EVROPSKA
KOMISIJA

Bruselj, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PRILOGE

k

predlogu DIREKTIVE EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

o zakoniku Unije o zdravilih za uporabo v humani medicini ter razveljavitvi Direktive 2001/83/ES in Direktive 2009/35/ES

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

PRILOGA I

INFORMACIJE, NAVEDENE V VLOGI

(1) Ime ali naziv podjetja in stalni naslov vlagatelja ter, kadar je to primerno, proizvajalca.

(2) Ime zdravila.

(3) Podatki o kvalitativni in kvantitativni sestavi zdravila, vključno z navedbo mednarodnega nelastniškega imena (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, kadar INN obstaja, ali navedba ustreznega kemijskega imena.

(4) Ocena tveganja za okolje v skladu z zahtevami iz členov 22 in 23.

(5) Za zdravilo za uporabo v humani medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je iz njih sestavljeno, ocena tveganja za okolje, v kateri so opredeljene in opisane možne nevarnosti za zdravje ljudi, živali in okolje. Ocena se izvede v skladu z elementi iz člena 8 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004] in zahtevami iz Priloge II k tej direktivi na podlagi načel iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta[1], pri čemer se upoštevajo posebnosti zdravil.

(6) Opis proizvodne metode.

(7) Terapevtske indikacije, kontraindikacije in neželeni učinki.

(8) Doziranje, farmacevtska oblika, metoda in pot aplikacije zdravila ter pričakovani rok uporabnosti.

(9) Navedejo se razlogi za previdnostne in varnostne ukrepe pri shranjevanju zdravila, pri aplikaciji zdravila pacientom in pri odlaganju odpadkov, skupaj z navedbo vseh možnih tveganj, ki jih zdravilo predstavlja za okolje.

(10) Opis kontrolnih metod, ki jih proizvajalec uporablja.

(11) Pisno potrdilo, da je proizvajalec zdravila z izvedbo presoj v skladu s členom 160 preveril, da proizvajalec učinkovine izpolnjuje načela dobre proizvodne prakse. Pisno potrdilo vsebuje sklicevanje na datum presoje in izjavo, da je izid presoje potrdil, da proizvodnja poteka v skladu z načeli dobre proizvodne prakse.

(12) Rezultati:

- (a) farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) preskusov,
- (b) nekliničnih (toksikoloških in farmakoloških) preskusov,
- (c) kliničnih preskušanj.

(13) Po potrebi dokazi iz drugih virov kliničnih podatkov (neintervencijske klinične študije, registri).

(14) Povzetek sistema farmakovigilance vlagatelja, ki vsebuje naslednje elemente:

- (a) dokazilo, da ima vlagatelj na voljo storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco,
- (b) države članice, kjer ima usposobljena oseba prebivališče in opravlja svoje delo,

[1] Direktiva 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS (UL L 106, 17.4.2001, str. 1).

(c) kontaktni podatki usposobljene osebe,

(d) izjava, ki jo podpiše vlagatelj, da ima vlagatelj potrebna sredstva za izpolnjevanje nalog in odgovornosti, navedenih v naslovu VI,

(e) navedba mesta, kjer se hrani glavni dosje o farmakovigilanci za zdravilo.

(15) Načrt za obvladovanje tveganj z opisom sistema za obvladovanje tveganj, ki ga bo vlagatelj uvedel za zadevno zdravilo, skupaj s povzetkom načrta.

(16) Izjava, iz katere je razvidno, da klinična preskušanja, opravljena zunaj Evropske unije, izpolnjujejo etične zahteve iz Uredbe (EU) št. 536/2014.

(17) Povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 62, osnutek zunanje ovojnine z navedbami podatkov iz Priloge IV in stične ovojnine zdravila z navedbami podatkov iz člena 66, skupaj z navodilom za uporabo v skladu s členom 64.

(18) Dokument, ki dokazuje, da ima proizvajalec v svoji državi dovoljenje za proizvodnjo zdravil.

(19) Izvodi:

(a) vseh dovoljenj za dajanje zdravil v promet, pridobljenih v drugi državi članici ali v tretji državi, povzetka podatkov o varnosti, vključno tistih iz rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila, če so na voljo, in poročil o domnevnih neželenih učinkih, skupaj s seznamom tistih držav članic, v katerih je bila vloga za dovoljenje za promet predložena v skladu s to direktivo in je v postopku obravnave;

(b) povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga vlagatelj predlaga v skladu s členom 62 ali ki so ga odobrili pristojni organi države članice v skladu s členom 43, in navodila za uporabo, predlaganega v skladu s členom 64 ali odobrenega s strani pristojnih organov države članice v skladu s členom 76;

(c) podrobnosti vsake odločitve o zavrnitvi dovoljenja za promet bodisi v Uniji ali v tretji državi, ter razloge za tako odločitev.

(20) Izvod kakršne koli določitve zdravila kot zdravila sirote, kot je opredeljeno v členu 63 [revidirane Uredbe (ES) št. 726/2004], skupaj z izvodom ustreznega mnenja Agencije.

