā t e

a) Apkopo veikto pētījumu veidus, izmantotos protokolus un pētījumu rezultātus.

b) Atbilstošā formā sīki atspoguļo stabilitātes pētījumu rezultātus, iekļaujot informāciju par datu sagatavošanai izmantotajām analītiskajām procedūrām un par šo procedūru validāciju; attiecībā uz vakcīnām vajadzības gadījumā sniedz informāciju par kopējo stabilitāti.

c) Iesniedz pēcatļaujas stabilitātes protokolu un ar stabilitāti saistītās saistības.

4. 4. MODULIS. ZIŅOJUMI PAR NEKLĪNISKO IZPĒTI

4.1. **Forma un noformējums**

Vispārīgs 4. moduļa izklāsts ir šāds:

— satura rādītājs

— Ziņojumi par pētījumiem

— *Farmakoloģija*

— Primārā farmakodinamika

— Sekundārā farmakodinamika

— Drošuma farmakoloģija

— Farmakodinamiskā mijiedarbība

— *Farmakokinētika*

— Analīzes metodes un validācijas ziņojumi

— Absorbcija

— Izkliede

— Vielmaiņa

— Izvadīšana

— Farmakokinētiskā mijiedarbība (neklīniski)

— Citi farmakokinētiskie pētījumi

— *Toksikoloģija*

— Vienas devas toksicitāte

— Atkārtotas devas toksicitāte

— Genotoksiskums

— *In vitro*

— *In vivo* (iekļaujot toksikokinētikas izvērtējumus)

— Kancerogēniskums

— Ilglaicīgi pētījumi

— Īslaicīgi vai vidēji ilgi pētījumi

— Citi pētījumi

— Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze

— Auglība un agrīnā embrionālā attīstība

— Embrija/augļa attīstība

— Prenatālā un postnatālā attīstība

— Pētījumi, kuros zāļu deva tiek dota pēcnācējiem (dzīvnieku mazuļiem) un/vai tie tiek izvērtēti papildus

— Vietējā panesamība

— *Citi toksicitātes pētījumi*

— Antigenitāte

— Imūntoksicitāte

— Mehānismu izpēte

— Atkarība

— Metabolīti

— Piemaisījumi

— Cits

— Literatūras atsauces

4.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem izraudzītajiem elementiem.

1) Farmakoloģiskajiem un toksikoloģiskajiem testiem jāparāda:

a) zāļu potenciālā toksicitāte un jebkura bīstamā vai nevēlamā toksiskā iedarbība, kas var rasties, cilvēkiem tās lietojot saskaņā ar ieteiktajiem nosacījumiem; tā jānovērtē saistībā ar attiecīgo patoloģisko stāvokli;

b) zāļu farmakoloģiskās īpašības gan kvalitatīvā, gan kvantitatīvā attiecībā pret ierosināto lietošanu cilvēkiem. Visiem rezultātiem jābūt ticamiem un vispārēji piemērojamiem. Ja vien iespējams, eksperimenta metodes izstrādāšanā un rezultātu izvērtēšanā lieto matemātikas un statistikas metodes.

Turklāt informācija par zāļu ārstniecisko un toksikoloģisko potenciālu jāsniedz klīnicistiem.

2) Šā moduļa prasības var pielāgot atsevišķām bioloģiskas izcelsmes zālēm, piemēram, imunoloģiskām zālēm un no cilvēka asins vai plazmas iegūtām zālēm; tādēļ pieteikuma iesniedzējs pamato izdarīto testu programmu.

Izstrādājot testu programmu, ņem vērā šādas prasības:

plāno visus testus, kam vajadzīga zāļu atkārtota ievadīšana, ņemot vērā antivielu iespējamo indukciju un mijietekmi;

paredz reproduktīvās funkcijas, embrija/augļa un perinatālās toksicitātes, mutagēnu potenciāla un kancerogēnu potenciāla pārbaudi. Ja par iemeslu uzskata citus komponentus, kas nav aktīvā(-ās) viela(-as), šo vielu izņemšanas validācija var aizstāt izpēti.

3) Pēta pirmo reizi farmācijā lietotas palīgvielas toksikoloģiju un farmakokinētiku.

4) Ja zāļu uzglabāšanas laikā iespējama ievērojama sadalīšanās, izskata sadalīšanās produktu toksikoloģiju.

4.2.1. *Farmakoloģija*

Farmakoloģijas pētījumā izmanto divas atšķirīgas pieejas.

— Pirmkārt, pienācīgi pēta un apraksta ar iecerēto terapeitisko lietošanu saistītās darbības. Ja iespējams, izmanto atzītas un validētas noteikšanas gan *in vivo,* gan *in vitro*. Jaunas eksperimentālas metodes jāapraksta tik sīki, lai tās varētu atkārtot. Rezultātus izsaka kvantitatīvi, izmantojot, piemēram, devas un iedarbības līknes, laika un iedarbības līknes u. c. Ja vien iespējams, tos salīdzina ar datiem, kas attiecas uz vielu vai vielām, kuru terapeitiskā iedarbība ir līdzīga.

— Otrkārt, pieteikuma iesniedzējs pēta vielas iespējamo nevēlamo farmakodinamisko iedarbību uz fizioloģiskajām funkcijām. Šos pētījumus veic ar ekspozīciju paredzētajai terapeitiskajai devai un lielākai devai. Eksperimentālās metodes, ja vien tās nav standarta procedūras, jāraksturo tik sīki, lai tās varētu atkārtot, un pētniekam jānosaka, vai tās ir derīgas. Pēta visas tādu reakciju iespējamās pārmaiņas, kas varētu rasties, vielu atkārtoti ievadot.

Farmakoloģisko pieņēmumu vai terapeitiskās iedarbības indikāciju dēļ var būt vajadzīgi steidzami aktīvo vielu kombināciju testi attiecībā uz zāļu farmakodinamisko mijiedarbību. Pirmajā gadījumā farmakodinamikas pētījums parāda mijiedarbības, kuru dēļ kombināciju ir vērts izmantot ārstēšanā. Otrajā gadījumā, ja kombinācijas zinātnisko pamatojumu meklē terapeitisko eksperimentu ceļā, izpētē nosaka, vai gaidāmo kombinācijas iedarbību var parādīt ar dzīvniekiem, un ir vismaz jāizpēta visu blakņu nozīmīgums.

4.2.2. *Farmakokinētika*

Farmakokinētika nozīmē aktīvās vielas un tās metabolītu darbības organismā izpēti un attiecas uz šo vielu absorbcijas, izkliedes, vielmaiņas (biotransformācijas) un izvadīšanas pētījumiem.

Minēto dažādo posmu izpēti var veikt galvenokārt ar fizikālām, ķīmiskām vai, iespējams, bioloģiskām metodēm, kā arī novērojot pašas vielas faktisko farmakodinamisko darbību.

Informācija par izkliedi un izvadīšanu ir vajadzīga visos gadījumos, kad minētie dati ir obligāti vajadzīgi, lai noteiktu devas cilvēkiem, kā arī attiecībā uz ķīmijterapeitiskām vielām (antibiotikas u. c.) un vielām, kuru lietojums atkarīgs no to nefarmakodinamiskās iedarbības (piem., vairāki diagnostikas reaģenti u. c.).

Var veikt arī *in vitro* pētījumus ar tādu priekšrocību, ka salīdzinājumam ar dzīvnieku izcelsmes materiālu tiek izmantots cilvēka izcelsmes materiāls (t. i., olbaltumvielu saistīšana, vielmaiņa, zāļu mijiedarbība).

Vajadzīga visu farmakoloģiski aktīvo vielu farmakokinētiskā izpēte. Gadījumos, kad veido jaunas kombinācijas no zināmām vielām, kas ir pētītas saskaņā ar šīs direktīvas noteikumiem, farmakokinētiskie pētījumi var nebūt vajadzīgi, ja toksicitātes testi un terapeitiskie eksperimenti pamato šo pētījumu neveikšanu.

Farmakokinētisko programmu plāno, lai varētu salīdzināt datus par dzīvniekiem un cilvēkiem un tos attiecīgi ekstrapolēt.

4.2.3. *Toksikoloģija*

a) Vienas devas toksicitāte

Vienas devas toksicitātes tests ir tādu toksisko reakciju kvalitatīvs un kvantitatīvs pētījums, ko var izraisīt zālēs ietilpstošās aktīvās vielas vai vielu vienreizēja ievadīšana tādās proporcijās un tādā fizikālķīmiskajā stāvoklī, kādos tās faktiski sastopamas zālēs.

Vienas devas toksicitātes tests jāveic saskaņā ar attiecīgajām Aģentūras publicētajām pamatnostādnēm.

b) Atkārtotas devas toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes testi paredzēti tādu fizioloģisku un/vai anatomopatoloģisku pārmaiņu atklāšanai, ko rada pārbaudāmās aktīvās vielas vai aktīvo vielu kombinācijas atkārtota ievadīšana, un lai noteiktu, kā šīs pārmaiņas ir saistītas ar devām.

Vispār ir vēlams veikt divus testus: īslaicīgu, kas ilgst divas līdz četras nedēļas, un ilglaicīgu. Ilglaicīgā testa ilgums ir atkarīgs no klīniskās izmantošanas nosacījumiem. Tās nolūks ir aprakstīt iespējamo kaitīgo ietekmi, kam klīniskajos pētījumos jāpievērš uzmanība. Ilgums ir noteikts attiecīgajās Aģentūras publicētajās pamatnostādnēs.

c) Genotoksiskums

Mutagēnā un klastogēnā potenciāla izpētes nolūks ir atklāt izmaiņas, kādas viela var izraisīt indivīdu vai šūnu ģenētiskajā materiālā. Mutagēnas vielas var apdraudēt veselību, jo eksponētība mutagēnam rada risku, kas ierosina cilmes šūnu līnijas mutāciju ar iespējamiem pārmantotiem traucējumiem, kā arī somatisku mutāciju risku, arī tādu, kas izraisa vēzi. Visām jaunām vielām šie pētījumi ir obligāti.

d) Kancerogēniskums

Parasti ir vajadzīgi testi, kas atklāj kancerogēnu iedarbību.

1. Šādus pētījumus veic ar visām zālēm, kuras pacientam paredzēts klīniski izmantot ilgāku laiku vai nu nepārtraukti, vai atkārtoti ik pa laikam.

2. Šādus pētījumus ieteicams veikt ar zālēm, ja to iedarbība, iespējams, ir kancerogēna, piem., preparātiem no tās pašas klases vai ar līdzīgu struktūru, vai ja kancerogēniskums pierādīts atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

3. Ar nepārprotami genotoksiskiem savienojumiem pētījumi nav jāveic, jo tos uzskata par starpsugu kancerogēniem, kas apdraud cilvēku. Ja šādas zāles ir paredzēts lietot cilvēkiem pastāvīgi, var būt nepieciešams veikt ilglaicīgu pētījumu, lai noteiktu agrīno tumorogēno iedarbību.

e) Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze

Ar attiecīgiem testiem veic iespējamās vīriešu un sieviešu reproduktīvās funkcijas pasliktināšanās, kā arī kaitīgās ietekmes uz pēcnācējiem izpēti.

Šajos testos ietilpst pētījumi par iedarbību uz pieaugušu vīriešu un sieviešu reproduktīvo funkciju, toksiskās un teratogēnās iedarbības pētījumi visās cilvēka attīstības stadijās no ieņemšanas līdz dzimumgatavībai, kā arī pētījumi par attiecīgo zāļu latento iedarbību, sievietei tās lietojot grūtniecības laikā.

Ja šos testus neveic, tas pienācīgi jāpamato.

Atkarībā no zāļu paredzētā lietojuma attiecībā uz lietošanu bērniem var būt nepieciešami papildu pētījumi par bērnu attīstību.

Embrija/augļa toksicitātes pētījumus parasti veic divām zīdītāju sugām, no tām viena nav grauzēju suga. Vismaz vienai sugai veic perinatālos un postnatālos pētījumus. Ja zināms, ka zāļu metabolisms konkrētā sugā ir līdzīgs kā cilvēkam, vēlams izvēlēties šo sugu. Vēlams arī, lai viena suga būtu tā pati, kas izmantota atkārtotas devas toksicitātes pētījumos.

Plānojot pētījumu, ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniedz pieteikumu.

f) Vietējā panesamība

Vietējās panesamības pētījumu mērķis ir noteikt, vai tās ķermeņa vietas, kas var saskarties ar zālēm, tās ievadot klīniski, panes zāles (gan aktīvās vielas, gan palīgvielas). Testu stratēģija ir tāda, ka jebkuru mehānisko iedarbību, kas ir zāļu ievadīšanai, vai tikai fizikālķīmisko darbību nodala no toksikoloģiskās vai farmakodinamiskās iedarbības.

Vietējās panesamības pētījumus veic ar preparātu, ko izstrādā lietošanai cilvēkiem, kontroles grupas(-u) ārstēšanā izmantojot saistvielas un/vai palīgvielas. Vajadzības gadījumā izmanto pozitīvas kontroles/atsauces vielas.

Vietējās panesamības testu plāns (sugu izvēle, ilgums, ievadīšanas biežums un ceļš, devas) ir atkarīgs no pētāmās problēmas un klīniskās izmantošanas paredzētajiem apstākļiem. Attiecīgā gadījumā novērš lokālus bojājumus.

Pētījumus ar dzīvniekiem var aizstāt ar validētiem *in vitro* testiem ar nosacījumu, ka testu rezultātu kvalitāte un drošuma izvērtējuma lietderīgums ir salīdzināmi.

Ķīmiskajām vielām, ko aplicē uz ādas (piem., dermāli, rektāli, vagināli), izvērtē iespējamo jutīgumu veicinošo aspektu vismaz pēc vienas no pašlaik pieejamajām testu sistēmām (jūrascūciņām vai limfmezglos).

5. 5. MODULIS. ZIŅOJUMI PAR KLĪNISKO IZPĒTI

5.1. Forma un noformējums

Vispārīgs 5. moduļa izklāsts ir šāds:

— Ziņojumu par klīnisko izpēti satura rādītājs

— Visu klīnisko pētījumu uzskaitījums tabulā

— Ziņojumi par klīnisko izpēti

— *Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem*

— Ziņojumi par biopieejamības pētījumiem

— Salīdzinoši ziņojumi par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem

— Ziņojumi par *in vitro* un *in vivo* atbilstības pētījumiem

— Ziņojumi par bioanalīzes un analīzes metodēm

— *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kur tiek izmantoti cilvēka biomateriāli*

— Ziņojumi par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem

— Ziņojumi par aknu vielmaiņas un mijiedarbības pētījumiem

— Ziņojumi par pētījumiem, kur tiek izmantoti citi cilvēka biomateriāli

— *Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem*

— Ziņojumi par veselu subjektu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību

— Ziņojumi par pacientu farmakokinētiku un sākotnējo panesamību

— Ziņojumi par raksturīgo farmakokinētiku

— Ziņojumi par neraksturīgo farmakokinētiku

— Ziņojumi par populācijas farmakokinētiku

— *Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem*

— Ziņojumi par veselu subjektu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem

— Ziņojumi par pacientu farmakodinamikas un farmakokinētikas/farmakodinamikas pētījumiem

— *Ziņojumi par iedarbīguma un drošuma pētījumiem*

— Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums

— Ziņojumi par nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem

— Ziņojumi par vairāk nekā viena pētījuma datu analīzi, iekļaujot visas oficiālās integrētās analīzes, metaanalīzes un laipošanas analīzes

— Ziņojumi par citiem pētījumiem

— *Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū*

— Literatūras atsauces

5.2. **Saturs: pamatprincipi un pamatprasības**

Īpašu uzmanību pievērš turpmāk minētajiem izraudzītajiem elementiem.

a) Klīniskajiem datiem, ko sniedz, ievērojot 8. panta 3. punkta i) apakšpunktu un 10. panta 1. punktu, jābūt pietiekamiem, lai varētu izveidot pietiekami labi pamatotu un zinātniski derīgu atzinumu par to, vai zāles atbilst kritērijiem, kuri reglamentē tirdzniecības atļaujas piešķiršanu. Tādējādi svarīga prasība ir, ka visi klīniskās pārbaudes rezultāti jādara zināmi — gan zālēm labvēlīgie, gan nelabvēlīgie.

b) Pirms klīniskās pārbaudes vienmēr veic farmakoloģiskus un toksikoloģiskus testus ar dzīvniekiem saskaņā ar šā pielikuma 4. moduļa prasībām. Pētniekam jāiepazīstas ar farmakoloģisko un toksikoloģisko pētījumu secinājumiem, un tāpēc pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz viņam vismaz pētnieka brošūra, kurā ir visa būtiskā informācija, kas zināma pirms klīniskās pārbaudes uzsākšanas, arī ķīmiskie, farmaceitiskie un bioloģiskie dati, toksikoloģiskie, farmakokinētiskie un farmakodinamiskie dati par dzīvniekiem un iepriekšējas klīniskās pārbaudes dati, kā arī atbilstīgi dati, kas pamato paredzētās pārbaudes raksturu, mērogu un ilgumu; pēc pieprasījuma sniedz pilnīgus farmakoloģiskos un toksikoloģiskos ziņojumus. Cilvēka un dzīvnieku izcelsmes materiāliem izmanto visus iespējamos līdzekļus, lai nodrošinātu aizsardzību pret infekcijas izraisītāju pārnešanu pirms pārbaudes sākuma.

c) Tirdzniecības atļaujas turētājiem jānodrošina, lai svarīgus klīniskās pārbaudes dokumentus (tai skaitā datu reģistrācijas veidlapas), kas nav subjekta slimības vēsture, datu īpašnieki glabātu:

— vismaz 15 gadus pēc pārbaudes pabeigšanas vai pārtraukšanas,

— vai vismaz divus gadus pēc pēdējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas Eiropas Kopienā, ja Eiropas Kopienā vairs nav izskatāmu vai plānotu tirdzniecības atļaujas pieteikumu,

— vai vismaz divus gadus pēc pētāmo zāļu klīniskās izstrādes oficiālas pārtraukšanas.