(21) Kadar vloga zadeva antimikrobično zdravilo, vloga vsebuje tudi:

a) načrt za usmerjeno rabo antimikrobikov, v katerem so opisani zlasti:

(i) informacije o ukrepih za zmanjšanje tveganja za omejitev razvoja antimikrobične odpornosti v zvezi z uporabo, predpisovanjem in aplikacijo zdravil;

(ii) kako namerava imetnik dovoljenja za promet spremljati odpornost na antimikrobično zdravilo in o njej poročati pristojnemu organu;

b) opis posebnih zahtev po informacijah iz člena 58;

c) podrobnosti o velikosti pakiranja, ki ustrezajo običajnemu doziranju in trajanju zdravljenja.

(22) Kadar vloga zadeva dovoljenje za promet z radionuklidnim generatorjem, poleg zahtev iz členov 6 in 9 vsebuje tudi:

(a) splošen opis sistema in podroben opis komponent sistema, ki lahko vplivajo na sestavo ali kakovost hčerinskega nuklidnega pripravka, in

(b) podrobnosti o kvalitativni in kvantitativni sestavi eluata ali sublimata.

(23) Certifikati o dobrih proizvodnih praksah.

PRILOGA II

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

VSEBINA

Uvod in splošna načela

Del I: Standardizirane zahteve za dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

1. Modul 1: Administrativni podatki

1.1. Pregled vsebine

1.2. Obrazec vloge

1.3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

1.3.1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1.3.2. Označevanje in navodilo za uporabo

1.3.3. Osnutki in vzorci

1.3.4. Povzetki glavnih značilnosti zdravila, ki je že dobilo dovoljenje v državah članicah

1.4. Podatki o strokovnjakih

1.5. Posebne zahteve za različne vrste vlog

1.6. Ocena tveganja za okolje

2. Modul 2: Povzetki

2.1. Celoten pregled vsebine

2.2. Uvod

2.3. Celoten povzetek o kakovosti zdravila

2.4. Pregled neklinične dokumentacije

2.5. Pregled klinične dokumentacije

2.6. Povzetek neklinične dokumentacije

2.7. Povzetek klinične dokumentacije

3. Modul 3: Kemijski, farmacevtski in biološki podatki o zdravilih, ki vsebujejo kemične in/ali biološke zdravilne učinkovine

3.1. Struktura in oblika

3.2. Vsebina: osnovna načela in zahteve

3.2.1. Zdravilna/e učinkovina/e

3.2.1.1. Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah

3.2.1.2. Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.1.3. Opis lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.1.4. Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.1.5. Referenčni standardi ali snovi

3.2.1.6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

3.2.1.7. Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

3.2.2. Končni izdelek

3.2.2.1. Opis in sestava končnega izdelka

3.2.2.2. Farmacevtski razvoj

3.2.2.3. Postopek proizvodnje končnega izdelka

3.2.2.4. Kontrola pomožnih snovi

3.2.2.5. Kontrola končnega izdelka

3.2.2.6. Referenčni standardi ali snovi

3.2.2.7. Vsebnik in zapiranje končnega izdelka

3.2.2.8. Stabilnost končnega izdelka

4. Modul 4: Neklinična poročila

4.1. Struktura in oblika

4.2. Vsebina: osnovna načela in zahteve

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

5. Modul 5: Poročila o kliničnih študijah

5.1. Struktura in oblika

5.2. Vsebina: osnovna načela in zahteve

5.2.1. Poročila o biofarmacevtskih študijah

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

5.2.3. Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh

5.2.4. Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh

5.2.5. Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti

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

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

5.2.6. Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja

5.2.7. Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov

Del II: Posebne dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in zahteve

1. Dobro uveljavljena medicinska uporaba

2 Bistveno podobna zdravila

3. Dodatni podatki, ki se zahtevajo v posebnih primerih

4. Podobna biološka zdravila

5. Zdravila z določeno kombinacijo

6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah

7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

Del III: Posebna zdravila

1. Biološka zdravila

1.1. Zdravila, pridobljena iz človeške plazme

1.2. Cepiva

2. Radiofarmacevtski izdelki in predhodne sestavine

2.1. Radiofarmacevtski izdelki

2.2. Radiofarmacevtski predhodne sestavine za namene radiološkega označevanja

3. Homeopatska zdravila

4. Zdravila rastlinskega izvora

5. Zdravila sirote

Del IV: Zdravila za napredno zdravljenje

1. Uvod

2. Opredelitve

2.1. Zdravilo za gensko zdravljenje

2.2. Zdravilo za somatsko celično zdravljenje

3. Posebne zahteve v zvezi z modulom 3

3.1. Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

3.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

3.2.1. Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi

3.2.1.1. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje rekombinantna zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

3.2.1.2. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje gensko spremenjene celice

3.2.2. Posebne zahteve

3.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

3.3.1. Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi

3.3.2. Posebne zahteve

3.3.2.1. Vhodne snovi

3.3.2.2. Postopek izdelave

3.3.2.3. Opis lastnosti in strategija nadzora

3.3.2.4. Pomožne snovi

3.3.2.5. Razvojne študije

3.3.2.6. Referenčni materiali

3.4. Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke

3.4.1. Zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke, kot so opredeljeni v členu 7 Uredbe (ES) št. 1394/2007

3.4.2. Kombinirana zdravila za napredno zdravljenje, kot so opredeljena v členu 2(1)(d) Uredbe (ES) št. 1394/2007

4. Posebne zahteve v zvezi z modulom 4

4.1. Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

4.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Posebne zahteve v zvezi z modulom 5

5.1. Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje

5.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

5.2.1. Študije o farmakokinetiki pri ljudeh

5.2.2. Študije o farmakodinamiki pri ljudeh

5.2.3. Študije o varnosti

5.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje

5.3.1. Zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul

5.3.2. Biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravil za somatsko celično zdravljenje

5.3.3. Študije o varnosti

5.4. Posebne zahteve za izdelke tkivnega inženirstva

5.4.1. Študije o farmakokinetiki

5.4.2. Študije o farmakodinamiki

5.4.3. Študije o varnosti

Uvod in splošna načela

(1) Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi členov 8 in 10(1), se predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti, zvezek 2 B, Obvestilo vlagateljem, Zdravila za ljudi, Oblika in vsebina dokumentacije, Skupni tehnični dokument (CTD).

(2) Podrobni podatki in dokumenti se predložijo v petih modulih: Modul 1 Evropski skupnosti zagotavlja podrobno opredeljene administrativne podatke; Modul 2 zagotavlja povzetke o kakovosti, neklinične in klinične povzetke, Modul 3 zagotavlja kemične, farmacevtske in biološke podatke, Modul 4 zagotavlja neklinična poročila in Modul 5 poročila o kliničnih študijah. Ta oblika uveljavlja splošno strukturo za vse regije ICH([2]) (Evropska skupnost, Združene države Amerike, Japonska). Navedenih pet modulov se predloži v strogi skladnosti s strukturo, vsebino in sistemom številčenja, podrobno opisanimi v zvezku 2 B Obvestilo vlagateljem, ki so navedeni zgoraj.

(3) Oblika-CTD-Evropske skupnosti se uporablja za vloge za pridobitev vseh vrst dovoljenj za promet z zdravilom, ne glede na postopek, ki se bo uporabljal (t.j. centralizirani, postopek medsebojnega priznavanja ali nacionalni) in ne glede na to, ali gre za popolno ali skrajšano vlogo. Uporablja se tudi za vse vrste zdravil, vključno z novimi kemijskimi molekulami (NCE), radiofarmacevtskimi izdelki, derivati plazme, cepivi, zdravili rastlinskega izvora, itd.

(4) Pri sestavljanju dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vlagatelji upoštevajo znanstvene smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za ljudi, ki jih je sprejel Odbor za lastniška zdravila (CPMP) in objavila Evropska agencija za vrednotenje zdravil (EMEA) in druge farmacevtske smernice Skupnosti, ki jih je Komisija objavila v različnih zvezkih Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.

(5) V zvezi z delom dokumentacije o kakovosti (kemijski, farmacevtski in biološki) se uporabljajo vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.

(6) Postopek proizvodnje mora biti v skladu z zahtevami Direktive Komisije 91/356/EGS o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse (GMP) za zdravila za ljudi([3]) ter z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih je Komisija objavila v zvezku 4 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti.

(7) V vlogo se vključijo vsi podatki, ki so pomembni za vrednotenje zadevnega zdravila, če so ugodni ali neugodni za zdravilo. Zlasti je treba navesti vse pomembne podrobnosti o vseh nepopolnih ali opuščenih farmakološko-

[2] Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi.
[3] UL L 193, 17.7.1991, str. 30.

toksikoloških ali kliničnih preskusih ali preskušanjih zdravila in/ali dokončanih preskušanjih v zvezi s terapevtskimi indikacijami, ki jih vloga ne zajema.

(8) Vsa klinična preskušanja, ki se izvajajo znotraj Evropske skupnosti, morajo izpolnjevati zahteve Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi([4]). Da bi se med ocenjevanjem vloge upoštevala klinična preskušanja, opravljena izven Evropske skupnosti, ki pa se nanašajo na zdravila, predvidena za uporabo v Evropski skupnosti, se ta načrtujejo, izvajajo in se o njih poroča, po katerikoli zadevni dobri klinični praksi in etičnih načelih, na podlagi načel, ki so enakovredna določbam Direktive 2001/20/ES. Izvajajo se v skladu z etičnimi načeli, ki se upoštevajo, na primer, v Helsinški deklaraciji.

(9) Neklinične (farmokološko-toksikološke) študije se izvajajo v skladu z določbami o dobri laboratorijski praksi iz Direktive Sveta 87/18/EGS o uskladitvi predpisov in administrativnih določb o uporabi načel dobre laboratorijske prakse in preverjanju uporabe načel za preskuse kemičnih snovi([5]), ter 88/320/EGS o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP)([6]).

(10) Države članice tudi zagotovijo, da se vsi preskusi na živalih opravljajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic o varstvu živali, ki se uporabljajo za poskusne in druge znanstvene namene.

(11) Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem, se pristojnemu organu predložijo vsi novi podatki, ki niso v prvotni vlogi, ter vsi podatki o farmakovigilanci. Ko je zdravilo že pridobilo dovoljenje za promet, se pristojnim organom predložijo vse spremembe podatkov v dokumentaciji, v skladu z zahtevami uredb Komisije (ES) št. 1084/2003([7]) in (ES) št. 1085/2003([8]), ali, če je ustrezno, v skladu z nacionalnimi predpisi kot tudi zahtevami zvezka 9 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti in jih je izdala Komisija.