Subjekta slimības vēsturi uzglabā saskaņā ar piemērojamajiem tiesību aktiem un maksimāli ilgi, cik to ļauj slimnīca, iestāde vai privātprakse.

Dokumentus var uzglabāt arī ilgāk, ja tas paredzēts piemērojamajās normatīvajās prasībās vai vienojoties ar sponsoru. Sponsora pienākums ir

informēt slimnīcu, iestādi vai praksi par to, kad šie dokumenti vairs nav jāglabā.

Kamēr zāles ir atļautas, sponsors vai cits datu īpašnieks glabā visu pārējo dokumentāciju, kas attiecas uz pārbaudi. Šajā dokumentācijā iekļauj: protokolu, tai skaitā pārbaudes pamatojumu, mērķi un statistisko plānošanu un metodiku, nosacījumus, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīku informāciju par pētāmām zālēm, lietotajām atsauces zālēm un/vai placebo, darbības standartprocedūras; visus rakstiskos atzinumus par protokolu un procedūrām; pētnieka brošūru; datu reģistrācijas veidlapas par katru pētījuma subjektu; nobeiguma ziņojumu; revīzijas sertifikātu(-us), ja tāds(-i) ir. Sponsors vai turpmākais īpašnieks glabā nobeiguma ziņojumu piecus gadus pēc tam, kad zāles vairs nav atļautas.

Turklāt tirdzniecības atļaujas turētājs veic papildu pasākumus Eiropas Kopienā veiktu pētījumu dokumentācijas arhivēšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK noteikumiem un īstenojot sīki izstrādātas pamatnostādnes.

Datu īpašnieka maiņu vienmēr dokumentē.

Visus datus un dokumentus dara pieejamus, ja to pieprasa attiecīgās iestādes.

d) Katras klīniskās pārbaudes datos jābūt pietiekamai informācijai, lai varētu veikt objektīvu secinājumu:

— protokols, tai skaitā pārbaudes pamatojums, mērķi un statistiskā plānošana un metodika, nosacījumi, ar kādiem to veic un vada, kā arī sīka informācija par lietotajām pētāmajām zālēm,

— revīzijas sertifikāts(-i), ja tāds(-i) ir,

— pētnieka(-u) saraksts, un katrs pētnieks norāda savu vārdu, uzvārdu, adresi, amatus, kvalifikāciju un klīniskos pienākumus, vietu, kur pārbaude veikta, un apkopo informāciju par katru pacientu atsevišķi, iekļaujot datu reģistrācijas veidlapas par katru pārbaudē iekļauto subjektu,

— nobeiguma ziņojumu paraksta pētnieks, un, ja pārbaude ir veikta vairākās vietās — visi pētnieki vai koordinators (atbildīgais pētnieks).

e) Iepriekšminētos klīniskās pārbaudes datus nosūta kompetentajām iestādēm. Tomēr pēc vienošanās ar kompetentajām iestādēm pieteikuma iesniedzējs

var neiesniegt daļu šīs informācijas. Pēc pieprasījuma tūlīt iesniedz pilnīgu dokumentāciju.

Secinājumos par izpētē iegūtajiem pierādījumiem pētnieks izsaka atzinumu par zāļu drošumu, ja tās lieto pareizi, to panesamību, iedarbīgumu un visu lietderīgo informāciju, kas attiecas uz indikācijām un kontrindikācijām, devām un vidējo ārstēšanas ilgumu, kā arī par īpašiem piesardzības pasākumiem, kas veicami ārstēšanas laikā, un par pārdozēšanas klīniskajiem simptomiem. Ziņojot par tāda pētījuma rezultātiem, kas veikts vairākās vietās, atbildīgais pētnieks secinājumos izsaka atzinumu par pētāmo zāļu drošumu un iedarbīgumu visu izpētes centru vārdā.

f) Apkopo klīniskos novērojumus par katru pārbaudi, norādot:

1) ārstēto subjektu skaitu un dzimumu;

2) pētāmo pacientu grupu atlasi un sadalījumu pēc vecuma un salīdzinošos testus;

3) to pacientu skaitu, kuri pirms laika izslēgti no pārbaudes, un šādas izslēgšanas iemeslus;

4) ja saskaņā ar iepriekšminētajiem nosacījumiem veikta kontrolēta pārbaude, norāda, vai kontroles grupa:

— nav ārstēta,

— ir saņēmusi placebo,

— ir saņēmusi citas zāles, kuru iedarbība ir zināma,

— ir tikusi pakļauta ārstēšanai, kas nav ārstēšana ar zālēm;

5) novēroto blakusparādību biežumu;

6) informāciju par palielināta riska grupas pacientiem, piem., veciem ļaudīm, bērniem, sievietēm grūtniecības vai menstruāciju laikā, vai pacientiem, kuru fizioloģiskais vai patoloģiskais stāvoklis prasa īpašu uzmanību;

7) iedarbīguma parametrus vai izvērtēšanas kritērijus un rezultātus, ko izsaka ar minētajiem parametriem;

8) rezultātu statistisko izvērtējumu, ja tas paredzēts pārbaudes plānā, un ar to saistītos mainīgos faktorus.

g) Turklāt pētnieks vienmēr sniedz savus novērojumus par:

1) pieraduma vai atkarības pazīmēm vai grūtībām, ko sagādā zāļu lietošanas pārtraukšana pacientiem;

2) jebkuru mijiedarbību, kas novērota ar citām zālēm, kuras lieto vienlaikus;

3) kritērijiem, kas nosaka noteiktu pacientu izslēgšanu no pārbaudes;

4) nāves gadījumiem pārbaudes laikā vai tās turpmākās uzraudzības laikā.

h) Datiem, kas attiecas uz zāļu jaunu kombināciju, jābūt identiskiem tiem datiem, kas jāsniedz par jaunām zālēm, un ir jāpamato kombinācijas drošums un iedarbīgums.

i) Ja datu nav nemaz vai tie ir daļēji, tas jāizskaidro. Ja pārbaužu gaitā iegūst negaidītus rezultātus, jāveic un jāpārskata papildu preklīniskie toksikoloģiskie un farmakoloģiskie testi.

j) Ja zāles paredzēts ievadīt ilgstoši, sniedz datus par visām farmakoloģiskās iedarbības pārmaiņām pēc atkārtotas ievadīšanas, kā arī par devas noteikšanu ilgstošai lietošanai.

5.2.1. *Ziņojumi par biofarmaceitiskajiem pētījumiem*

Iesniedz ziņojumus par biopieejamības pētījumiem, salīdzinošus ziņojumus par biopieejamības un bioekvivalences pētījumiem, ziņojumus par *in vitro* un *in vivo* atbilstības pētījumiem, kā arī par bioanalīzes un analīzes metodēm.

Turklāt biopieejamības novērtējumu veic, ja jāpierāda 10. panta 1. punkta a) apakšpunktā minēto zāļu bioekvivalence.

5.2.2. *Ziņojumi par farmakokinētikas pētījumiem, kur tiek izmantoti cilvēka biomateriāli*

Šajā pielikumā cilvēka biomateriāli nozīmē cilvēka izcelsmes olbaltumvielas, šūnas, audus un saistītos materiālus, ko izmanto *in vitro* vai *ex vivo*, lai novērtētu zāļu farmakokinētiskās īpašības.

Tādēļ sniedz ziņojumus par plazmas olbaltumvielu saistīšanas pētījumiem, aknu vielmaiņas un aktīvās vielas mijiedarbības pētījumiem un par pētījumiem, kur tiek izmantoti citi cilvēka biomateriāli.

5.2.3. *Ziņojumi par cilvēka farmakokinētikas pētījumiem*

a) Apraksta šādus farmakokinētikas rādītājus:

— absorbcija (līmenis un pakāpe),

— izkliede,

— vielmaiņa,

— izvadīšana.

Apraksta klīniski nozīmīgas pazīmes, tai skaitā kinētisko datu saistību ar devām, jo īpaši riska grupas pacientiem, kā arī atšķirības starp preklīniskajos pētījumos izmantotajiem cilvēkiem un dzīvnieku sugām.

Papildus standarta farmakokinētikas pētījumiem ar daudziem eksemplāriem, populācijas farmakokinētikas analīze, kuras pamatā ir retu eksemplāru atlase, klīniskā izpēte var arī attiekties uz jautājumiem par to, kā raksturīgie un neraksturīgie faktori var ietekmēt devas un farmakokinētikas attiecību. Sniedz ziņojumus par farmakokinētikas un sākotnējās panesamības pētījumiem veseliem subjektiem un pacientiem, ziņojumus par farmakokinētikas pētījumiem, lai novērtētu raksturīgo un neraksturīgo faktoru iedarbību, un ziņojumus par populācijas farmakokinētikas pētījumiem.

b) Ja zāles parasti paredzēts ievadīt kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem ievadīšanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakokinētisko mijiedarbību.

5.2.4. *Ziņojumi par cilvēka farmakodinamikas pētījumiem*

a) Parāda farmakodinamisko iedarbību saistībā ar iedarbīgumu, ieskaitot:

— devas un reakcijas attiecību, kā arī tās izmaiņas laikā,

— devas un ievadīšanas nosacījumu pamatojumu,

— ja iespējams, iedarbības veidu.

Apraksta farmakodinamisko iedarbību, kas nav saistīta ar iedarbīgumu.

Lai pamatotu secinājumus par jebkuru konkrētu potenciālo terapeitisko iedarbību, nepietiek parādīt farmakodinamisko iedarbību uz cilvēkiem.

b) Ja zāles parasti paredzēts ievadīt kopā ar citām zālēm, sniedz datus par kopējiem ievadīšanas testiem, ko izdara, lai parādītu farmakoloģiskās iedarbības iespējamās pārmaiņas.

Pēta aktīvās vielas un citu zāļu vai vielu farmakodinamisko mijiedarbību.

5.2.5. *Ziņojumi par iedarbīguma un drošuma pētījumiem*

5.2.5.1. Ziņojumi par kontrolētu klīnisko izpēti attiecībā uz indikāciju, uz kuru attiecas pieteikums

Parasti klīniskās pārbaudes veic kā "kontrolētas klīniskās pārbaudes", ja iespējams, izmanto nejaušības metodi un attiecīgi salīdzinot ar placebo un ar apstiprinātām zālēm, kam ir pierādīta terapeitiskā vērtība; visus citus plānus pamato. Kontroles grupu ārstēšana katrā ziņā būs atšķirīga un būs atkarīga arī no ētiskiem apsvērumiem un terapijas nozares; tādējādi dažos gadījumos var būt noderīgi salīdzināt jauno zāļu iedarbīgumu ar tādu apstiprinātu zāļu iedarbīgumu, kurām ir pierādīta terapeitiskā vērtība, nevis ar placebo iedarbību.

1) Ciktāl iespējams un jo īpaši pārbaudēs, kur zāļu iedarbību nevar objektīvi izmērīt, attiecīgi rīkojas, lai nepieļautu neobjektivitāti — izmanto arī nejaušības metodi un aklo metodi.

2) Pārbaudes protokolā jāietver izmantojamo statistikas metožu sīks apraksts, pacientu skaits un viņu iesaistīšanas iemesli (tai skaitā aprēķini par pārbaudes apjomu), nozīmīgums un statistiskās vienības apraksts. Pasākumus, ko veic, lai nepieļautu neobjektivitāti, jo īpaši nejaušības

metodi, dokumentē. Ja pārbaudē iesaistīti daudzi subjekti, nedrīkst uzskatīt, ka tas pietiekami aizstāj kontrolētu pārbaudi.

Drošuma datus izskata, ņemot vērā Komisijas publicētās pamatnostādnes, īpašu uzmanību pievēršot gadījumiem, kuru dēļ mainīta deva vai bijis nepieciešams vienlaikus lietot citas zāles, novēroti nopietni nevēlami notikumi, pacients izslēgts no pētījuma vai nomiris. Norāda visus palielināta riska grupas pacientus vai pacientu grupas un īpašu uzmanību pievērš potenciāli mazāk aizsargātiem pacientiem, kuru skaits var būt neliels, piem., bērni, grūtnieces, slimīgi vecāka gadagājuma cilvēki, cilvēki, kuriem ir izteikti vielmaiņas vai izvadīšanas traucējumi utt. Apraksta drošuma izvērtējuma saistību ar zāļu iespējamo lietošanu.

5.2.5.2. Ziņojumi par tādu nekontrolētas klīniskās izpētes datu analīzi, kuri attiecas uz vairāk nekā vienu pētījumu, un citi ziņojumi par klīnisko izpēti

Iesniedz šos ziņojumus.

5.2.6. *Ziņojumi par pieredzi pēc laišanas tirgū*

Ja zāles jau ir atļautas trešās valstīs, sniedz informāciju par attiecīgo zāļu un tādu(-as) pašu(-as) aktīvo(-ās) vielu(-as) saturošu zāļu blakusparādībām, ja iespējams — kopā ar datiem par lietojuma apmēriem minētajās valstīs.

5.2.7. *Datu reģistrācijas veidlapas un atsevišķu pacientu saraksti*

Datu reģistrācijas veidlapas un sarakstus ar datiem par atsevišķiem pacientiem, tos iesniedzot saskaņā ar Aģentūras publicētajām attiecīgajām pamatnostādnēm, sniedz tādā pašā kārtībā kā ziņojumus par klīnisko izpēti, indeksējot pēc pētījumiem.

II DAĻA

ĪPAŠA TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS DOKUMENTĀCIJA UN ĪPAŠAS PRASĪBAS

Dažām zālēm ir tādas raksturīgas pazīmes, ka attiecīgi jāpielāgo visas šā pielikuma I daļā noteiktās tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas prasības. Lai ņemtu vērā šīs konkrētās situācijas, pieteikuma iesniedzēji ievēro atbilstīgu un pielāgotu dokumentācijas noformējumu.

1. VISPĀRATZĪTA LIETOŠANA MEDICĪNĀ

Uz zālēm, kuru aktīvā(-ās) viela(-as) tiek vispāratzīti lietota(-as) medicīnā atbilstīgi 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļai un kuru iedarbīgums ir atzīts un drošuma līmenis ir pieņemams, attiecas šādi īpaši noteikumi.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedz šā pielikuma I daļā aprakstīto 1., 2. un 3. moduli.

4. un 5. modulī sīki izstrādātā zinātniskā bibliogrāfijā norāda neklīniskos un klīniskos rādītājus.

Lai pierādītu vispāratzītu lietošanu medicīnā, piemēro šādus īpašus noteikumus.

a) Faktori, kas jāņem vērā, lai pierādītu zāļu komponentu vispāratzītu lietošanu medicīnā, ir šādi:

— laiks, cik ilgi viela ir lietota,

— vielas lietošanas kvantitatīvie aspekti,

— zinātniskā ieinteresētība vielas lietošanā (atspoguļota publicētā zinātniskajā literatūrā) un

— zinātnisko novērtējumu saskanība.

Tādēļ atšķirīgām vielām var būt vajadzīgi atšķirīgi laikposmi, lai noteiktu, ka tās tiek vispāratzīti lietotas. Tomēr katrā ziņā laiks, kas vajadzīgs, lai noteiktu, ka zāļu komponentu plaši lieto medicīnā, nedrīkst būt mazāks par desmit gadiem, sākot no pirmā sistemātiskā un dokumentētā minētās vielas kā zāļu lietojuma Kopienā.

b) Pieteikuma iesniedzēja iesniegtajai dokumentācijai jāattiecas uz visiem drošuma un/vai iedarbīguma novērtējuma aspektiem un jāietver attiecīgās literatūras pārskats vai jāatsaucas uz to, ņemot vērā pētījumus pirms laišanas tirgū un pēc tās un publicēto zinātnisko literatūru par pieredzi epidemioloģiskos pētījumos un jo īpaši salīdzinošos epidemioloģiskos pētījumos. Jādara zināma visa dokumentācija neatkarīgi no tā, vai tā ir zālēm labvēlīga vai nelabvēlīga. Attiecībā uz noteikumiem par "vispāratzītu lietošanu medicīnā" jo īpaši ir jāprecizē, ka "bibliogrāfiskā atsauce" uz citiem pierādījumu avotiem (pētījumi pēc laišanas tirgū, epidemioloģiskie pētījumi utt.) un nevis tikai uz datiem, kas saistīti ar testiem un pārbaudēm,

var būt derīgs zāļu drošuma un iedarbīguma apliecinājums, ja pieteikumā šo informācijas avotu izmantošana ir pietiekami paskaidrota un pamatota.

c) Īpaša uzmanība jāpievērš visai trūkstošajai informācijai un jāsniedz pamatojums, kāpēc var uzskatīt, ka drošuma un/vai iedarbīguma pakāpe ir pieņemama, kaut arī trūkst dažu pētījumu.

d) neklīniskās un/vai klīniskās izpētes pārskatos jāpaskaidro visu to iesniegto datu nozīme, kas attiecas uz zālēm, kuras atšķiras no zālēm, kas paredzētas tirdzniecībai. Jānovērtē, vai pētāmās zāles var uzskatīt par līdzīgām tām zālēm, par ko iesniegts tirdzniecības atļaujas pieteikums, kaut arī starp tām pastāv atšķirības.

e) Pieredzei, kas gūta pēc tam, kad laistas tirgū citas zāles, kuras satur tos pašus komponentus, ir īpaša nozīme, un pieteikuma iesniedzējiem īpaši jāizskata šis jautājums.