Ta priloga je razdeljena na štiri različne dele:

— Del I opisuje strukturo vloge, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje, navodilo za uporabo in zahteve za obliko standardne vloge (moduli 1 do 5).

— Del II omogoča odstopanje za „Posebne vloge“, to je dobro uveljavljena medicinska uporaba, bistveno podobna zdravila, zdravila z določeno

[4] UL L 121, 1.5.2001, str. 34.
[5] UL L 15, 17.1.1987, str. 29.
[6] UL L 145, 11.6.1988, str. 35.
[7] Glej str. 1 tega uradnega lista.
[8] Glej str. 1 tega uradnega lista.

kombinacijo, podobna biološka zdravila, izredne okoliščine in mešane vloge (delno bibliografske in delno lastne študije).

— Del III obravnava „Podrobne zahteve za vloge“ za biološka zdravila (glavna dokumentacija o plazmi; glavna dokumentacija o antigenu cepiva), radiofarmacevtski izdelki, homeopatska zdravila, zdravila rastlinskega izvora in zdravila sirote.

— Del IV obravnava „Zdravila za napredno zdravljenje“ in posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje (ki uporablja človeške avtologne ali alogenske sisteme, ali ksenogenske sisteme) in zdravila za celično zdravljenje tako človeškega kot živalskega izvora in ksenogenska transplantacijska zdravila.

DEL I

STANDARDIZIRANE ZAHTEVE GLEDE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODATKI

1.1. **Vsebina**

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

1.2. **Obrazec vloge**

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

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

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

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

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

1.3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

1.3.1. *Povzetek glavnih značilnosti zdravila*

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

1.3.2. *Označevanje in navodilo za uporabo*

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

1.3.3. *Osnutki in vzorci ovojnine*

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

1.3.4. *Povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobreni v državah članicah*

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

1.4. Podatki o strokovnjakih

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

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

usposobljeni. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med strokovnjakom in vlagateljem.

1.5. **Posebne zahteve za različne vrste vlog**

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

1.6. **Ocena tveganja za okolje**

Kadar je to primerno, se v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vključi pregled ocene tveganja, kjer so ovrednotena možna tveganja za okolje zaradi uporabe in/ali odstranjevanja zdravila ter predlogi ustreznih zahtev za označevanje. Obravnavajo se tveganja za okolje, povezana s sproščanjem zdravil, ki vsebujejo ali so sestavljena iz gensko spremenjenih organizmov (GSO) v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS([9]).

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

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

Informacije sestavljajo:

— uvod,

— izvod pisnega dovoljenja ali dovoljenj za namerno sproščanje GSO(-jev) v okolje v raziskovalne in razvojne namene v skladu z delom B Direktive 2001/18/ES,

— informacije, ki se zahtevajo v prilogah II in IV Direktive 2001/18/ES, vključno z metodami detekcije in identifikacije, kot tudi enotno kodo GSO, in vsemi dodatnimi informacijami o GSO ali izdelku, ki je pomemben za ovrednotenje tveganja za okolje,

[9] UL L 106, 17.4.2001, str. 1.

— poročilo o oceni tveganja za okolje (ERA), pripravljeno na podlagi podatkov, opredeljenih v prilogah III in IV Direktive 2001/18/ES in v skladu s Prilogo II Direktive 2001/18/ES,

— ob upoštevanju zgornjih informacij in ERA, zaključek, s katerim se predlaga ustrezna strategija obvladovanja tveganja, vključuje, kakor je ustrezno za GSO in zadevne izdelke, načrt spremljanja po začetku prodaje in opredelitev vseh posebnih podrobnih podatkov, ki jih je treba navesti v povzetku glavnih značilnosti zdravila, na ovojnini in v navodilu za uporabo,

— ustrezni ukrepi za obveščanje javnosti.

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

2. MODUL 2: POVZETKI

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

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

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

2.1. Celoten pregled vsebine

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

2.2. Uvod

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

2.3. Celoten povzetek o kakovosti zdravila

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

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

2.4. Pregled neklinične dokumentacije

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

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

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

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

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

2.5. Pregled klinične dokumentacije

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

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

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

2.6. Povzetek neklinične dokumentacije

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

— Uvod

— Farmakološki pisni povzetek

— Farmakološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

— Farmakološko-kinetični pisni povzetek

— Farmakokinetični povzetek, prikazan v obliki preglednic

— Toksikološki pisni povzetek

— Toksikološki povzetek, prikazan v obliki preglednic

2.7. Povzetek klinične dokumentacije

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

Povzete klinične informacije se navedejo v naslednjem vrstnem redu:

— Povzetek biofarmacevtskih in z njimi povezanih analiznih metod

— Povzetek kliničnih farmakoloških študij

— Povzetek klinične učinkovitosti

— Povzetek klinične varnosti

— Strnjeni pregledi posameznih študij

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

3.1. **Struktura in oblika**

Splošen pregled modula 3 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine

— Glavni podatki

— *Zdravilna učinkovina*

Splošni podatki

— Nomenklatura

— Struktura

— Splošne lastnosti

Proizvodnja

— Proizvajalec/proizvajalci

— Opis postopka proizvodnje in kontrole postopka

— Kontrola snovi

— Kontrola pomembnih faz in intermediatov

— Validacija postopka in/ali ovrednotenje

— Razvoj postopka proizvodnje

Opis lastnosti

— Obrazložitev strukture in drugih značilnosti

— Nečistote

Kontrola zdravilne učinkovine

— Specifikacija

— Analizni postopki

— Validacija analiznih postopkov

— Analize serije

— Utemeljitev specifikacije

Referenčni standardi ali snovi

Sistem zapiranja vsebnika

Stabilnost

— Povzetek stabilnosti in zaključki

— Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti

— Podatki o stabilnosti

— *Končni izdelek*

Opis in sestava zdravila

Farmacevtski razvoj

— Sestavine zdravila

— Zdravilna učinkovina

— Pomožne snovi

— Zdravilo

— Razvoj formulacije

— Presežki

— Fizikalno kemijske in biološke lastnosti

— Razvoj postopka proizvodnje

— Sistem zapiranja vsebnika

— Mikrobiološki parametri

— Združljivost

Proizvodnja

— Proizvajalec/proizvajalci

— Sestavnica serije

— Opis postopka proizvodnje in kontrole postopka

— Kontrola pomembnih faz in intermediatov

— Validacija postopka in/ali ovrednotenje

Kontrola pomožnih snovi

— Specifikacije

— Analizni postopki

— Validacija analiznih postopkov

— Utemeljitev specifikacij

— Pomožne snovi človeškega ali živalskega izvora

— Nove pomožne snovi

Kontrola končnega izdelka

— Specifikacija(-e)

— Analizni postopki

— Validacija analiznih postopkov

— Analize serije

— Opis lastnosti nečistot

— Utemeljitev specifikacije/specifikacij

Referenčni standardi ali snovi

Sistem zapiranja vsebnika

Stabilnost

— Povzetek stabilnosti in zaključki

— Protokol stabilnosti po odobritvi in zaveza o spremljanju stabilnosti

— Podatki o stabilnosti

— *Dodatki*

— Objekti in oprema (samo za biološka zdravila)

— Ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi

— Pomožne snovi

— *Dodatne informacije Evropske skupnosti*

— Program validacije postopka za zdravilo

— Medicinski pripomoček

— Potrdilo(-a) o ustreznosti

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

— Navedba literature

3.2. **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

(1) Kemijski, farmacevtski in biološki podatki, ki se predložijo za zdravilno(-e) učinkovino(-e) in za končni izdelek, vključujejo vse pomembne informacije o: razvoju, postopku proizvodnje, opisu lastnosti in lastnostih, postopkih in zahtevah kontrole kakovosti, stabilnosti ter opisu sestave in oblike pakiranja končnega zdravila.

(2) Navedeta se dva glavna sklopa informacij, ki obravnavata zdravilno(-e) učinkovino(-e) in končni izdelek.

(3) V tem modulu se dodatno podajo podrobni podatki o vhodnih snoveh in surovinah, ki se uporabljajo v postopkih proizvodnje aktivne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter o pomožnih snoveh, vključenih v formulacijo končnega izdelka.

(4) Vsi postopki in metode, ki se uporabljajo za proizvodnjo in kontrolo zdravilne učinkovine in končnega izdelka, se dovolj podrobno opišejo, tako da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki se izvajajo na zahtevo pristojnega organa. Vsi preskusni postopki ustrezajo stanju trenutnega znanstvenega napredka in se jih validira. Predložijo se rezultati validacijskih študij. Pri postopkih preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo, se ta opis nadomesti z ustreznim podrobnim sklicevanjem na monografijo(-e) in splošno(-a) poglavje(-a).

(5) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse snovi, pripravke in farmacevtske oblike, ki so v njej navedene. Pri ostalih snoveh pa vsaka država članica lahko zahteva upoštevanje njene nacionalne farmakopeje.

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

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

(6) Kadar vhodne snovi ali surovine, zdravilna(-e) učinkovina(-e) ali pomožna(-e) snov(-i) niso opisane v Evropski farmakopeji ali v farmakopeji države članice, je sprejemljiva skladnost z monografijo farmakopeje tretje države članice. V takih primerih vlagatelj predloži kopijo monografije skupaj z validacijo analiznih postopkov, ki jih monografija vsebuje, ter prevod, kadar je to primerno.

(7) Kadar so zdravilna učinkovina in/ali surovina in vhodna snov ali pomožna(-e) snov(-i) predmet monografije Evropske farmakopeje, vlagatelj lahko zaprosi za certifikat o ustreznosti, da ga, kadar ga izda Evropska direkcija za kakovost zdravil (EDQM), predloži v ustreznem oddelku tega modula. Šteje se, da navedeni certifikati ustreznosti monografiji Evropske farmakopeje nadomeščajo ustrezne podatke ustreznih delov, opisanih v tem modulu. Proizvajalec poda pisno zagotovilo vlagatelju, da se postopek proizvodnje ni spreminjal od izdaje certifikata o ustreznosti s strani Evropske direkcije za kakovost zdravil.