2. PĒC BŪTĪBAS LĪDZĪGAS ZĀLES

a) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta i) daļa (pēc būtības līdzīgas zāles), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus ar nosacījumu, ka sākotnējās tirdzniecības atļaujas turētājs pieteikuma iesniedzējam ir piekritis izmantot savstarpējas norādes uz turētāja iesniegto 4. un 5. moduļa saturu.

b) Pieteikumos, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļa (pēc būtības līdzīgas zāles, t. i., ģenēriskās zāles), iekļauj šā pielikuma I daļas 1., 2. un 3. modulī aprakstītos datus un datus, kas parāda biopieejamību un bioekvivalenci ar oriģinālajām zālēm ar nosacījumu, ka oriģinālās zāles nav bioloģiskas izcelsmes zāles (sk. II daļas 4. punktu "Līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles").

Attiecībā uz šīm zālēm neklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos galveno uzmanību pievērš šādiem elementiem:

— pamatojums, kādēļ tiek pieprasīta ļoti liela līdzība;

— kopsavilkums par piemaisījumiem, kas atrodami tās (to) aktīvās(-o) vielas(-u), kā arī gatavo zāļu sērijās (un attiecīgā gadījumā sadalīšanās produkti, kas rodas uzglabāšanas laikā), kuras iecerēts izmantot tirgū laižamajās zālēs, un šo piemaisījumu izvērtējums;

— bioekvivalences pētījumu izvērtējums vai pamatojums šādu pētījumu neveikšanai attiecībā uz pamatnostādnēm par "Biopieejamības un bioekvivalences izpēti";

— atjaunināta publicētā literatūra, kas attiecas uz vielu un konkrēto pieteikumu. Var būt pieņemami, ka šādā nolūkā anotē rakstus no profesionālajiem žurnāliem;

— jebkurš apgalvojums zāļu aprakstā, par ko nav zināms vai par ko nevar secināt no zāļu īpašībām un/vai to terapeitiskās grupas, jāaplūko neklīniskās/klīniskās izpētes pārskatos/kopsavilkumos un jāpamato ar publicēto literatūru un/vai papildu pētījumiem.

— attiecīgā gadījumā pieteikuma iesniedzējam, ja tā pieteikums attiecas uz ļoti lielu līdzību, jāsniedz papildu dati, lai pierādītu dažādu atļautās aktīvās vielas sāļu, esteru vai atvasinājumu drošuma un iedarbīguma īpašību līdzvērtīgumu.

3. ĪPAŠĀS SITUĀCIJĀS VAJADZĪGIE PAPILDU DATI

Ja pēc būtības līdzīgu zāļu aktīvā viela satur vienu un to pašu ārstniecisko sastāvdaļu, ko oriģinālais atļautais produkts, kas saistīts ar atšķirīgu sāļa/estera kompleksu/atvasinājumu, pierāda, ka sastāvdaļu farmakokinētikā, farmakodinamikā un/vai toksicitātē nav izmaiņu, kas varētu mainīt drošuma/iedarbīguma raksturojumu. Ja izmaiņas ir, šo savienojumu uzskata par jaunu aktīvo vielu.

Ja zāles paredzētas citādai terapeitiskai lietošanai vai zāļu forma ir citāda, vai tās paredzēts ievadīt citādā ceļā un devās, vai zāļu devas ir atšķirīgas, sniedz attiecīgu toksikoloģisko un farmakoloģisko testu un/vai klīnisko pārbaužu rezultātus.

4. LĪDZĪGAS BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta iii) daļas noteikumi var būt nepietiekami. Ja ar informāciju, kas vajadzīga par pēc būtības līdzīgiem produktiem (ģenēriskās zāles), nevar pierādīt divu bioloģiskas izcelsmes zāļu līdzīgo būtību, sniedz papildu datus, jo īpaši toksikoloģisko un klīnisko raksturojumu.

Ja neatkarīgs pieteikuma iesniedzējs pēc datu aizsardzības perioda beigām iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikumu šā pielikuma I daļas 3.2. punktā noteiktām bioloģiskas izcelsmes zālēm, par ko ir dota atsauce uz oriģinālajām zālēm, kam Kopienā ir piešķirta tirdzniecības atļauja, piemēro šādu pieeju.

— Iesniedzamā informācija neaprobežojas ar 1., 2. un 3. moduli (farmaceitiskie, ķīmiskie un bioloģiskie dati), ko papildina ar datiem par bioekvivalenci un biopieejamību. Papildu datu veidu un apjomu (t. i., toksikoloģiskie un citi neklīniskās un attiecīgas klīniskās izpētes dati) nosaka katrā gadījumā atsevišķi saskaņā ar attiecīgajām zinātniskajām pamatnostādnēm.

— Bioloģiskas izcelsmes zāļu dažādības dēļ nepieciešamību pēc noteiktiem 4. un 5. modulī paredzētiem pētījumiem nosaka kompetentā iestāde, ņemot vērā katru atsevišķu zāļu īpašās raksturīgās pazīmes.

Vispārīgie piemērojamie principi, ņemot vērā konkrēto bioloģiskas izcelsmes zāļu raksturīgās pazīmes, ir norādīti pamatnostādnēs, ko publicējusi Aģentūra. Gadījumā, ja sākotnēji atļautajām zālēm ir vairāk par vienu indikāciju, to zāļu iedarbīgums un drošums, uz kurām attiecas pieteikums par līdzīgumu, ir jāpamato vai vajadzības gadījumā atsevišķi jāpierāda katra indikācija, uz kuru attiecas pieteikums.

5. ZĀLES AR NEMAINĪGU SASTĀVU

Pieteikumi, kuru pamatā ir 10. panta 1. punkta b) apakšpunkts, attiecas uz tādām jaunām zālēm, kas pagatavotas no vismaz divām aktīvajām vielām un kas nav iepriekš atļautas kā zāles ar nemainīgu sastāvu.

Attiecībā uz šādiem pieteikumiem iesniedz pilnīgu dokumentāciju (1.–5. modulis) par zālēm ar nemainīgu sastāvu. Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par ražotni un iespējamo ierosinātāju drošuma izvērtējumu.

6. DOKUMENTĀCIJA PIETEIKUMIEM ĀRKĀRTAS APSTĀKĻOS

Ja pieteikuma iesniedzējs atbilstīgi 22. pantā norādītajam var pierādīt, ka nespēj sniegt visaptverošus datus par iedarbīgumu un drošumu pareizas lietošanas apstākļos, tāpēc ka:

— indikācijas, kam attiecīgās zāles ir paredzētas, sastopamas tik reti, ka nevar gaidīt, lai pieteikuma iesniedzējs sniegtu visaptverošus pierādījumus, vai

— visaptverošu informāciju nevar sniegt pašlaik uzkrātās zinātniskās pieredzes dēļ, vai

— šādas informācijas vākšana būtu pretrunā vispārpieņemtiem medicīnas ētikas principiem,

tirdzniecības atļaujas var piešķirt, ievērojot noteiktas īpašas saistības.

Šīs saistībās var iekļaut:

— kompetentās iestādes noteiktajā laikā pieteikuma iesniedzējs pabeidz noteikto pētījumu programmu, kuras rezultāti būs ieguvumu/riska atkārtota novērtējuma pamatā,

— attiecīgās zāles drīkst pārdot tikai ar ārsta recepti, un dažos gadījumos tās var lietot tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā, iespējams, slimnīcā, un attiecībā uz radiofarmaceitisku produktu uzraudzību veic pilnvarota persona,

— lietošanas instrukcija un visa medicīniska informācija vērš ārsta uzmanību uz to, ka par attiecīgajā zālēm pieejamie dati dažos precizētos aspektos vēl nav pietiekami.

7. JAUKTIE TIRDZNIECĪBAS ATĻAUJAS PIETEIKUMI

Jaukti tirdzniecības atļaujas pieteikumi ir tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācija, ja 4. un/vai 5. modulis sastāv no ziņojumiem par ierobežotu neklīnisko un/vai klīnisko izpēti, ko veicis pieteikuma iesniedzējs, un bibliogrāfiskām norādēm. Visi pārējie moduļi atbilst šā pielikuma I daļā aprakstītajai struktūrai. Kompetentā iestāde akceptē pieteikuma iesniedzēja piedāvāto formu, katru gadījumu izskatot atsevišķi.

III DAĻA

SPECIFISKAS ZĀLES

Šajā daļā ir noteiktas īpašas prasības attiecībā uz noteiktu zāļu īpašībām.

1. BIOLOĢISKAS IZCELSMES ZĀLES

1.1. **No plazmas iegūtās zāles**

Atkāpjoties no 3. moduļa noteikumiem, zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, dokumentācijas prasības, kas minētas daļā "Informācija par izejvielām un jēlvielām", attiecībā uz izejvielām, kuras ražotas no cilvēka asins/plazmas, var aizstāt ar plazmas pamatlietu, kas ir apstiprināta saskaņā ar šo daļu.

a) P r i n c i p i

Šā pielikuma nolūkos:

— plazmas pamatlieta ir no tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas atsevišķa dokumentācija, kurā sniegta sīka visa attiecīgā informācija par raksturīgajām pazīmēm cilvēka plazmai, kas kā izejviela un/vai jēlviela izmantota apakšfrakciju/starpfrakciju, palīgvielas(-u) un aktīvās(-o) vielas(-

u) komponentu ražošanā, kas ir daļa zālēs vai medicīniskās ierīcēs, kuras minētas Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2000/70/EK (2000. gada 16. novembris), ar ko groza Padomes Direktīvu 93/42/EK par medicīniskām ierīcēm, kurās izmanto stabilus cilvēka asins vai cilvēka asins plazmas atvasinājumus ([13]).

— Katrs cilvēka plazmas frakcionēšanas/apstrādes centrs vai iestāde sagatavo un atjaunina plazmas pamatlietā minēto attiecīgās detalizētās informācijas kopumu,

— plazmas pamatlietu Aģentūrai vai kompetentajai iestādei iesniedz tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs. Ja tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs nav plazmas pamatlietas turētājs, plazmas pamatlietu dara pieejamu pieteikuma iesniedzējam vai tirdzniecības atļaujas turētājam, lai varētu to iesniegt kompetentajai iestādei. Katrā ziņā pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs uzņemas atbildību par zālēm.

— Kompetentā iestāde, kas izvērtē tirdzniecības atļaujas pieteikumu, pirms lēmuma pieņemšanas sagaida, līdz Aģentūra izdod sertifikātu,

— tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas attiecas uz komponentu, kurš iegūts no cilvēka plazmas, vienmēr atsaucas uz plazmas pamatlietu par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela.

b) S a t u r s

Saskaņā ar 109. panta noteikumiem, kurā grozījumi izdarīti ar Direktīvu 2002/98/EK, ar ko nosaka prasības donoriem un donoru nodoto materiālu testēšanai, plazmas pamatlietā iekļauj informāciju par plazmu, kas izmantota kā izejviela/jēlviela, un konkrēti par šādiem jautājumiem:

1) plazmas izcelsme

i) informācija par centriem vai iestādēm, kur savāc asinis/plazmu, tai skaitā par inspekcijām un apstiprinājumu, kā arī epidemioloģiskie dati par infekcijām, ko pārnēsā ar asinīm,

ii) informācija par centriem vai iestādēm, kur veic donoru materiālu un plazmas fondu testēšanu, iekļaujot arī datus par inspekcijām un apstiprinājumu,

[13] OV L 313, 13.12.2000., 22. lpp.

iii) asins/plazmas donoru izvēles/izslēgšanas kritēriji,

iv) izmantotā sistēma, kas nodrošina, ka var izsekot katra donora nodotā materiāla ceļu no asins/plazmas savākšanas līdz gatavajām zālēm un otrādi.

2) Plazmas kvalitāte un drošums:

i) atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijām,

ii) asins/plazmas materiālu un fondu testēšana attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, arī informācija par testa metodēm un attiecībā uz plazmas fondu — validācijas dati par izmantotajiem testiem,

iii) asins un plazmas savākšanai lietoto maisiņu tehniskais raksturojums, arī informācija par lietoto antikoagulanta šķīdumu,

iv) plazmas uzglabāšanas un transportēšanas apstākļi,

v) veiktās inventarizācijas procedūras un/vai karantīnas periods,

vi) plazmas fonda raksturojums.

3) Izmantotā sistēma, kas nosaka no plazmas iegūto zāļu ražotāja un/vai plazmas frakcionētāja/apstrādātāja, no vienas puses, un asins/plazmas savākšanas un testēšanas centru vai iestāžu, no otras puses, mijiedarbības nosacījumus un specifikācijas, par ko panākta vienošanās.

Papildus tam plazmas pamatlietā iekļauj to zāļu sarakstu, uz kurām plazmas pamatlieta attiecas, neatkarīgi no tā, vai zālēm ir piešķirta tirdzniecības atļauja vai arī šādas atļaujas piešķiršana ir procesā, arī par zālēm, kas minētās 2. pantā Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/20/EK attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās pārbaudes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm.

c) I z v ē r t ē j u m s u n s e r t i f i k ā c i j a

— Par vēl neatļautām zālēm tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs kompetentajai iestādei iesniedz pilnīgu dokumentāciju un atsevišķu plazmas pamatlietu, ja tāda jau nav iesniegta,

— plazmas pamatlietu zinātniski un tehniski izvērtē Aģentūra. Ja izvērtējums ir pozitīvs, par plazmas pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem, un arī izvērtējuma ziņojumu. Izdotais sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Plazmas pamatlietu atjaunina un katru gadu sertificē atkārtoti,

— vēlāk veiktās izmaiņas plazmas pamatlietas noteikumos jāizvērtē atbilstoši procedūrai, kas noteikta Komisijas Regulā (EK) Nr. 542/95 ([14]) par izmaiņu izskatīšanu tirdzniecības atļaujas nosacījumos, uz ko attiecas Padomes Regula (EEK) Nr. 2309/93 (1993. gada 22. jūlijs), ar ko nosaka kārtību, kā Kopienā apstiprina un pārrauga cilvēkiem paredzētas zāles un veterinārās zāles, kā arī izveido Eiropas Zāļu novērtēšanas aģentūru ([15]). Šo izmaiņu novērtēšanas nosacījumi ir noteikti Regulā (EK) Nr. 1085/2003.

— Otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu plazmas pamatlietas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas;

— ja plazmas pamatlieta attiecas tikai uz tām no asins/plazmas iegūtajām zālēm, kuru tirdzniecības atļauja ir derīga tikai vienā dalībvalstī, tad, atkāpjoties no šā punkta (izvērtējums un sertifikācija) otrā ievilkuma noteikumiem, minētās plazmas pamatlietas zinātnisko un tehnisko izvērtējumu veic šīs dalībvalsts kompetentā iestāde.

1.2. **Vakcīnas**

Attiecībā uz cilvēkiem paredzētām vakcīnām, atkāpjoties no 3. moduļa "Aktīvā(-ās) viela(-as)" noteikumiem, ja izmanto vakcīnas antigēnu pamatlietas sistēmu, piemēro šādas prasības.

Tādas vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā, kas nav paredzēta cilvēkiem, jāiekļauj katra tā vakcīnas antigēna pamatlieta, kurš ir šīs vakcīnas aktīvā viela.

a) P r i n c i p i

Šā pielikuma nolūkos:

— vakcīnas antigēnu pamatlieta ir atsevišķa vakcīnas tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijas daļa, kurā ietverta visa attiecīgā informācija par

[14] OV L 55, 11.3.1995., 15. lpp.
[15] OV L 214, 24.8.1993., 1. lpp.

to aktīvo vielu bioloģiskajām, farmaceitiskajām un ķīmiskajām īpašībām, kas ir šo zāļu sastāvdaļa. Šī atsevišķā dokumentācijas daļa var attiekties uz vienu vai vairākām monovakcīnām un/vai kombinētajām vakcīnām, par kurām pieteikumu iesniedz viens un tas pats pieteikuma iesniedzējs vai tirdzniecības atļaujas turētājs,

— vakcīna var saturēt vienu vai vairākus atšķirīgus vakcīnas antigēnus. Vakcīnā ir tikpat daudz aktīvās(-o) vielas(-u), cik vakcīnas antigēna(-u),

— kombinēta vakcīna satur vismaz divus atšķirīgus vakcīnas antigēnus, kas aizsargā no vienas vai vairākām infekcijas slimībām,

— monovakcīna ir tāda, kas satur vienu vakcīnas antigēnu, kas aizsargā no vienas infekcijas slimības.

b) S a t u r s

Vakcīnas antigēnu pamatlietā ietver šādu informāciju no 3. moduļa attiecīgās daļas (Aktīvā viela) par "Kvalitātes datiem", kā noteikts šā pielikuma I daļā.