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

(i) podroben opis postopka proizvodnje;

(ii) kontrolo kakovosti med proizvodnjo; in

(iii) validacijo postopka,

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

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

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

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

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

(12) Če v skladu z drugim pododstavkom člena 1(8) ali drugim pododstavkom člena 1(9) Uredbe (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta([10]) izdelek ureja ta direktiva, dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet vsebuje, če so na voljo, rezultate ugotavljanja skladnosti tistega dela, ki šteje za pripomoček, z ustreznimi splošnimi zahtevami o varnosti in učinkovitosti iz Priloge I k navedeni uredbi, ki so navedeni v

[10] Uredba (EU) 2017/745 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 5. aprila 2017 o medicinskih pripomočkih, spremembi Direktive 2001/83/ES, Uredbe (ES) št. 178/2002 in Uredbe (ES) št. 1223/2009 ter razveljavitvi direktiv Sveta 90/385/EGS in 93/42/EGS (UL L 117, 5.5.2017, str. 1).

proizvajalčevi izjavi EU o skladnosti ali ustreznem certifikatu, ki ga je izdal priglašeni organ, o izdaji dovoljenja proizvajalcu, da namesti oznako CE na medicinski pripomoček.

Če dokumentacija ne vsebuje rezultatov ocene skladnosti iz prvega pododstavka in kadar mora biti pri ugotavljanju skladnosti pripomočka, če se uporablja ločeno, v skladu z Uredbo (EU) 2017/745 vključen priglašeni organ, organ od vložnika zahteva, da predloži mnenje o skladnosti tistega dela, ki se šteje za pripomoček, z ustreznimi splošnimi zahtevami o varnosti in učinkovitosti iz Priloge I k navedeni uredbi, ki ga je izdal priglašeni organ, imenovan v skladu z navedeno uredbo za zadevno vrsto pripomočka.

3.2.1 *Zdravilna(-e) učinkovina(-e)*

3.2.1.1. Splošni podatki in podatki o vhodnih snoveh in surovinah

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

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

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

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

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

Biološko zdravilo je zdravilo, čigar zdravilna učinkovina je biološka snov. Biološka snov je snov, ki se proizvaja ali ekstrahira iz biološkega vira in za opis lastnosti in določitev kakovosti potrebuje kombinacijo fizikalno kemijskega biološkega preskušanja, skupaj s postopkom proizvodnje in kontrolo postopka. Za biološka zdravila se štejejo: imunološka zdravila in zdravila, pridobljena iz človeške krvi in človeške plazme, kakor so

opredeljena v odstavkih (4) in (10) člena 1; zdravila, ki spadajo v področje dela A Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93; zdravila za napredno zdravljenje, kakor so opredeljena v delu IV te priloge.

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

3.2.1.2. Postopek proizvodnje zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

a) Opis postopka proizvodnje zdravilne učinkovine je vlagateljeva zaveza za proizvodnjo zdravilne učinkovine. Za primeren opis postopka proizvodnje in kontrol postopka se predložijo ustrezne informacije, kakor je določeno v smernicah, ki jih je objavila Agencija.

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

Navede se seznam surovin in dokumentira njihova kakovost ter kontrole.

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

c) Za biološka zdravila veljajo naslednje dodatne zahteve.

Opiše in dokumentira se izvor in zgodovina vhodnih snovi.

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

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

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

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

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

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

Opišejo se proizvodni objekti in oprema.

d) Predložijo se, kakor je ustrezno, preskusi in merila sprejemljivosti, izvedeni pri vsaki pomembni fazi, podatki o kakovosti in kontroli intermediatov in študije postopka validacije in/ali ovrednotenja.

e) Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizogibna, se snov uporablja samo, če nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, to pa se validira v oddelku, ki obravnava ovrednotenje virusne varnosti.

f) Predloži se opis in razprava o pomembnih spremembah postopka proizvodnje med razvojem in/ali mesta proizvodnje zdravilne učinkovine.

3.2.1.3. Lastnosti zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

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

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

3.2.1.4. Kontrola zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

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

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

3.2.1.5. Referenčni standardi ali snovi

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

3.2.1.6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

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

3.2.1.7. Stabilnost zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

a) Izdelajo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij

b) V ustrezni strukturi se prikažejo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov in validacijo teh postopkov

c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

3.2.2 *Končni izdelek*

3.2.2.1 Opis in sestava končnega izdelka

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

— zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin,

— sestavine/sestavin pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami itd.,

— sestavin zunanjih delov zdravil, predvidenih, da jih bolnik zaužije ali prejme na kakšen drug način (trdih kapsul, mehkih kapsul, rektalnih kapsul, obloženih tablet, filmsko obloženih tablet, itd.),

— ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi pomembnimi podatki o vrsti vsebnika in, kadar je primerno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podrobnostmi o pripomočkih, s katerimi se zdravilo uporablja ali daje, in se izdajajo skupaj z zdravilom.

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

— pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji ali, če ne v tej, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, s sklicem na zadevno farmakopejo,

— pri ostalih snoveh, mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ali če tega ni, natančno znanstveno poimenovanje; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki,

— pri barvilih, označenih s številom „E“, ki jim je bilo dodeljeno v Direktivi Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o približevanju zakonov držav članic v zvezi z barvili, ki se lahko dodajajo zdravilom([11]) in/ali v Direktivi Evropskega parlamenta in Sveta 94/36/ES z dne 30. junija 1994 o barvilih za uporabo v živilih([12]).

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

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

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

[11] UL L 11, 14.1.1978, str. 18.
[12] UL L 237, 10.9.1994, str. 13.

pridobijo dovoljenje za promet v državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino navede na enak način.

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

3.2.2.2. Farmacevtski razvoj

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

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

a) Dokumentira se združljivost zdravilne učinkovine s pomožnimi snovmi, pa tudi ključne fizikalno kemijske lastnosti zdravilne učinkovine, ki lahko vplivajo na obnašanje končnega izdelka, ali medsebojna združljivost različnih zdravilnih učinkovin, če gre za kombinirana zdravila.

b) Dokumentira se izbira pomožnih snovi, zlasti tistih, ki se nanašajo na njihove funkcije in koncentracijo.

c) Predloži se opis razvoja končnega izdelka ob upoštevanju predlaganega načina dajanja in uporabe.

d) Za vse presežke v formulaciji(-ah) je potebna utemeljitev.

e) Kar zadeva fizikalno kemijske in biološke lastnosti, se obravnavajo in dokumentirajo vsi parametri v zvezi z obnašanjem končnega izdelka.

f) Predložijo se izbira in optimizacija postopka proizvodnje ter razlike med postopkom(-i) proizvodnje, ki se uporablja(-jo) za proizvodnjo ključnih

kliničnih serij, ter postopkom, ki se uporablja za proizvodnjo predlaganega končnega izdelka.

g) Dokumentira se ustreznost vsebnika in sistema zapiranja, ki se uporablja za shranjevanje, odpremo in uporabo končnega izdelka. Morda je treba upoštevati možno interakcijo med zdravilom in vsebnikom.

h) Mikrobiološki parametri farmacevtske oblike v zvezi z nesterilnimi in sterilnimi izdelki so v skladu z Evropsko farmakopejo in se dokumentirajo, kakor je v njej predpisano.

i) Za predložitev ustreznih podatkov, ki so v pomoč pri označevanju, se dokumentira združljivost končnega izdelka s topilom(-i) za rekonstitucijo ali pripomočki za odmerjanje.

3.2.2.3. Postopek proizvodnje končnega izdelka

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

V ta namen opis vsebuje vsaj:

— navedbo različnih faz proizvodnje, vključno s kontrolami postopka in ustreznimi merili sprejemljivosti tako, da se lahko naredi ocena, ali bi uporabljeni delovni postopki za proizvodnjo farmacevtske oblike lahko povzročili neželeno spremembo pri sestavinah,

— v primeru neprekinjene proizvodnje, vse podrobnosti o previdnostnih ukrepih, da se zagotovi homogenost končnega izdelka,

— poskusne študije, ki validirajo postopek proizvodnje, kadar se uporablja nestandarden postopek proizvodnje ali kadar je pomemben za izdelek,

— pri sterilnih zdravilih, podrobnosti o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih,

— podrobna sestava serije.

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

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

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

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

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

3.2.2.4. Kontrola pomožnih snovi

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

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

b) Podrobno se navedejo specifikacije in utemeljitev za vsako pomožno snov. Opišejo se analizni postopki in ustrezno validirajo.

c) Posebna pozornost se posveča pomožnim snovem človeškega ali živalskega izvora.

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

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

d) Nove pomožne snovi

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

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

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

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

Klinične študije se predložijo v modulu 5.

3.2.2.5. Kontrola končnega izdelka

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

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

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

3.2.2.6. Referenčni standardi ali snovi

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

3.2.2.7. Vsebnik in zapiranje končnega izdelka

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

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

3.2.2.8. Stabilnost končnega izdelka

a) Predložijo se povzetki vrst opravljenih študij, uporabljenih protokolov in rezultatov študij.

b) V ustrezni strukturi se predložijo podrobni rezultati študij stabilnosti, vključno s podatki o analiznih postopkih, uporabljenih za pridobitev podatkov, ter o validaciji teh postopkov; pri cepivih se predložijo, kadar je to primerno, podatki o kumulativni stabilnosti;

c) Predložita se protokol o stabilnosti, potem ko je zdravilo že dobilo dovoljenje za promet, ter zaveza o spremljanju stabilnosti.

4. MODUL 4: NEKLINIČNA POROČILA

4.1. **Struktura in oblika**

Splošna struktura modula 4 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine

— Poročila o študijah

  — *Farmakologija*

    — Primarna farmakodinamika

    — Sekundarna farmakodinamika

    — Farmakologija varnosti

    — Farmakodinamične interakcije

  — *Farmakokinetika*

    — Analizne metode in validacijska poročila

— Absorpcija

— Porazdelitev

— Presnova

— Izločanje

— Farmakokinetične interakcije (neklinične)

— Druge farmakokinetične študije

— *Toksikologija*

— Toksičnost pri enkratnem odmerku

— Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

— Genotoksičnost

— *In vitro*

— *In vivo* (vključno s spremljajočimi toksikološko-kinetičnimi ovrednotenji)

— Rakotvornost

— Dolgotrajne študije

— Kratkotrajne in srednjetrajne študije

— Druge študije

— Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

— Rodnost in zgodnji razvoj zarodka

— Razvoj zarodka/plodu

— Razvoj pred rojstvom in po njem

— Študije, pri katerih se mladičem (nedoraslim živalim) dajejo odmerki in/ali se nadalje ovrednotijo