Aktīvā viela

1. Vispārīga informācija, tai skaitā atbilstība attiecīgajai(-ajām) Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(-ām).

2. Informācija par aktīvās vielas ražošanu: šajā sadaļā jāietver ražošanas procesa apraksts, informācija par izejvielām un jēlvielām, īpašiem pasākumiem saistībā ar *TSE* un iespējamo ierosinātāju drošuma izvērtējumu, kā arī iekārtām un aprīkojumu.

3. Aktīvās vielas raksturojums

4. Aktīvās vielas kvalitātes kontrole

5. Atsauces standarti un materiāli

6. Aktīvās vielas iepakojums un noslēgšanas sistēma

7. Aktīvās vielas stabilitāte

c) I z v ē r t ē j u m s u n s e r t i f i k ā c i j a

— Par jaunām vakcīnām, kas satur jaunu vakcīnas antigēnu, pieteikuma iesniedzējs kompetentai iestādei iesniedz pilnīgu tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentāciju, iekļaujot visas vakcīnas antigēnu pamatlietas par katru atsevišķu vakcīnas antigēnu, kas ir jaunās vakcīnas daļa, ja šāda atsevišķa vakcīnas antigēna pamatlieta jau nav iesniegta. Aģentūra veic visu vakcīnas antigēnu pamatlietu zinātnisko un tehnisko izvērtējumu. Ja izvērtējums ir pozitīvs, par katru vakcīnas antigēnu pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Eiropas tiesību aktiem, un arī izvērtējuma ziņojumu. Sertifikāts ir derīgs visā Kopienā.

— Pirmā ievilkuma noteikumi attiecas arī uz visām vakcīnām, kas sastāv no jaunas vakcīnas antigēnu kombinācijas, neatkarīgi no tā, vai viens vai vairāki šie vakcīnas antigēni ir Kopienā jau atļautu vakcīnu daļa,

— Aģentūra saskaņā ar Komisijas Regulā (EK) Nr. 1085/2003 noteikto procedūru zinātniski un tehniski izvērtē satura izmaiņas, kas veiktas Kopienā atļautas vakcīnas antigēnu pamatlietā. Ja izvērtējums ir pozitīvs, Aģentūra par vakcīnas antigēnu pamatlietu izdod sertifikātu, kas apliecina, ka tā atbilst Kopienas tiesību aktiem. Izdotais sertifikāts ir derīgs visā Kopienā,

— ja vakcīnas antigēnu pamatlieta attiecas tikai uz vakcīnu, kam tirdzniecības atļauja nav/netiks piešķirta saskaņā ar Kopienas procedūru, tad, atkāpjoties no šā punkta (izvērtējums un sertifikācija) pirmā, otrā un trešā ievilkuma noteikumiem un ar nosacījumu, ka atļautajā vakcīnā ietilpst vakcīnas antigēni, kas nav izvērtēti saskaņā ar Kopienas procedūru, minētās vakcīnas antigēnu pamatlietas un no tās izrietošo izmaiņu zinātnisko un tehnisko izvērtējumu veic valsts kompetentā iestāde, kas piešķīrusi tirdzniecības atļauju,

— otrais posms noteikumiem, kas ietverti pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ievilkumā, ir tāds, ka kompetentā iestāde, kura piešķirs vai ir piešķīrusi tirdzniecības atļauju, ņem vērā attiecīgo zāļu vakcīnas antigēnu pamatlietas sertifikāciju, atkārtotu sertifikāciju vai izmaiņas.

2. RADIOFARMACEITISKIE PRODUKTI UN PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceitiskie produkti**

Šajā nodaļā pieteikumiem, kuru pamatā ir 6. panta 2. punkts un 9. pants, iesniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādu īpašu informāciju.

3. modulis

a) Attiecībā uz radiofarmaceitisko komplektu, kam ražotājs pēc piegādes veic radioaktīvo iezīmēšanu, aktīvo vielu uzskata par preparāta daļu, kurai paredzēts nest vai saistīt radionuklīdu. Radiofarmaceitisko komplektu

ražošanas metodes aprakstā iekļauj informāciju par komplekta ražošanu un informāciju par ieteicamo galīgo apstrādi, kurā iegūst radiofarmaceitisko produktu. Vajadzīgās radionuklīda specifikācijas attiecīgā gadījumā apraksta saskaņā ar Eiropas Farmakopejas vispārīgo monogrāfiju vai īpašajām monogrāfijām. Turklāt apraksta visus savienojumus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā. Apraksta arī radioaktīvi iezīmētā savienojuma struktūru.

Attiecībā uz radionuklīdiem apraksta attiecīgās kodolreakcijas.

Ģeneratorā par aktīvajām vielām uzskata gan primāros, gan sekundāros radionuklīdus.

b) Norāda radionuklīda īpašības, izotopa identitāti, iespējamos piemaisījumus, nesēju, lietošanu un konkrēto iedarbību.

c) Izejvielas ietver apstarošanas mērķa izejvielas.

d) Sniedz apsvērumus par ķīmisko/radioķīmisko tīrību un tās saistību ar bioizkliedi.

e) Apraksta radionuklīda tīrību, radioķīmisko tīrību un īpašo aktivitāti.

f) Attiecībā uz ģeneratoriem jānorāda informācija par primāro un sekundāro radionuklīdu testiem. Attiecībā uz ģeneratoru eluātiem sniedz informāciju par primāro radionuklīdu un citu ģeneratora sistēmas komponentu testiem.

g) Prasību izteikt aktīvo vielu saturu ar aktīvo vienību masu attiecina tikai uz radiofarmaceitiskajiem komplektiem. Attiecībā uz radionuklīdiem radioaktivitāti izsaka bekerelos konkrētā dienā un vajadzības gadījumā — laikā, norādot laika zonu. Norāda radiācijas veidu.

h) Attiecībā uz komplektiem gatavo zāļu specifikācijās iekļauj zāļu iedarbīguma testus pēc radioaktīvās iezīmēšanas. Iekļauj atbilstīgas radioaktīvi iezīmētā savienojuma radioķīmiskās un radionuklīda tīrības pārbaudes. Identificē un nosaka visus materiālus, kas ir svarīgi radioaktīvajā iezīmēšanā.

i) Sniedz informāciju par radionuklīdu ģeneratoru, radionuklīdu komplektiem un radioaktīvi iezīmētu produktu stabilitāti. Dokumentē vairāku devu pudelītēs iepakotu radiofarmaceitisko produktu stabilitāti lietošanas laikā.

4. modulis

Toksicitāti vēlams saistīt ar radiācijas devu. Diagnozē tās ir radiofarmaceitisko produktu lietošanas sekas; terapijā — vēlamā īpašība. Tādēļ radiofarmaceitisko produktu drošuma un iedarbīguma izvērtējumā pievēršas prasībām attiecībā uz zālēm un radiācijas dozimetrijas aspektiem. Dokumentē orgānu/audu ekspozīciju radiācijai. Absorbētās radiācijas devas novērtējumu aprēķina saskaņā ar konkrētu starptautiski atzītu sistēmu atbilstoši konkrētajam ievadīšanas ceļam.

5. modulis

Attiecīgā gadījumā sniedz klīniskās pārbaudes rezultātus, citos gadījumos pamatojumu sniedz klīniskās pārbaudes pārskatos.

2.2. **Radiofarmaceitiskie prekursori radioaktīvai iezīmēšanai**

Radiofarmaceitiskam prekursoram, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai, galvenais mērķis ir sniegt informāciju par iespējamām vājas radioaktīvās iezīmēšanas iedarbības sekām vai *in vivo* radioaktīvi iezīmēta konjugāta disociāciju, t. i., par jautājumiem, kas saistīti ar iedarbību, ko pacientam rada brīvie radionuklīdi. Turklāt jāsniedz arī attiecīgā informācija par arodapdraudējumu, t. i., slimnīcas personāla un vides ekspozīciju radiācijai.

Jo īpaši attiecīgā gadījumā norāda šādu informāciju.

3. modulis

Attiecīgā gadījumā 3. moduļa noteikumi atbilstīgi iepriekš noteiktajam a)–i) ievilkumam attiecas uz radiofarmaceitisko prekursoru reģistrāciju.

4. modulis

Sniedz tādu pētījumu rezultātus par vienreizējas devas un atkārtotas devas toksicitāti, kas veikti saskaņā ar Padomes Direktīvu 87/18/EEK un 88/320/EEK noteikumiem par labu laboratorijas praksi, ja vien nav pamatoti rīkoties citādi.

Šajā konkrētajā gadījumā mutagenitātes pētījumi ar radionuklīdu nav uzskatāmi par derīgiem.

Sniedz informāciju par attiecīgā "aukstā" nuklīda ķīmisko toksicitāti un dispozīciju.

5. modulis

No paša prekursora klīniskās izpētes iegūtā klīniskā informācija nav uzskatāma par nozīmīgu attiecībā uz konkrēto radiofarmaceitisko prekursoru, kas paredzēts tikai radioaktīvajai iezīmēšanai.

Tomēr sniedz informāciju, kas pierāda radiofarmaceitiskā prekursora klīnisko lietderību, ja tas ir piesaistīts attiecīgajām nesējmolekulām.

3. HOMEOPĀTISKĀS ZĀLES

Šajā iedaļā ietverti īpaši noteikumi par 3. un 4. moduļa piemērošanu 1. panta 5. punktā noteiktajām homeopātiskajām zālēm.

3. modulis

3. moduļa noteikumi attiecas uz dokumentiem, kas iesniegti saskaņā ar 15. pantu, 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotajai reģistrācijai, kā arī uz dokumentiem citu 16. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu reģistrācijai ar turpmākām izmaiņām.

a) Terminoloģija

Tirdzniecības atļaujas pieteikuma dokumentācijā aprakstītās homeopātiskās izejvielas nosaukumam latīņu valodā jāsaskan ar Eiropas Farmakopejā lietoto nosaukumu latīņu valodā vai, ja tur tāda nav — dalībvalsts oficiālajā farmakopejā. Attiecīgā gadījumā sniedz katrā dalībvalstī izmantoto tradicionālo nosaukumu vai nosaukumus.

b) Izejvielu kontrole

Ar pieteikumu kopā iesniegtos datus un dokumentus par izejvielām, t. i., par visiem materiāliem, tai skaitā jēlvielām un starpposmiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, papildina ar datiem par homeopātisko izejvielu.

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz visām izejvielām un jēlvielām, kā arī uz ražošanas procesa starpposmiem līdz pat galīgajam atšķaidījumam, kas iekļaujams gatavajās zālēs. Ja iespējams, ir vajadzīga iekļaujamā galīgā atšķaidījuma noteikšana, ja sastāvā ir toksiski komponenti un ja kvalitāti nevar kontrolēt augstās atšķaidījuma pakāpes dēļ. Katrs ražošanas procesa

solis no izejvielām līdz galīgajam atšķaidījumam, kas jāiekļauj gatavajās zālēs, ir pilnībā jāapraksta.

Ja ir iekļauti atšķaidījumi, šie atšķaidīšanas soļi jāveic saskaņā ar homeopātiskās ražošanas metodēm, kas noteiktas Eiropas Farmakopejas attiecīgajā monogrāfijā vai, ja tur tādu nav — dalībvalsts oficiālajā farmakopejā.

c) Gatavo zāļu kontroles testi

Vispārīgās kvalitātes prasības attiecas uz gatavajām homeopātiskajām zālēm; jebkurš izņēmums pieteikuma iesniedzējam ir pienācīgi jāpamato.

Identificē un nosaka visus toksikoloģiski nozīmīgos komponentus. Ja var pamatot, ka visu toksikoloģiski nozīmīgo komponentu identificēšana un/vai noteikšana nav iespējama, piem., to atšķaidījuma gatavajās zālēs dēļ, kvalitāti pierāda ar ražošanas un atšķaidīšanas procesa pilnīgu validāciju.

d) Stabilitātes testi

Jāpierāda gatavo zāļu stabilitāte. Homeopātisko izejvielu stabilitātes dati parasti ir attiecināmi uz atšķaidījumiem/saberzto masu, ko no tām iegūst. Ja atšķaidījuma pakāpes dēļ aktīvās vielas identifikācija vai noteikšana nav iespējama, var ņemt vērā zāļu formas stabilitātes datus.

4. modulis

4. moduļa noteikumi attiecas uz 14. panta 1. punktā minēto homeopātisko zāļu vienkāršotu reģistrāciju ar papildu specifikācijām.

Visa trūkstošā informācija jāpamato, piem., pamatojums jāsniedz par to, kādēļ pieņemama drošuma līmeņa pierādījums ir pieņemams, kaut arī nav dažu pētījumu.

4. AUGU IZCELSMES ZĀLES

Augu izcelsmes zāļu reģistrācijas pieteikumos sniedz pilnīgu dokumentāciju, kurā iekļauj šādas konkrētas ziņas.

3. modulis

3. moduļa noteikumi, tai skaitā atbilstība Eiropas Farmakopejas monogrāfijai(-ām), attiecas uz augu izcelsmes zāļu reģistrāciju. Ņem vērā uzkrāto zinātnisko pieredzi laikā, kad iesniegts pieteikums.

Izskata šādus augu izcelsmes zālēm specifiskus aspektus.

1) A u g u i z c e l s m e s v i e l a s u n p r e p a r ā t i

Šajā pielikumā termini "augu izcelsmes vielas un preparāti" ir pielīdzināti terminiem "augu izcelsmes zāles un preparāti", kas definēti Eiropas Farmakopejā.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes vielas definīciju, citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta nomenklatūru norāda auga binominālo zinātnisko nosaukumu (ģints, suga, šķirne un autors) un ķīmisko tipu (attiecīgā gadījumā), augu daļas, augu izcelsmes preparāta definīciju, augu izcelsmes vielas attiecību pret augu izcelsmes preparātu, ekstrakcijas šķīdinātāju(-us), citus nosaukumus (citās farmakopejās minētos sinonīmus) un laboratorijas kodu.

Lai attiecīgā gadījumā dokumentētu augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) struktūru, norāda fizikālo formu, to komponentu aprakstu, kuru terapeitiskā iedarbība ir zināma, vai marķieru (molekulformula, relatīvā molekulmasa, struktūrformula, arī relatīvā un absolūtā stereoķīmija, molekulformula un relatīvā molekulmasa) aprakstu, kā arī cita(-u) komponenta(-u) aprakstu.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes vielas ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu piegādātāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes vielas ražošanā/savākšanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Lai dokumentētu iedaļu par augu izcelsmes preparāta ražotāju, attiecīgā gadījumā sniedz visu ražotāju, arī darbuzņēmēju, kā arī visu paredzēto augu izcelsmes preparāta ražošanā un testēšanā iesaistīto ražotņu vai objektu nosaukumu, adresi un atbildību.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas ražošanas procesa un procesa vadības aprakstu sniedz informāciju, lai pienācīgi aprakstītu augu ražošanu un augu

savākšanu, arī ārstniecības augu ģeogrāfisko izcelsmi un audzēšanas, novākšanas, kaltēšanas un uzglabāšanas apstākļus.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta ražošanas procesa un procesa vadības aprakstu sniedz informāciju, kas pienācīgi apraksta augu izcelsmes preparāta ražošanas procesu, arī apstrādes, šķīdinātāju un reaģentu, attīrīšanas posmu un standartizācijas aprakstus.

Attiecībā uz ražošanas procesa uzlabošanu attiecīgā gadījumā sniedz konspektīvu pārskatu par augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) apstrādi, ņemot vērā paredzēto ievadīšanas ceļu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) fitoķīmiskā sastāva salīdzināšanas rezultātus, kas izmantoti bibliogrāfiskajos datos, ar augu izcelsmes vielu(-ām) un augu izcelsmes preparātu(-iem), kas kā aktīvā(-ās) viela(-as) ietilpst augu izcelsmes zālēs, par ko iesniegts pieteikums.

Attiecībā uz augu izcelsmes vielas struktūras un citu raksturīgo pazīmju izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par botānisko, makroskopisko, mikroskopisko, fitoķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecībā uz augu izcelsmes preparāta struktūras un citu raksturīgo pazīmju izskaidrojumu vajadzības gadījumā sniedz informāciju par fitoķīmisko un fizikālķīmisko raksturojumu un bioloģisko aktivitāti.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) specifikācijas.

Attiecīgā gadījumā norāda augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) analītiskās procedūras.

Attiecībā uz analītisko procedūru validāciju attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par analītisko validāciju, iekļaujot augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) testēšanā izmantoto analītisko procedūru eksperimentālos datus.

Attiecībā uz sēriju analīzi attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) sēriju un sēriju analīžu rezultātu aprakstu, arī par farmakopejā iekļautajām vielām.

Attiecīgā gadījumā sniedz augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) specifikāciju pamatojumu.

Attiecīgā gadījumā sniedz informāciju par augu izcelsmes vielas(-u) un augu izcelsmes preparāta(-u) testēšanā izmantotajiem atsauces standartiem vai materiāliem.

Ja augu izcelsmes viela vai augu izcelsmes preparāts ir iekļauts monogrāfijā, pieteikuma iesniedzējs var pieprasīt Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta izdotu atbilstības sertifikātu.

(2) A u g u i z c e l s m e s z ā l e s

Attiecībā uz preparāta izstrādi jāsniedz konspektīvs pārskats par augu izcelsmes zāļu izstrādi, ņemot vērā paredzēto ievadīšanas ceļu un lietošanu. Attiecīgā gadījumā aplūko rezultātus, kas iegūti, bibliogrāfiskajos datos izmantoto zāļu fitoķīmisko sastāvu salīdzinot ar augu izcelsmes zālēm, par ko iesniegts pieteikums.

5. BĀREŅZĀLES

Attiecībā uz bāreņzālēm (zālēm retu slimību ārstēšanai) Regulas (EK) Nr. 141/2000 nozīmē var piemērot II daļas 6. punkta vispārīgos noteikumus (ārkārtas apstākļi). Tādā gadījumā pieteikuma iesniedzējs neklīniskās un klīniskās izpētes kopsavilkumos pamato iemeslus, kāpēc nav iespējams sniegt pilnīgu informāciju, un pamato attiecīgo bāreņzāļu ieguvumu un riska attiecību.

Ja tādas bāreņzāļu tirdzniecības atļaujas pieteikuma iesniedzējs atsaucas uz 10. panta 1. punkta a) apakšpunkta ii) daļas noteikumiem un šā pielikuma II daļas 1. punktu (vispāratzīta lietošana medicīnā), atkāpjoties no tiem saskaņā ar šīs direktīvas 5. panta noteikumiem sistemātisko un dokumentēto attiecīgās vielas lietošanu var attiecināt uz minētās vielas lietošanu.

IV DAĻA

JAUNIEVIESTĀS TERAPIJAS ZĀLES

1. IEVADS

Jaunieviestās terapijas zālēm, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta a) apakšpunktā, tirdzniecības atļaujas pieteikumi jāaizpilda atbilstīgi šā pielikuma I daļā aprakstītajām prasībām (1., 2., 3., 4. un 5. modulis).

Attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes zālēm ir spēkā 3., 4. un 5. moduļa tehniskās prasības, un tās aprakstītas šā pielikuma I daļā. Šīs daļas 3., 4. un 5. iedaļā aprakstītās īpašās prasības attiecībā uz jaunieviestās terapijas zālēm paskaidro, kā I daļas prasības piemēro jaunieviestās terapijas zālēm. Turklāt, vajadzības

gadījumā un ņemot vērā jaunieviestās terapijas zāļu specifiskās īpašības, ir noteiktas papildu prasības.

Tā kā jaunieviestās terapijas zālēm piemīt specifiskas īpašības, var izmantot uz risku balstītu pieeju, lai noteiktu kvalitātes, neklīniskās un klīniskās izpētes datu apjomu, kas jāiekļauj tirdzniecības atļaujas pieteikumā, ņemot vērā zinātniskās pamatnostādnes, kas attiecas uz zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu un ir minētas iedaļas "Ievads un vispārīgie principi" 4. punktā.

Riska analīze var attiekties uz visu izstrādes gaitu. Riska faktori, kas būtu jāapsver, var būt, piemēram: šūnu izcelsme (autologas, alogēnas, ksenogēnas), vairošanās un/vai diferencēšanās spēja, spēja izraisīt imūnreakciju, šūnu manipulācijas līmenis, šūnu kombinēšana ar bioaktīvajām molekulām vai struktūrmateriāliem, gēnu terapijas zāļu veids, *in vivo* lietotu vīrusu vai mikroorganismu replikācijas spēja, nukleīnskābju sekvences vai gēnu integrācijas pakāpe genomā, ilgtermiņa iedarbība, onkoģenēzes risks un ievadīšanas vai lietošanas veids.

Riska analīzē var ņemt vērā arī attiecīgos pieejamos neklīniskās un klīniskās izpētes datus vai pieredzi ar citām saistītām jaunieviestās terapijas zālēm.

Visas atkāpes no šajā pielikumā minētajām prasībām ir zinātniski jāpamato pieteikuma dokumentācijas 2. modulī. Ja piemēro iepriekš aprakstīto riska analīzi, tā jāiekļauj un jāapraksta 2. modulī. Šajā gadījumā norāda izmantoto metodiku, konstatēto risku veidu un apraksta uz risku balstītas pieejas ietekmi uz izstrādes un izvērtēšanas programmu, kā arī norāda tās atkāpes no šajā pielikumā paredzētajām prasībām, kuras izraisījusi riska analīze.

2. DEFINĪCIJAS

Šajā pielikumā papildus Regulā (EK) Nr. 1394/2007 noteiktajām definīcijām izmanto definīcijas, kas minētas 2.1. un 2.2. iedaļā.

2.1. **Gēnu terapijas zāles**

Gēnu terapijas zāles ir bioloģiskas izcelsmes zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

a) to sastāvā ir aktīvā viela, kura satur rekombinēto nukleīnskābi vai sastāv no tās, kuru lieto vai ievada cilvēkiem, lai regulētu, labotu, aizstātu, pievienotu vai dzēstu gēnu sekvenci;

b) to terapeitiskā, profilaktiskā vai diagnostikas iedarbība ir tieši saistīta ar tajās esošās rekombinētās nukleīnskābes sekvenci vai šīs sekvences ģenētiskās ekspresijas produktu.

Vakcīnas pret infekcijas slimībām nav gēnu terapijas zāles.

2.2. **Somatisko šūnu terapijas zāles**

Somatisko šūnu terapijas zāles ir bioloģiskas izcelsmes zāles, kurām raksturīgas šādas īpašības:

a) tās satur šūnas vai audus vai sastāv no šūnām vai audiem, ar kuriem ir veiktas būtiskas manipulācijas, lai mainītu bioloģiskos raksturlielumus, fizioloģiskās funkcijas vai struktūrīpašības, kas ir būtiskas saistībā ar paredzēto klīnisko izmantojumu, vai satur šūnas vai audus vai sastāv no šūnām un audiem, kurus nav paredzēts lietot tai (tām) pašai(-ām) būtiskajai(-ām) funkcijai(-ām) saņēmēja un donora organismā;

b) tās tiek pozicionētas kā zāles, kurām piemīt tādas īpašības vai kuras lieto vai ievada cilvēkiem slimības ārstēšanas, profilakses vai diagnosticēšanas nolūkā, izmantojot zāļu šūnu vai audu farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību.

Būtiskās manipulācijas, kas minētas a) apakšpunktā, nav manipulācijas, kas uzskaitītas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 I pielikumā.

3. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 3. MODULI

3.1. **Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm**

Tirdzniecības atļaujas turētājs iesniedz aprakstu par izsekojamības sistēmu, kuru tas plāno izveidot un uzturēt, lai nodrošinātu atsevišķu zāļu un tās izejvielu un jēlvielu izsekojamību, tai skaitā visu vielu, kas nonāk saskarē ar šūnām vai audiem, ko tas var saturēt, izsekojamību iegūšanas, ražošanas, iepakošanas, uzglabāšanas un pārvadāšanas laikā un laikā, kad notiek piegāde slimnīcai, iestādei vai privātpraksei, kur produkts tiek izmantots.

Izsekojamības sistēma papildina un ir saskaņā ar nosacījumiem, ko attiecībā uz cilvēka šūnām un audiem, kas nav asins šūnas, paredz Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2004/23/EK ([16]) un ko attiecībā uz cilvēka asins šūnām paredz Direktīva 2002/98/EK.

3.2. **Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm**

3.2.1. *Ievads: gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas*

[16] OV L 102, 7.4.2004., 48. lpp.

3.2.1.1. Gēnu terapijas zāles, kas satur rekombinētās nukleīnskābes sekvenci(-es) vai ģenētiski modificētu(-us) mikroorganismu(-us) vai vīrusu(-us)

Gatavās zāles sastāv no nukleīnskābes sekvences(-ēm) vai ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem) vai vīrusa(-iem), un tās ir galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var būt kombinētas ar medicīnisku ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnisku ierīci.

Aktīvā viela sastāv no nukleīnskābes sekvences(-ēm) vai ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem) vai vīrusa(-iem).

3.2.1.2. Gēnu terapijas zāles, kas satur ģenētiski modificētas šūnas

Gatavās zāles sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas ir galīgajā tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā. Gatavās zāles var būt kombinētas ar medicīnisku ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnisku ierīci.

Aktīvā viela sastāv no ģenētiski modificētām šūnām, kas modificētas ar kādu no 3.2.1.1. iedaļā minētajām zālēm.

3.2.1.3. Ja zāles sastāv no vīrusiem un virālajiem vektoriem, izejvielas ir komponenti, no kuriem iegūts virālais vektors, proti, pamatvīrusa vektora sēkla vai plazmīdas, ko izmanto iesaiņojumšūnu transfekcijai, un iesaiņojumšūnu līnijas pamatšūnu banka.

3.2.1.4. Ja zāles sastāv no plazmīdām, nevirāliem vektoriem un ģenētiski modificēta(-iem) mikroorganisma(-iem), kas nav vīrusi vai virālie vektori, izejvielas ir komponenti, ko lieto vīrusu ražojošo šūnu izveidei, proti, plazmīda, saimniekbaktērijas un rekombinēto mikrobiālo šūnu pamatšūnu banka.

3.2.1.5. Ģenētiski modificētu šūnu gadījumā izejvielas ir komponenti, ko izmanto, lai iegūtu ģenētiski modificētas šūnas, proti, izejvielas vektora ražošanai, vektors un cilvēka vai dzīvnieku šūnas. Labas ražošanas prakses principi ir spēkā no ražošanas posma, kad bankas sistēmu izmanto, lai iegūtu vektoru.

3.2.2. *Īpašas prasības*

Papildus šā pielikuma I daļas 3.2.1. un 3.2.2. iedaļā noteiktajām prasībām ir spēkā šādas prasības:

a) sniedz informāciju par visām izejvielām, ko izmanto aktīvās vielas ražošanā, tai skaitā produktiem, kas vajadzīgi cilvēka vai dzīvnieku šūnu ģenētiskajai modifikācijai un vajadzības gadījumā secīgai ģenētiski modificēto šūnu kultivēšanai un saglabāšanai, ņemot vērā to, ka attīrīšanas fāzes var nebūt;

b) attiecībā uz zālēm, kas satur mikroorganismu vai vīrusu, sniedz datus par ģenētisko modifikāciju, sekvences analīzi, virulences vājināšanos, tropismu attiecībā uz specifiskiem audiem un šūnu tipiem, šūnu cikla atkarību no mikroorganisma vai vīrusa un vecāku celma patogenitāti un raksturlielumiem;

c) dokumentācijas atbilstošajās iedaļās apraksta ar ražošanas procesu un produktu saistītos piemaisījumus, jo īpaši replicēties spējīgu vīrusu piemaisījumus, ja vektors ir izveidots kā replicēties nespējīgs;

d) attiecībā uz plazmīdām visā zāļu glabāšanas laikā veic dažādu plazmīdu veidu kvantifikāciju;

e) attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām testē šūnu raksturlielumus pirms un pēc ģenētiskās modifikācijas, kā arī pirms un pēc tai sekojošas sasaldēšanas/uzglabāšanas procedūras.

Papildus īpašajām prasībām, kas attiecas uz gēnu terapijas zālēm, attiecībā uz ģenētiski modificētām šūnām ir spēkā kvalitātes prasības somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem (skatīt 3.3. iedaļu).

3.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem

3.3.1. *Ievads: gatavās zāles, aktīvā viela un izejvielas*

Gatavās zāles sastāv no aktīvās vielas, un tās ir tiešajā iepakojumā paredzētajai izmantošanai medicīnā un kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu gadījumā — to galīgajā kombinācijā.

Aktīvā viela sastāv no inženierijas šūnām un/vai audiem.

Papildu vielas (piemēram, celulārie karkasi, matricas, ierīces, biomateriāli, biomolekulas un/vai citi komponenti), ko kombinē ar šūnām, kurām veiktas manipulācijas un kuras ir šo šūnu sastāvdaļa, uzskata par izejvielām, pat ja tām nav bioloģiskas izcelsmes.

Materiālus, kurus izmanto aktīvās vielas ražošanā (piemēram, barotnes, augšanas faktori) un kuri neveido aktīvās vielas daļu, uzskata par jēlvielām.

3.3.2. *Īpašas prasības*

Papildus šā pielikuma I daļas 3.2.1. un 3.2.2. iedaļā noteiktajām prasībām ir spēkā šādas prasības.

3.3.2.1. Izejvielas

a) Sniedz kopsavilkumu par cilvēka audu un šūnu, kas izmantotas kā izejvielas, ziedošanu, ieguvi un testēšanu un to dara saskaņā ar Direktīvu 2004/23/EK. Ja izejmateriāli ir neveselas šūnas vai audi (piemēram, vēža audi), to lietošana ir jāpamato.

b) Ja apvieno alogēnu šūnu populācijas, apraksta apvienošanas stratēģijas un pasākumus izsekojamības nodrošināšanai.

c) Iespējamo mainīgumu, ko rada cilvēka vai dzīvnieku audi un šūnas, apraksta kā daļu no ražošanas procesa validācijas, sniedz aktīvās vielas un gatavo zāļu raksturojumu, izstrādā pārbaudes, nosakot specifikācijas un stabilitāti.

d) Attiecībā uz zālēm, kas veidotas uz ksenogēno šūnu bāzes, sniedz informāciju par dzīvnieku ieguves avotu (piemēram, ģeogrāfisko izcelsmi, lopkopību, vecumu), īpašiem atlases kritērijiem, infekciju profilakses un uzraudzības pasākumiem avota/donora dzīvniekiem, dzīvnieku testēšanu attiecībā uz infekcijas izraisītājiem, tai skaitā vertikāli pārnestajiem mikroorganismiem un vīrusiem, kā arī par pierādījumiem attiecībā uz dzīvnieku izmantošanas iekārtu piemērotību.

e) Attiecībā uz zālēm, kas izstrādātas uz ģenētiski modificētu dzīvnieku šūnu bāzes, apraksta šūnu īpašās raksturīgās pazīmes, kas saistītas ar ģenētisko modificēšanu. Sniedz sīku izstrādes metodes aprakstu un transgēnā dzīvnieka raksturojumu.

f) Attiecībā uz šūnu ģenētisko modificēšanu, ir spēkā 3.2. iedaļā izklāstītās tehniskās prasības.

g) Apraksta un pamato testēšanas režīmu visām papildu vielām (celulārajiem karkasiem, matricām, ierīcēm, biomateriāliem, biomolekulām vai citiem komponentiem), kurus kombinē ar inženierijas šūnām, kuru sastāvdaļa ir palīgvielas.

h) Attiecībā uz celulārajiem karkasiem, matricām un ierīcēm, kuras atbilst aktīvas implantējamas medicīniskas ierīces definīcijai, sniedz 3.4. iedaļā pieprasīto informāciju par kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu izvērtējumu.

3.3.2.2. Ražošanas process

a) Ražošanas procesu apstiprina, lai nodrošinātu partiju un procesa viendabīgumu, šūnu iedarbības integritāti ražošanas un transportēšanas procesa laikā līdz pat lietošanai vai ievadīšanai un atbilstošu šūnu diferencēšanās pakāpi.

b) Ja šūnas audzē tieši matricā, celulārajā karkasā vai ierīcē vai tieši uz tiem, sniedz informāciju par šūnu kultivēšanas procesa validēšanu saistībā ar šūnu augšanu, iedarbību un kombinācijas integritāti.

3.3.2.3. Raksturojums un kontroles stratēģija

a) Sniedz būtisku informāciju par šūnu populācijas vai šūnu maisījuma raksturojumu, norādot identitāti, tīrību (piemēram, nejauši mikrobu pārnēsātāji un šūnu piemaisījumi), dzīvotspēju, iedarbīgumu, kariioloģiju, tumoroģenēzi un piemērotību paredzētajam izmantojumam medicīnā. Pierāda šūnu ģenētisko stabilitāti.

b) Sniedz kvalitatīvo un, ja iespējams, kvantitatīvo informāciju par piemaisījumiem, kas saistīti ar zālēm un ražošanas procesu, kā arī par visiem materiāliem, kas varētu radīt sadalīšanās produktus ražošanas gaitā. Pamato piemaisījumu noteikšanas pakāpi.

c) Ja aktīvajai vielai vai gatavajām zālēm nevar veikt dažus testus, ko veic pirms laišanas apgrozībā, taču tos veic svarīgākajiem starpproduktiem, un/vai testus veic ražošanas gaitā, šāda rīcība ir jāpamato.

d) Ja uz šūnu bāzes veidotās zālēs kā komponenti ir bioloģiski aktīvas molekulas (piemēram, augšanas faktori, citokīni), raksturo to ietekmi uz citiem aktīvās vielas komponentiem un mijiedarbību ar tiem.

e) Ja paredzētā iedarbība ietver trīsdimensionālu struktūru, tad kā daļu no raksturojuma norāda šūnas diferencēšanās pakāpi, šūnu strukturālo un iedarbības organizāciju un, ja nepieciešams, izveidoto ārpussūnas matricu. Vajadzības gadījumā fizikālķīmisko raksturojumu papildina ar neklīniskiem pētījumiem.

3.3.2.4. Palīgvielas

Attiecībā uz palīgvielu(-ām) (piemēram, transportēšanas vides komponentiem), ko izmanto uz audu pamata izstrādātās zālēs, ir spēkā šā pielikuma I daļā noteiktās prasības jaunām palīgvielām, izņemot gadījumus, kad ir pieejami dati par šūnu vai audu un palīgvielu mijiedarbību.

3.3.2.5. Izstrādes pētījumi

Izstrādes programmas aprakstā norāda materiālu un procesa izvēli. Konkrētāk, apraksta šūnu populācijas integritāti gatavajā preparātā.

3.3.2.6. Atsauces materiāli

Dokumentē un raksturo atsauces standartu, kas attiecas un ir īpaši atbilstīgs aktīvajai vielai un/vai gatavajām zālēm.

3.4. Īpašas prasības attiecībā uz jaunieviestās terapijas zālēm, kas ietver ierīces

3.4.1. *Jaunieviestās terapijas zāles, kas ietver ierīces, kā minēts Regulas (EK) Nr. 1394/2007 7. pantā*

Sniedz zāļu fizisko raksturojumu un izklāsta to iedarbību, kā arī apraksta to izstrādes metodes.

Apraksta gēnu, šūnu un/vai audu un strukturālo komponentu mijiedarbību un saderību.

3.4.2. *Kombinētas jaunieviestās terapijas zāles, kas definētas Regulas (EK) Nr. 1394/2007 2. panta 1. punkta d) apakšpunktā*

Attiecībā uz šūnām vai audiem, kas ir daļa no kombinētām jaunieviestās terapijas zālēm, ir spēkā 3.3. iedaļā minētās īpašās prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem un ģenētiski modificētu šūnu gadījumā — 3.2. iedaļā minētās īpašās prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm.

Medicīniska ierīce vai aktīva implantējama medicīniska ierīce var būt aktīvās vielas sastāvdaļa. Ja medicīnisku ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnisku ierīci ražošanas, gatavo zāļu lietošanas vai ievadīšanas laikā kombinē ar šūnām, to uzskata par gatavo zāļu sastāvdaļu.

Sniedz tādu informāciju saistībā ar medicīnisku ierīci vai aktīvu implantējamu medicīnisku ierīci (kas ir aktīvās vielas vai gatavo zāļu sastāvdaļa), kas ir būtiska kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu izvērtēšanas procesā. Šāda informācija ir:

a) informācija par medicīniskas ierīces vai implantējamas medicīniskas ierīces izvēli un paredzēto iedarbību, kā arī pierādījumi par ierīces saderību ar citiem zāļu komponentiem;

b) pierādījumi par medicīniskas ierīces daļas atbilstību būtiskajām prasībām, kas noteiktas Padomes Direktīvas 93/42/EEK ([17]) I pielikumā, vai par aktīvas implantējamas medicīniskas ierīces daļas atbilstību būtiskajām prasībām, kas noteiktas Padomes Direktīvas 90/385/EEK ([18]) 1. pielikumā;

c) vajadzības gadījumā — pierādījumi par medicīniskas ierīces vai implantējamas medicīniskas ierīces atbilstību *GSE/TSE* prasībām, kas noteiktas Komisijas Direktīvā 2003/32/EK ([19]);

d) medicīniskas ierīces daļas vai aktīvas implantējamas medicīniskas ierīces daļas novērtējuma rezultāti (ja tādi ir pieejami), ko saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK vai Direktīvu 90/385/EEK veikusi paziņotā struktūra.

Paziņotā struktūra, kura ir veikusi šīs iedaļas d) apakšpunktā minēto novērtējumu, pēc tās kompetentās iestādes pieprasījuma, kas vērtē pieteikumu, dara pieejamu visu informāciju, kas saistīta ar tā novērtējuma rezultātiem, kas veikts saskaņā ar Direktīvu 93/42/EEK vai Direktīvu 90/385/EEK. Tā var būt informācija un dokumenti, kas iekļauti attiecīgajā atbilstības novērtējuma pieteikumā, ja minētā informācija un dokumenti attiecas uz kombinēto jaunieviestās terapijas zāļu izvērtējumu kopumā.

4. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 4. MODULI

4.1. Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunieviestās terapijas zālēm

Ņemot vērā jaunieviestās terapijas zāļu unikalitāti un to strukturālo un bioloģisko īpašību atšķirības, šā pielikuma I daļas 4. moduļa prasības attiecībā uz zāļu farmakoloģisko un toksikoloģisko testēšanu nav piemērojamas visos gadījumos. Tehniskās prasības, kas izklāstītas 4.1., 4.2. un 4.3. iedaļā, paskaidro šā pielikuma I daļas prasību piemērošanas kārtību jaunieviestās terapijas zālēm. Vajadzības gadījumā un ņemot vērā jaunieviestās terapijas zāļu specifiskās īpašības, ir noteiktas papildu prasības.

Neklīniskās izpētes pārskatā iekļauj neklīniskās izstrādes loģisko pamatojumu un apraksta un pamato atbilstošo sugu un modeļu (*in vitro* un *in vivo*) izvēles kritērijus. Izvēlētais(-ie) izpētes dzīvnieka modelis(-ļi) var būt dzīvnieks ar imūndeficītu, humanizēts dzīvnieks, inaktivēta gēna vai transgēnais dzīvnieks. Var apsvērt homologu modeļu (piemēram, pelēm tiek analizētas peles šūnas) vai slimību imitējošu modeļu izmantošanu, jo īpaši attiecībā uz imūngenicitātes un imūntoksiskuma pētījumiem.

[17] OV L 169, 12.7.1993., 1. lpp.
[18] OV L 189, 20.7.1990., 17. lpp.
[19] OV L 105, 26.4.2003., 18. lpp.

Papildus I daļas prasībām apraksta visu strukturālo komponentu (piemēram, matricu, celulāro karkasu un ierīču) un visu papildu vielu (piemēram, šūnu produktu, biomolekulu, biomateriālu un ķīmisko vielu), kas ir gatavo zāļu sastāvā, drošumu, piemērotību un bioloģisko saderību. Ņem vērā to fiziskās, mehāniskās, ķīmiskās un bioloģiskās īpašības.

4.2. **Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm**

Paredzot neklīnisko pētījumu apjomu un veidu, kas vajadzīgi, lai noteiktu pietiekami stingras prasības neklīniskās izpētes drošuma datiem, ņem vērā gēnu terapijas zāļu izstrādes gaitu un veidu.

4.2.1. *Farmakoloģija*

a) Nodrošina tādus *in vitro* un *in vivo* pētījumus attiecībā uz darbībām, kas saistītas ar paredzēto terapeitisko lietošanu (proti, farmakodinamiskus pētījumus, lai pamatotu koncepcijas patiesumu), izmantojot modeļus un atbilstīgas dzīvnieku sugas, kuri izstrādāti, lai pierādītu, ka nukleīnskābju sekvence sasniedz paredzēto mērķi (mērķa orgānu vai šūnas) un nodrošina paredzēto iedarbību (ekspresijas līmeni un iedarbības aktivitāti). Norāda nukleīnskābes sekvences darbības ilgumu un paredzētos dozējuma režīmus, veicot klīniskos pētījumus.

b) Mērķa selektivitāte: ja gēnu terapijas zāles ir paredzētas selektīvai vai ierobežota mērķa iedarbībai, apraksta pētījumus, kas apstiprina iedarbības un aktivitātes specifiskumu un ilgumu mērķa šūnās un audos.

4.2.2. *Farmakokinētika*

a) Bioizkliedes pētījumos iekļauj noturības, atstarpes un mobilizācijas pārbaudes. Bioizkliedes pētījumi aplūko arī dzimumšūnas līnijas transmisijas risku.

b) Apraksta pētījumus par izplatīšanos un transmisijas risku uz trešiem organismiem, kā arī sniedz vidiskā riska novērtējumu, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā attiecīgo zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti to neveikšanas iemesli.

4.2.3. *Toksikoloģija*

a) Novērtē gatavo gēnu terapijas zāļu toksiskumu. Turklāt atkarībā no zāļu veida ņem vērā aktīvās vielas un palīgvielu individuālu testēšanu un novērtē zāļu, kas saistītas ar nukleīnskābes sekvences ekspresiju un nav paredzētas fizioloģiskai iedarbībai, *in vivo* iedarbību.

b) Vienreizējās devas toksiskuma pētījumus var kombinēt ar drošuma farmakoloģijas un farmakokinētikas pētījumiem, piemēram, noturības pētījumiem.

c) Atkārtotas devas toksiskuma pētījumus apraksta, ja cilvēkiem paredzēts lietot vairākas devas. Ievadīšanas veids un kārtība precīzi atspoguļo plānoto klīnisko dozējumu. Gadījumos, kad vienas devas ievadīšana cilvēkiem var radīt ilgstošu nukleīnskābju sekvences iedarbību, jāapsver atkārtoti toksiskuma pētījumi. Pētījumi var būt ilgāki nekā standarta toksiskuma pētījumi, ņemot vērā gēnu terapijas zāļu noturīgumu un paredzamos iespējamos riskus. Pētījumu ilgums ir jāpamato.

d) Veic genotoksiskuma pētījumus. Tomēr standarta genotoksiskuma pētījumus veic tikai gadījumos, kad tie ir vajadzīgi, lai testētu konkrētu piemaisījumu vai pārneses sistēmas komponentu.

e) Veic kancerogēniskuma pētījumus. Standarta kancerogēniskuma pētījumi grauzējiem mūža ilgumā nav nepieciešami. Tomēr atkarībā no zāļu veida novērtē tumoroģenētisko potenciālu attiecīgajiem *in vivo / in vitro* modeļiem.

f) Reproduktīvā toksicitāte un toksicitātes ontoģenēze: veic pētījumus par ietekmi uz auglīgumu un vispārējo reproduktīvo funkciju. Apraksta embriofetālā un perinātālā toksiskuma pētījumus un dzimumšūnas līnijas transmisijas pētījumus, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti to neveikšanas iemesli.

g) *Toksicitātes papildu pētījumi*

— Integrācijas pētījumi Visām gēnu terapijas zālēm veic integrācijas pētījumus, izņemot gadījumus, kad šādu pētījumu neveikšana ir zinātniski pamatota, piemēram, tāpēc, ka nukleīnskābes sekvences nevar iekļūt šūnas kodolā. Attiecībā uz gēnu terapijas zālēm, kurām nav paredzēta integrācijas spēja, integrācijas pētījumus veic tikai gadījumos, ja bioizkliedes dati liecina par dzimumšūnas līnijas transmisijas risku.

— Imūngenicitāte un imūntoksiskums Pēta potenciālo imūngenicitāti un imūntoksisko iedarbību.

4.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem

4.3.1. *Farmakoloģija*

a) Sākotnējie farmakoloģiskie pētījumi ir tādi, kas pierāda koncepcijas patiesumu. Pēta uz šūnu bāzes izstrādātu zāļu un apkārtējo audu mijiedarbību.

b) Nosaka vēlamās iedarbības panākšanai vajadzīgo zāļu daudzumu / iedarbīgo devu un atkarībā no zāļu veida — dozēšanas biežumu.

c) Turpmākus farmakoloģiskus pētījumus ņem vērā, lai novērtētu iespējamo fizioloģisko iedarbību, kas nav saistīta ar somatisko šūnu terapijas zāļu un audu inženierijas ražojumu vai papildu vielu vēlamo terapeitisko iedarbību, jo var būt slēpta(-as) bioloģiski aktīva(-as) molekula(-as), kas nav vajadzīgais(-ie) proteīns(-i), vai vajadzīgais(-ie) proteīns(-i) var iedarboties uz nevēlamām mērķa vietām.

4.3.2. *Farmakokinētika*

a) Tradicionālie farmakokinētikas pētījumi, kas aplūko absorbciju, izkliedi, vielmaiņu un izvadīšanu, nav nepieciešami. Tomēr pēta tādus parametrus kā dzīvotspēja, dzīves ilgums, izkliede, augšana, diferencēšanās un migrācija, izņemot gadījumus, kad, ņemot vērā zāļu veidu, pieteikumā pienācīgi pamatoti pētījumu neveikšanas iemesli.

b) Attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm un audu inženierijas ražojumiem, kas veido sistēmiski aktīvas biomolekulas, veic pētījumus par šo molekulu izkliedi, ilgumu un ekspresijas apjomu.

4.3.3. *Toksikoloģija*

a) Novērtē gatavo zāļu toksiskumu. Ņem vērā aktīvās(-o) vielas(-u), palīgvielu, papildu vielu un visu ar ražošanas procesu saistīto piemaisījumu individuālo testēšanu.

b) Novērojumu ilgums var pārsniegt standarta toksiskuma pētījumu ilgumu, turklāt ņem vērā zāļu paredzēto mūža ilgumu un to farmakodinamisko un farmakokinētisko raksturojumu. Pētījumu ilgums ir jāpamato.

c) Tradicionālie kancerogēniskuma un genotoksiskuma pētījumi nav vajadzīgi, veic tikai zāļu tumoroģenētiskā potenciāla pētījumu.

d) Pēta potenciālo imūngenicitāti un imūntoksisko iedarbību.

e) Ja uz šūnu bāzes izstrādātas zāles satur dzīvnieku šūnas, apraksta saistītos īpašos nekaitīguma riskus, piemēram, ksenogēno patogēnu pārnešanu uz cilvēkiem.

5. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ 5. MODULI

5.1. **Īpašas prasības attiecībā uz visām jaunievestās terapijas zālēm**

5.1.1. Pielikuma IV daļas šajā iedaļā minētās īpašās prasības papildina šā pielikuma I daļas 5. modulī izklāstītās prasības.

5.1.2. Ja jaunieviestās terapijas zāļu klīniskās lietošanas laikā ir vajadzīga īpaša līdztekus veikta terapija un tā ietver ķirurģiskas procedūras, izpēta un apraksta terapeitisko procedūru kopumā. Klīniskās izstrādes laikā sniedz informāciju par šo procedūru standartizāciju un optimizāciju.

Ja ķirurģisku procedūru laikā lietotas medicīniskas ierīces, ko izmanto jaunieviestās terapijas zāļu lietošanas, implantēšanas vai ievadīšanas mērķiem, var ietekmēt jaunieviestās terapijas zāļu iedarbīgumu vai drošumu, sniedz informāciju par šīm ierīcēm.

Definē īpašas prasmes un zināšanas, kas vajadzīgas, lai īstenotu lietošanas, implantēšanas, ievadīšanas vai turpmākas uzraudzības pasākumus. Vajadzības gadījumā iesniedz veselības aprūpes speciālistu apmācību plānu par šo zāļu izmantošanas, lietošanas, implantēšanas vai ievadīšanas procedūrām.

5.1.3. Jaunieviestās terapijas zāļu raksturlielumi ir tādi, ka to ražošanas process var mainīties klīniskās izstrādes gaitā, tāpēc var būt vajadzīgi papildu pētījumi, lai pierādītu salīdzināmību.

5.1.4. Klīniskās izstrādes laikā cenšas novērst riskus, ko rada potenciāli infekcijas pārnēsātāji vai no dzīvniekiem iegūtu materiālu izmantošana, un apraksta šāda veida risku mazināšanas pasākumus.

5.1.5. Devas izvēli un lietošanas biežumu nosaka, veicot devas noteikšanas pētījumus.

5.1.6. Iedarbīgumu attiecībā uz paredzētajām indikācijām pamato ar attiecīgiem klīnisko pētījumu rezultātiem, izmantojot klīniski pamatotus raksturlielumus attiecībā uz paredzēto izmantošanu. Dažu klīnisko stāvokļu gadījumā ir vajadzīgi pierādījumi par ilgtermiņa iedarbīgumu. Izstrādā stratēģiju ilgtermiņa iedarbīguma izvērtēšanai.

5.1.7. Riska pārvaldības plānā iekļauj stratēģiju drošuma un iedarbīguma ilgtermiņa turpmākas uzraudzības pasākumiem.

5.1.8. Izstrādā drošuma un iedarbīguma pētījumus kombinētajām jaunieviestās terapijas zālēm, un tos veic kombinētajām zālēm kā vienam veselumam.

5.2. Īpašas prasības attiecībā uz gēnu terapijas zālēm

5.2.1. *Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem*

Farmakokinētikas pētījumi cilvēkiem ietver šādus aspektus:

a) izplatīšanās pētījumus, kas aplūko gēnu terapijas zāļu izvadīšanu;

b) bioizkliedes pētījumi;

c) zāļu un gēnu ekspresijas funkcionālo grupu farmakokinētikas pētījumi (piemēram, izteiktie proteīni vai genomu signatūra).

5.2.2. *Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem*

Farmakodinamikas pētījumi cilvēkiem aplūko nukleīnskābes sekvences ekspresiju un iedarbību pēc gēnu terapijas zāļu ievadīšanas.

5.2.3. *Drošuma pētījumi*

Drošuma pētījumos aplūko šādus aspektus:

a) replicēties spējīga vektora rašanos;

b) jaunu celmu rašanos;

c) esošo genomu sekvenču rekombināciju;

d) ļaundabīgu izplatību, ko izraisa insercijas mutagenitāte.

5.3. Īpašas prasības attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm

5.3.1. *Somatisko šūnu terapijas zāles, kuru iedarbības veids balstīts uz noteiktas(-u) aktīvās(-o) biomolekulas(-u) ražošanu*

Attiecībā uz somatisko šūnu terapijas zālēm, kuru iedarbības veids ir balstīts uz noteiktas(-u) aktīvās(-o) biomolekulas(-u) ražošanu, pētījumos aplūko šo molekulu farmakokinētisko raksturojumu (jo īpaši izkliedi, ilgumu un ekspresijas apjomu).

5.3.2. *Somatisko šūnu terapijas zāļu komponentu bioizkliede, noturība un ilgtermiņa saikne*

Klīniskās izstrādes laikā aplūko somatisko šūnu terapijas zāļu komponentu bioizkliedi, noturību un ilgtermiņa saikni.

5.3.3. *Drošuma pētījumi*

Drošuma pētījumos aplūko šādus aspektus:

a) izkliedi un saikni ar zāļu komponentiem pēc ievadīšanas;

b) ektopisku saikni ar zāļu komponentiem;

c) onkoģenētisko transformāciju un šūnu/audu reprodukcijas precizitāti.

5.4. Īpašas prasības attiecībā uz audu inženierijas ražojumiem

5.4.1. *Farmakokinētikas pētījumi*

Ja audu inženierijas ražojumiem nav jāveic tradicionālie farmakokinētikas pētījumi, klīniskās izstrādes pētījumos aplūko audu inženierijas ražojuma komponentu bioizkliedi, noturību un sabrukšanu.

5.4.2. *Farmakodinamikas pētījumi*

Farmakodinamikas pētījumi ir izstrādāti un pielāgoti audu inženierijas ražojumu specifiskajām īpašībām. Iesniedz koncepcijas patiesuma pierādījumus, un pierāda ražojuma kinētiku paredzētās reģenerācijas, labošanas vai aizstāšanas panākšanai. Ņem vērā piemērotus farmakodinamiskos marķierus, kas saistīti ar paredzēto iedarbību un struktūru.

5.4.3. *Drošuma pētījumi*

Piemēro 5.3.3. iedaļu.

III PIELIKUMS

KVALIFICĒTAS PERSONAS KVALIFIKĀCIJAS NOSACĪJUMI

1. Kvalificētajai personai ir universitātes grāds vienā vai vairākās no šādām zinātniskajām disciplīnām: farmācija, medicīna, veterinārija, ķīmija, farmakoķīmija un tehnoloģija, bioloģija.

2. Kvalificētajai personai ir vismaz divu gadu praktiska pilna laika pieredze vienā vai vairākos uzņēmumos, kam ir atļauts ražot zāles, iegūstot pietiekamas zināšanas par ražošanu, testēšanu, piegādes ķēdēm, labu ražošanas praksi un farmaceitiskās kvalitātes sistēmām, kā arī reglamentējošiem procesiem un dokumentācijas saturu zāļu kvalitātes nodrošināšanai.

3. Kvalificētai personai jābūt diplomam, apliecībai vai citam oficiālam kvalifikācijas apliecinājumam, ko iegūst pēc universitātes studiju programmas pabeigšanas vai pēc tāda kursa pabeigšanas, kuru attiecīgā dalībvalsts atzīst par līdzvērtīgu universitātes studiju programmai un kurš ietver teorētiskas un praktiskas mācības vismaz četru gadu garumā vienā no šādām zinātniskām disciplīnām: farmācija, medicīna, veterinārija, ķīmija, farmakoķīmija un tehnoloģija, bioloģija.

   Universitātes studiju minimālais ilgums tomēr var būt trīsarpus gadu, ja tām seko vismaz gadu ilgas teorētiskas un praktiskas mācības, kur ietilpst vismaz sešu mēnešu mācības sabiedrībai pieejamā aptiekā un ko apstiprina ar universitātes līmeņa eksāmenu.

   Ja dalībvalstī līdzās pastāv divas universitātes studiju programmas vai divi kursi, ko valsts atzīst par līdzvērtīgiem, un viens no tiem ilgst četrus gadus, bet otrs — trīs gadus, tad trīsgadu programmu, ar kuru iegūst universitātes studiju programmas vai tās atzītā līdzvērtīgā kursa pabeigšanas diplomu, apliecību vai citu oficiālas kvalifikācijas apliecinājumu, uzskata par atbilstīgu otrajā daļā minētajam nosacījumam par ilgumu, ciktāl šo programmu vai kursu nobeigšanas diplomus, apliecības un citus formālās kvalifikācijas apliecinājumus par līdzvērtīgiem atzīst attiecīgā valsts.

   Kursā ietilpst teorētiskas un praktiskas mācības vismaz šādos pamatpriekšmetos:

(a) eksperimentālā fizika,

(b) vispārējā un neorganiskā ķīmija,

(c) organiskā ķīmija,

(d) analītiskā ķīmija,

(e) farmakoķīmija, tai skaitā zāļu analīze,

(f) vispārējā un lietišķā (medicīniskā) bioķīmija,

(g) fizioloģija,

(h) mikrobioloģija,

(i) farmakoloģija,

(j) farmācijas tehnoloģija,

(k) toksikoloģija,

(l) farmakognozija (augu un dzīvnieku valsts dabisko darbīgo vielu sastāva un iedarbības pētīšana).

   Mācībām šajos priekšmetos jābūt tādās proporcijās, lai attiecīgā persona varētu pildīt 153. pantā noteiktos pienākumus.

Ja daži pirmajā daļā minētie diplomi, apliecības vai citi oficiālas kvalifikācijas apliecinājumi neatbilst šajā punktā paredzētajiem kritērijiem, dalībvalsts kompetentā iestāde nodrošina to, ka attiecīgā persona uzrāda apliecinājumu par pietiekamām zināšanām minētajos priekšmetos.

4. Kvalificētajai personai ir vismaz divu gadu praktiska pieredze vienā vai vairākos uzņēmumos vai bezpeļņas struktūrās, kam ir atļauts ražot zāles, tādās jomās kā zāļu kvalitatīvā analīze, darbīgo vielu kvantitatīvā analīze, kā arī testi un pārbaudes, kas vajadzīgi zāļu kvalitātes nodrošināšanai.

5. Personai, kas dalībvalstī darbojas kā 152. pantā minētā persona kopš otrās Padomes Direktīvas 75/319/EEK[20] piemērošanas, neievērojot šā pielikuma noteikumus, ir tiesības turpināt minēto darbošanos Savienībā.

6. Personu, kam ir diploms, apliecība vai cits oficiālas kvalifikācijas apliecinājums, kurš piešķirts kādā zinātniskā disciplīnā, pabeidzot universitātes programmu vai kursu, ko attiecīgā dalībvalsts atzīst par līdzvērtīgu, un kurš ļauj tai darboties kā 48. pantā minētajai personai, saskaņā ar attiecīgās šīs dalībvalsts tiesību aktiem var — ja tā ir sākusi mācības līdz 1975. gada 21. maijam — uzskatīt par kvalificētu 152. pantā minētās personas pienākumu veikšanai šajā dalībvalstī, ar noteikumu, ka tā iepriekš vismaz divus gadus līdz 1985. gada 21. maijam pēc šīs direktīvas izsludināšanas vienā vai vairākos uzņēmumos vai bezpeļņas struktūrās, kam ir ražošanas atļaujas, ir veikusi šādas darbības: ražošanas pārraudzība vai aktīvo vielu kvalitatīvā un kvantitatīvā analīze, un vajadzīgo testu un pārbaužu veikšana 152. pantā minētās personas tiešā pakļautībā, lai nodrošinātu zāļu kvalitāti.

[20] Otrā Padomes Direktīva 75/319/EEK (1975. gada 20. maijs) par to normatīvo un administratīvo aktu noteikumu tuvināšanu, kuri attiecas uz patentētām zālēm (OV L 147, 9.6.1975., 13. lpp.). Direktīva vairs nav spēkā.

IV PIELIKUMS

MARĶĒJUMA DATI

Uz zāļu ārējā iepakojuma vai, ja tāda nav, uz tiešā iepakojuma norāda šādus datus:

(a) zāļu nosaukums, arī Braila rakstā, aiz kura norādīts to stiprums un zāļu forma, vajadzības gadījumā sniedzot norādi, vai tās paredzētas zīdaiņiem, bērniem vai pieaugušajiem; ja zāļu sastāvā ir līdz trim aktīvām vielām, jāiekļauj starptautiskais bezīpašnieka nosaukums (*INN*) vai, ja tāda nav, vispārpieņemtais nosaukums;

(b) pārskats par darbīgajām vielām kvalitatīvā un kvantitatīvā izteiksmē devas vienībās vai saskaņā ar ievadīšanas formu attiecīgajam tilpumam vai svaram, lietojot to vispārpieņemtos nosaukumus;

(c) zaļu forma un saturs atkarībā no zāļu svara, tilpuma vai devu skaita;

(d) to palīgvielu saraksts, kuru atzītā iedarbība ir zināma un kuras iekļautas sīki izstrādātos norādījumos, kas publicēti, ievērojot 68. pantu;

(e) ievadīšanas metode un vajadzības gadījumā ievadīšanas ceļš; jāparedz vieta, lai norādītu paredzēto devu;

(f) īpašs brīdinājums par to, ka zāles jāglabā bērniem nepieejamā un neaizsniedzamā vietā;

(g) īpašs brīdinājums, ja tas vajadzīgs šīm zālēm;

(h) skaidri norādīts derīguma termiņš (mēnesis un gads);

(i) īpaši uzglabāšanas piesardzības pasākumi, ja tādi ir;

(j) vajadzības gadījumā īpaši piesardzības pasākumi neizlietoto zāļu utilizācijai vai no zālēm radušos atkritumu iznīcināšanai, kā arī norāde uz jebkuru atbilstošu esošo savākšanas sistēmu;

(k) tirdzniecības atļaujas turētāja vārds, uzvārds vai nosaukums un adrese un vajadzības gadījumā atļaujas turētāja pārstāvībai iecelta pārstāvja vārds un uzvārds vai nosaukums;

(l) zāļu tirdzniecības atļaujas numurs zāļu laišanai tirgū;

(m) ražotāja partijas numurs;

(n) lietošanas pamācības bezrecepšu zālēm;

(o) zālēm, izņemot 67. panta 1. punktā minētos radiofarmaceitiskos preparātus, tādas drošuma pazīmes, kas ļauj vairumtirgotājiem un personām, kam ir atļauts vai kas ir tiesīgas piegādāt zāles iedzīvotājiem:

(i) pārbaudīt zāļu autentiskumu un

(ii) identificēt atsevišķus iepakojumus;

• kā arī pazīmi, lai pārbaudītu to, vai zāļu ārējais iepakojums ir neskarts.

V PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTA SATURS

Zāļu aprakstā jāiekļauj šāda informācija secībā, kas norādīta turpmāk.

(1) Zāļu nosaukums, aiz kura norāda to stiprumu un zāļu formu.

(2) Aktīvo vielu un palīgvielas komponentu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, ko svarīgi zināt, lai zāles ievadītu pareizi. Izmanto parasto vispārpieņemto nosaukumu vai ķīmisko aprakstu.

(3) Zāļu forma.

(4) Klīniskie dati:

- (a) terapeitiskās indikācijas;
- (b) dozēšana un ievadīšanas metode pieaugušajiem un vajadzības gadījumā — bērniem;
- (c) kontrindikācijas;
- (d) īpaši brīdinājumi un piesardzība attiecībā uz lietošanu un imunoloģisko zāļu gadījumā — visi īpašie piesardzības pasākumi, kas jāveic personām, kuras rīkojas ar minētajām zālēm, un ievada tos pacientiem, kā arī visi piesardzības pasākumi, ko veic pacients;
- (e) mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas;
- (f) lietošana grūtniecības un bērna barošanas laikā;
- (g) iedarbība uz spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot iekārtas;
- (h) nevēlamas iedarbības;
- (i) pārdozēšana (simptomi, neatliekamās palīdzības procedūras, pretindes).

(5) Farmakoloģiskās īpašības:

- (a) farmakodinamiskās īpašības;
- (b) farmakokinētiskās īpašības;
- (c) neklīniskās izpētes drošuma dati.

(6) Farmaceitiskie dati:

- (a) palīgvielu saraksts;
- (b) galvenie nesavienojamības gadījumi;
- (c) glabāšanas laiks pēc zāļu atjaunošanas vai pēc tiešā iepakojuma pirmās atvēršanas reizes;
- (d) īpaši uzglabāšanas piesardzības pasākumi;
- (e) iepakojuma veids un saturs;
- (f) īpaši piesardzības pasākumi izmantotu zāļu utilizācijai vai no zālēm radušos atkritumu iznīcināšanai, ja tādi vajadzīgi. Antimikrobiālo līdzekļu gadījumā papildus piesardzības pasākumiem brīdinājums, ka zāļu nepareiza utlilizācija veicina rezistenci pret antimikrobiāliem līdzekļiem.

(7) Tirdzniecības atļaujas turētājs.

(8) Tirdzniecības atļaujas numurs.

(9) Pirmās tirdzniecības atļaujas vai tirdzniecības atļaujas atjaunošanas datums.

(10) Teksta pārskatīšanas datums.

(11) Radiofarmaceitiskiem produktiem — sīki dati par iekšējā starojuma dozimetriju.

(12) Radiofarmaceitiskiem produktiem — sīkas papildu norādes par minētā preparāta sagatavošanu tūlītējai lietošanai un tā kvalitātes kontroli un vajadzības gadījumā — maksimālais uzglabāšanas laiks, kurā visi starppreparāti, piemēram, eluāts vai gatavs farmaceitisks līdzeklis, atbilst to specifikācijām.

Saskaņā ar 9.–12. pantu un turpmākajās variācijās tirdzniecības atļaujās nav jāiekļauj tās atsauces zāļu apraksta daļas, kas attiecas uz indikācijām vai dozējuma veidiem, ko joprojām aptver patentu tiesības laikā, kad ģenēriskās zāles vai biolīdzīgas zāles tiek laistas tirgū.

VI PIELIKUMS

LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS SATURS

Lietošanas instrukcijā jāiekļauj šāda informācija secībā, kas norādīta turpmāk.

(1) Zāļu identifikācijai:

(a) zāļu nosaukums, aiz kura ir to stiprums un zāļu forma, vajadzības gadījumā sniedzot norādi, vai tās paredzētas zīdaiņiem, bērniem vai pieaugušajiem. Vispārpieņemtais nosaukums jāiekļauj tad, ja zāļu sastāvā ir tikai viena aktīva viela un ja to nosaukums ir izdomāts;

(b) farmaceitiski terapeitiskā grupa vai iedarbības veids pacientam viegli saprotamos vārdos;

(2) terapeitiskās indikācijas;

(3) tās informācijas uzskaitījums, kas jāzina pirms zāļu lietošanas:

(a) kontrindikācijas;

(b) atbilstīgi piesardzības pasākumi, lietojot zāles;

(c) mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi (piemēram, ar alkoholu, tabaku un pārtiku), kuri var ietekmēt zāļu iedarbību;

(d) īpaši brīdinājumi;

(4) vajadzīgi un parasti norādījumi pareizai lietošanai, un jo īpaši:

(a) dozēšana;

(b) ievadīšanas metode un vajadzības gadījumā ievadīšanas ceļš;

(c) ievadīšanas biežums, vajadzības gadījumā norādot attiecīgu laiku, kad zāles var ievadīt vai kad tās jāievada;

- un pēc vajadzības, ievērojot zāļu īpatnības:

(d) ārstēšanas ilgums, ja tas jāierobežo;

(e) rīcība pārdozēšanas gadījumā (piemēram, simptomi, neatliekamās palīdzības procedūras);

(f) iespējamā rīcība, ja viena vai vairākas devas ir izlaistas;

(g) vajadzības gadījumā brīdinājums par iespējamām sekām, ja zāļu lietošanu pārtrauc;

(h) īpašs ieteikums attiecīgi konsultēties ar ārstu vai farmaceitu, lai noskaidrotu jebkādas neskaidrības par zāļu lietošanu;

(5) to blakusparādību raksturojums, kas var rasties parastas zāļu lietošanas gadījumā, un, ja vajadzīgs, rīcība, kas veicama šādā gadījumā;

(6) atsauces uz šādiem aspektiem:

(a) derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā, ar brīdinājumu nelietot zāles pēc minētā datuma;

(b) vajadzības gadījumā — īpaši uzglabāšanas piesardzības pasākumi;

(c) vajadzības gadījumā — brīdinājums par dažām redzamām bojāšanās pazīmēm;

(d) pilns kvalitatīvais sastāvs (norādot aktīvās vielas un palīgvielas) un kvantitatīvais sastāvs, norādot aktīvās vielas, lietojot vispārpieņemtus nosaukumus visiem zāļu noformējumiem;

(e) visos zāļu noformējumos — zāļu forma un saturs pēc to svara, daudzuma un dozēšanas vienībām;

(f) informācija par to, kur lietošanas instrukcija ir pieejama formātos, kam var piekļūt personas ar invaliditāti;

(g) tirdzniecības atļaujas turētāja vārds, uzvārds vai nosaukums un adrese un vajadzības gadījumā — dalībvalstīs iecelto pārstāvju vārds, uzvārds vai nosaukums;

(h) ražotāja nosaukums un adrese;

(7) datums, kurā pēdējo reizi ir pārskatīta lietošanas instrukcija;

(8) antibakteriālajiem līdzekļiem — brīdinājums, ka nepareiza zāļu lietošana un utilizācija veicina rezistenci pret antimikrobiāliem līdzekļiem.

3. punktā norādītajā sarakstā:

a) ņem vērā dažu kategoriju zāļu lietotāju īpašo stāvokli (bērni, grūtnieces vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti, gados vecāki pieaugušie, cilvēki ar konkrētu patoloģisko stāvokli un personas ar invaliditāti);

b) vajadzības gadījumā norāda iespējamo iedarbību uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai strādāt ar iekārtām;

c) uzskaita tās palīgvielas, kuras svarīgi zināt drošai un iedarbīgai zāļu lietošanai un kuras iekļautas sīki izstrādātajos norādījumos, kas minēti 77. pantā.

VII PIELIKUMS

28. PANTĀ MINĒTO PIELĀGOTO SISTĒMU JOMAS

Fāgus saturošas zāles, ja zālēm ir mainīgs sastāvs atkarībā no konkrētā klīniskā konteksta.

VIII PIELIKUMS

ATBILSTĪBAS TABULA

Direktīva 2001/83/EK	Regula (EK) Nr. 1901/2006	Šī direktīva
2. panta 1. punkts		1. panta 1. un 2. punkts
2. panta 2. punkts		1. panta 4. punkts
2. panta 3. punkts		1. panta 3. punkts un 142. panta 1. punkta otrais teikums
3. panta 1., 2. un 3. punkts		1. panta 5. punkta a), b) un c) apakšpunkts
3. panta 7. punkts		2. panta 1. un 2. punkts
4. panta 4. punkts		1. panta 10. punkta a) apakšpunkts
110. pants		1. panta 7. punkts
4. panta 3. punkts		1. panta 9. punkts
4. panta 5. punkts		1. panta 8. punkts
5. panta 1. punkts		3. panta 1. punkts
5. panta 2. punkts		3. panta 2. punkts
5. panta 3. punkts		3. panta 3. punkts
5. panta 4. punkts		3. panta 4. punkts
6. panta 1. punkts		5. pants
6. panta 2. punkts		16. panta 1. punkts
7. pants		16. panta 2. punkts
6. panta 1. punkts		5. panta 1. punkts
8. panta 3. punkts		6. panta 2. punkts un I pielikums
8. panta 3. punkta otrā un trešā daļa		6. panta 3. un 4. punkts
	7. pants un 8. pants	6. panta 5. punkts

	9. pants	6. panta 6. punkts
12. pants		7. pants
10. panta 1. punkta pirmā daļa		9. panta 1. punkts
10. panta 2. punkta b) apakšpunkta trešais teikums		9. panta 3. punkta otrā daļa
10. panta 1. punkta trešā daļa		9. panta 3. punkts
10. panta 2. punkta b) apakšpunkta otrais teikums		9. panta 4. punkts
10. panta 3. punkts		10. pants
10. panta 4. punkts		11. pants
10.a pants		13. pants
10.c pants		14. pants
17. panta 1. punkta pirmā daļa		30. pants
17. panta 1. punkta otrā daļa		33. panta 1. un 2. punkts, 35. pants
17. panta 2. punkts		33. panta 3. punkts
18. pants		33. panta 4. punkts
19. panta 1. punkts		29. panta 1. punkta a), b) un c) apakšpunkts
	23. panta 1. punkts	48. panta 1. un 2. punkts
	23. panta 2. punkta pirmā daļa, ievadteikums un a) un b) apakšpunkts	48. panta 3. punkts
	23. panta 2. punkta otrā daļa	48. panta 4. punkts
	23. panta 3. punkta otrā daļa	48. panta 5. punkts
	24. pants	48. panta 6. punkts
	28. panta 1. punkta otrā daļa	49. panta 1. punkts
	28. panta 2. punkts	49. panta 2. punkts
	28. panta 3. punkta pirmais teikums	49. panta 3. punkts

	29. panta trešā daļa	49. panta 4. punkts
20. panta pirmā daļa		8. pants
21. pants		43. pants
21.a panta pirmā daļa		44. panta 1. punkta a)–f) apakšpunkts
21.a panta otrā daļa		44. panta 2. punkts
22. pants		45. panta 1. un 2. punkts
26. panta 1. punkts		47. panta 1. punkta a), b) un c) apakšpunkts
26. panta 2. un 3. punkts		47. panta 2. un 3. punkts
6. panta 1.a punkts		56. panta 1. punkts
23a. panta pirmā daļa		56. panta 2. punkts
8. panta 2. punkts		56. panta 6. punkts
23.a panta trešā daļa		56. panta 9. punkts
25. pants		61. pants
70. pants		50. pants
71. panta 1. punkts		51. panta 1. punkta a)–d) apakšpunkts
71. panta 2. punkts		51. panta 3. punkts
71. panta 3. punkts		51. panta 4. punkts
71. panta 4. un 5. punkts		51. panta 5. un 6. punkts
72. pants		52. pants
73. pants		53. pants
74. pants		54. pants
74.a pants		55. pants
11. panta 1. daļas ievadteikums		62. panta 1. punkts
11. panta 2. daļa		62. panta 2. punkts

11. panta ceturtā daļa		62. panta 3. punkts
58. pants		63. panta 1. punkts
63. panta 2. punkta 1. daļas pirmais teikums		63. panta 2. punkts
58. pants		63. panta 4. punkts
59. panta 1. punkta 1. daļas ievadteikums		64. panta 1. punkts
59. panta 1. punkta trešā daļa		64. panta 2. punkts
59. panta 3. punkts		64. panta 3. punkts
54. panta ievadteikums		65. panta 1. punkts
54.a pants		67. pants
66. pants		68. panta 1., 2. un 3. punkts
67. pants		68. panta 4. punkts
56. pants		70. pants
56.a pants		71. pants
57. pants		72. pants
62. pants		73. pants
63. panta 1. punkta pirmā un otrā daļa		74. panta 1. un 2. punkts
63. panta 2. punkta 1. daļas otrais teikums		74. panta 3. punkts
63. panta 3. punkta otrais teikums		74. panta 4. punkts
63. panta 3. punkta pirmais teikums		75. panta ievadteikums un a) un b) punkts
61. pants		76. pants
60. pants		78. pants
64. pants		79. pants
65. pants		77. pants

10. panta 5. punkts		81. panta 2. punkta d) apakšpunkts
10. panta 6. punkts		85. pants
27. pants		37. pants
28. panta 1. punkts		34. panta 1. un 2. punkts, 36. panta 1. un 2. punkts
28. panta 2. punkts		36. panta 5. un 6. punkts
28. panta 3. punkts		34. panta 5. punkts
28. panta 4. un 5. punkts		34. panta 6. un 7. punkts, 36. panta 6. un 8. punkts
29. panta 1., 2. un 3. punkts		38. panta 1., 2. un 3. punkts
29. panta 4. punkta pirmais teikums		38. panta 4. punkts
29. panta 6. punkts		38. panta 5. punkts
30. panta 1. punkts		39. pants
30. panta 2. punkts		40. pants
32. panta 1., 2. un 3. punkts		41. panta 1. punkta 2. un 3. apakšpunkts
32. panta 4. punkta pirmā daļa, ievadteikums un a)–d) apakšpunkts		41. panta 4. punkta pirmā daļa, ievadteikums un a)–d) apakšpunkts
32. panta 4. punkta otrā un trešā daļa		41. panta 4. punkta otrā un trešā daļa
32. panta 5. punkts		41. panta 5. punkts
33. pants		42. pants
81. panta trešā daļa		56. panta 3. punkta otrā daļa
	33. pants	59. pants
	35. pants	60. pants
34. pants		42. pants
	36. panta 1. punkts	86. panta 1. punkts
	36. panta 2. punkts	86. panta 2. punkts

	36. panta 3. punkts	86. panta 3. punkts
	36. panta 5. punkts	86. panta 4. punkts
22.a.panta pirmā daļa, ievadteikums un a) un b) apakšpunkts		87. panta 1. punkta pirmā daļa, ievadteikums un a) un b) apakšpunkts
22.a panta otrā daļa		87. panta 1. punkta otrā daļa
22.a panta 2. un 3. punkts		87. panta 2. un 3. punkts
22.b pants		88. pants
22.c pants		89. pants
23. panta 1., 2. un 3. punkts		90. panta 1., 2. un 3. punkts
23. panta 4. punkta pirmā daļa		90. panta 4. punkta pirmais teikums
23. panta 4. punkta otrā daļa		90. panta 5. punkts
23.b panta 1. punkts		92. panta 2. punkts
23.b panta 2. punkts		92. panta 3. punkta pirmais un otrais teikums
23.b panta 2.a punkts		92. panta 4. punkta ievadteikums un a) un
35. pants		93. pants
	45. panta 1. punkts	94. panta 1. punkts
	46. panta 3. punkts	94. panta 3. punkts
	46. panta 4. punkts	94. panta 4. punkts
	46. panta 5. punkts	94. panta 5. punkts
31. panta 1. punkta pirmā daļa		95. panta 1. punkta pirmās daļas pirmais teikums
		95. panta 1. punkta pirmās daļas otrais teikums
31. panta 1. punkta otrā līdz piektā daļa		95. panta 1. punkta otrā līdz piektā daļa
31. panta 2., 3. un 4. punkts		95. panta 2., 3. un 4. punkts

101. pants		96. pants
102. panta pirmās daļas a)–e) punkts		97. panta 1. punkts
102. panta pirmā daļa		97. panta 2. punkts
103. pants		98. pants
104. panta 1. un 2. punkts		99. panta 1., 2. un 3. punkts
104. panta 3. punkta pirmā daļa		99. panta 4. punkts
104. panta 3. punkta otrā daļa		99. panta 5. punkts
104. panta 4. punkts		99. panta 6. punkts
104.a pants		100. pants
105. pants		101. pants
106. pants		102. panta 1. punkta ievadteikums un a)–c) un e) apakšpunkts
107.l pants		103. pants
106.a pants		104. pants
107. pants		105. panta 1.–5. punkts
107.a panta 1. punkta pirmās daļas pirmais teikums		106. panta 1. punkta pirmās daļas pirmais teikums
107.a panta 1. punkta pirmās daļas otrais teikums		106. panta 1. punkta pirmās daļas trešais teikums
107.a panta 1. punkta otrā daļa		106. panta 1. punkta otrā daļa
107.a panta 2.–6. punkts		106. panta 2.–6. punkts
107.b panta 1. punkta pirmā daļa		107. panta 1. punkta pirmā daļa
107.b panta 1. punkta otrā un trešā daļa		107. panta 2. punkts
107.b panta 2. un 3. punkts		107. panta 3. un 4. punkts
107.c pants		108. pants
107.d pants		109. pants

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

16.a pants		134. pants
16.b pants		135. pants
16.c pants		136. pants
16.d pants		137. pants
16.e pants		138. pants
16.f pants		139. pants
16.g pants		140. pants
16.h panta 1. punkts		141. panta 1. punkts
16.h panta 2. punkts		141. panta 2. punkta pirmā un otrā daļa
16.h panta 2. punkta piektā daļa		141. panta 2. punkta trešā daļa
16.h panta 3. un 4. punkts		141. panta 3. un 4. punkts
40. panta 1. punkts		142. panta 1. punkts
40. panta 2. punkta pirmā daļa		142. panta 2. punkts
40. panta 2. punkta otrā daļa		142. panta 3. punkta ievadteikums un a) apakšpunkts
40. panta 3. punkts		142. panta 4. punkts
40. panta 4. punkts		142. panta 5. punkts
41. panta pirmā daļa		143. panta 1. punkta ievadteikums un a), b) un c) apakšpunkts
41. panta otrā daļa		143. panta 2. punkts
42. pants		144. panta 1. punkts, 144. panta 2. un 3. punkts
43. pants		144. panta 1. punkta otrā daļa
44. pants		145. pants
45. pants		146. pants
46. pants		147. panta 1. un 2. punkts

47.a pants		149. pants
52.b panta 1. punkts		150. panta 1. punkts
118.b pants		150. panta 2. punkts
52.b panta 2. punkts		150. panta 3. punkts
48. panta 1. un 2. punkts		151. panta 1. un 2. punkts
49. panta 1. punkts		152. panta 1. punkts
51. pants		153. panta 1., 2. un 3. punkts
52. pants		154. pants
52.a pants		157. pants
47. panta pirmā līdz ceturtā daļa		160. pants
47. panta piektā daļa		161. pants
127. pants		155. pants
46.a pants		156. pants
52.a pants		157. pants
46.b panta 1., 2. un 3. punkts		158. panta 1., 2. un 3. punkts
46.b panta 4. punkts		158. panta 4. punkts
111.b pants		159. pants
76. pants		162. pants
77. pants		163. pants
78. pants		165. panta 1. punkta otrais teikums
79. pants		164. pants
80. pants		166. panta 1.–4. punkts
81. pants		167. pants
82. pants		168. pants
83. pants		169. pants

85.a pants		170. pants
85.b panta 1. punkts		171. panta 1. punkts
85.b panta 2. punkta pirmā un trešā daļa		171. panta 2. punkts
85.b panta 3. un 4. punkts		171. panta 3. un 4. punkts
85.c panta 1. un 2. punkts		172. panta 1. un 2. punkts
85c. panta 6. punkts		172. panta 3. punkts
85.c panta 3. punkts		173. panta 1. un 2. punkts
85.c panta 4. punkts		174. panta 1. punkts
85.c panta 5. punkts		174. panta 2. punkts
85.d pants		174. panta 3. punkts
86. pants		175. pants
87. pants		176. panta 1., 2. un 3. punkts
88. pants		177. pants
89. pants		178. pants
90. pants		179. pants
91. pants		180. pants
92. pants		181. pants
93. pants		182. pants
94. pants		183. pants
95. pants		184. pants
96. panta 1. punkts		185. panta 1. punkts
96. panta 2. punkts		185. panta 3. punkts
97. pants		186. pants
98. pants		187. pants
111. panta 1. punkts		188. panta 1., 2. un 6. punkts

111. panta 1.a punkts		188. panta 3. punkta a) apakšpunkts
111. panta 1.b punkta pirmā daļa		188. panta 3. punkta b) apakšpunkts
111. panta 1.b punkta otrās daļas a) un b) punkts		188. panta 5. punkta b), d) un f) apakšpunkts
111. panta 1.c punkts		188. panta 6. punkts
111. panta 1.d punkts		188. panta 5. punkta g) apakšpunkts
111. panta 1.g punkts		188. panta 7. punkts
111. panta 1.h punkts		188. panta 8. punkts
111. panta 3. punkta pirmā daļa		188. panta 9. punkts
111. panta 3. punkta otrā daļa		188. panta 10. punkts
111. panta 3. punkta trešā daļa		188. panta 11. punkts
111. panta 4. punkts		188. panta 12. punkts
111. panta 5. punkta pirmā daļa		188. panta 13. punkts
111. panta 6. punkts		188. panta 15. punkts
111. panta 7. punkts		188. panta 16. punkts
111. panta 8. punkts		188. panta 17. punkts
111.a panta pirmā daļa		190. panta 1. punkts
111.a panta otrā daļa		190. panta 2. punkts
112. pants		191. pants
113. pants		192. pants
114. pants		193. pants
115. pants		194. pants
116. panta pirmā daļa		195. panta 1. punkts
116. panta otrā un trešā daļa		195. panta 3. un 4. punkts
118. panta 1. punkts		195. panta 5. punkts

117. panta 1. punkts		196. panta 1. punkta ievadteikums un a)–
117. panta 2. un 3. punkts		196. panta 2. un 3. punkts
117.a panta 1.–3. punkts		197. pants
118. panta 2. punkts		198. pants
126. pants		199. pants
118.a pants		206. pants
118. panta c) punkts		201. panta 2. punkts
122. pants		202. pants
123. pants		203. pants
125. pants		204. pants
126.a panta 1.–4. punkts		205. pants
126.b pants		208. pants
127.b pants		207. pants
5.a pants		209. panta 1. punkts
8. panta 2.a un 2.b punkta pirmā daļa		209. panta 2. punkta pirmā daļa
8. panta 2.b punkta otrā daļa		209. panta 2. punkta otrā daļa
18.a panta 1. un 2. punkts		209. panta 3. un 4. punkts
20. panta otrā daļa		209. panta 5. punkts
40. panta 1.a punkta pirmā daļa		209. panta 6. punkts
40. panta 3.a punkts		209. panta 7. punkts
48. panta 3. punkts		209. panta 8. punkts
104. panta 3. punkta trešā daļa		209. panta 9. punkts
127.d panta 1. punkts		209. panta 10. punkts
111.c pants		210. pants
8. panta 2.b punkts		211. panta 1. punkts

20. panta otrā daļa		211. panta 2. punkts
40. panta 1.a punkts		211. panta 3. punkts
40. panta 3.a punkts		211. panta 4. punkts
126.c pants		211. panta 5. punkts
127.d pants		211. panta 9. punkts
127.c pants		212. pants
120. pants		213. pants
121. panta 1. punkts		214. panta 1. punkts
121. panta 2. punkta pirmā daļa		214. panta 2. punkts
121. panta 3. punkta pirmā daļa		214. panta 3. punkts
121. panta 4. punkts		214. panta 4. punkts
121.a pants		215. pants
8. panta 3. punkta a)–c) apakšpunkts		I pielikuma 1., 2. un 3. punkts
8. panta 3. punkta d)–i) apakšpunkts		I pielikuma 6.–12. punkts
8. panta 3. punkta ia)–m) apakšpunkts		I pielikuma 14.–20. punkts
9. pants		I pielikuma 22. punkts
I pielikums		II pielikums
49. panta 2. punkts		IV pielikuma 1. punkts
49. panta 2. punkts		IV pielikuma 4. punkts
49. panta 3. punkta pirmā daļa		IV pielikuma 5. punkts
50. panta 1. punkts		IV pielikuma 6. punkts
50. panta 2. punkta pirmā daļa		IV pielikuma 7. punkts
54. pants		65. pants V pielikums
11. pants		VI pielikums
59. pants		VII pielikuma 1.–7. punkts