— Lokalna toleranca

— *Druge študije toksičnosti*

— Antigenost

— Imunotoksičnost

— Študije mehanizmov

— Odvisnost

— Presnovki

— Nečistote

— Drugo

— Navedba literature

4.2. **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

(1) Farmakološki in toksikološki preskusi morajo pokazati:

a) morebitno toksičnost zdravila in vse nevarne ali neželene toksične učinke, ki lahko nastopijo v predlaganih pogojih uporabe pri ljudeh; te je treba ovrednotiti v zvezi z zadevnimi patološkimi stanji;

b) farmakološke lastnosti zdravila v kakovostni in količinski povezavi do predlagane uporabe pri ljudeh. Vsi rezultati morajo biti zanesljivi ter splošno uporabni. Kadarkoli je primerno, se pri načrtovanju eksperimentalnih metod ter pri ovrednotenju rezultatov uporabijo matematične in statistične metode.

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

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

Pri pripravi programa preskušanja se upošteva naslednje:

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

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

(3) Razišče se toksikologija in farmakokinetika pomožne snovi, ki se prvikrat uporablja na farmacevtskem področju.

(4) Kadar obstaja možnost značilne razgradnje med shranjevanjem zdravila, je treba preučiti toksikologijo razgradnih produktov.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakološka študija sledi dvema ločenima smerema pristopa.

— V prvi se ustrezno raziščejo in opišejo učinki v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo. Kadar je mogoče, se uporabljajo priznane in validirane določitve vsebnosti, *in vivo* ter *in vitro*. Nove poskusne metode je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost. Rezultati se izrazijo količinsko s pomočjo, na primer, krivulj odvisnosti učinka od odmerka, krivulj odvisnosti učinka od časa, itd. Kadarkoli je mogoče, se naredi primerjava s podatki o snovi ali snoveh s podobnim terapevtskim delovanjem.

— V drugi, vlagatelj opravi raziskavo možnih neželenih farmakodinamičnih učinkov snovi na fiziološke funkcije. Te raziskave se izvedejo ob izpostavljenosti v predvidenem terapevtskem območju in nad njim. Eksperimentalne metode, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako podrobno, da se omogoči njihova ponovljivost, raziskovalec pa mora dokazati njihovo veljavnost. Opravi se raziskava vsake sumljive spremembe odzivov, ki so posledica ponavljajočega dajanja snovi.

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

4.2.2. *Farmakokinetika*

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

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

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

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

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

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

4.2.3. *Toksikologija*

a) Toksičnost pri enkratnem odmerku

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

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

b) Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

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

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

c) Genotoksičnost

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

d) Rakotvornost

Preskusi za odkrivanje rakotvornih učinkov se običajno zahtevajo:

1. Te študije se izvedejo za vsako zdravilo, katerega klinična uporaba je predvidena za podaljšano obdobje bolnikovega življenja in ga bo prejemal nenehno ali v ponavljajočih odmerkih v presledkih.

2. Te študije se priporočajo za nekatera zdravila, če obstaja skrb zaradi njihovega rakotvornega potenciala, npr. zaradi zdravila iste skupine ali podobne strukture, ali zaradi dokazov v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih.

3. Študije nedvoumno genotoksičnih spojin niso potrebne, ker se za take spojine predpostavlja, da so kancerogene za vse vrste in pomenijo tveganje za ljudi. Če je tako zdravilo predvideno za kronično dajanje ljudem, bo za odkritje zgodnjih tumorogenih učinkov morda potrebna dolgotrajna študija.

e) Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

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

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

Opustitev teh preskusov je treba ustrezno utemeljiti.

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

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

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

f) Lokalna toleranca

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

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

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

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

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

5. MODUL 5: POROČILA O KLINIČNIH ŠTUDIJAH

5.1. Struktura in oblika

Splošna struktura modula 5 je, kakor sledi:

— Pregled vsebine poročil o kliničnih študijah

— Navedba vseh kliničnih študij v obliki preglednice

— Poročila o kliničnih študijah

  — *Poročila o biofarmacevtskih študijah*

— Poročila o študiji biološke uporabnosti

— Poročila o primerjalnih študijah biološke uporabnosti in bioekvivalence

— Poročilo o študiji korelacije in vitro - in vivo

— Poročila o bioanaliznih in analiznih metodah

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

— Poročila o študijah vezave na proteine v plazmi

— Poročila o študijah jetrne presnove in študije interakcij

— Poročila o študijah, ki uporabljajo druge človeške biološke materiale

— *Poročila o študijah farmakokinetike pri ljudeh*

— Poročila o študijah farmakokinetike pri zdravih posameznikih in začetno prenašanje

— Poročila o študijah farmakokinetike pri bolnikih in začetno prenašanje

— Poročila o študijah farmakokinetike intrinzičnih faktorjev

— Poročila o študijah farmakokinetike ekstrinzičnih faktorjev

— Poročila o študijah farmakokinetike pri skupinah ljudi

— *Poročila o študijah farmakodinamike pri ljudeh*

— Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri zdravih posameznikih

— Poročila o študijah farmakodinamike in farmakokinetike/farmakodinamike pri bolnikih

— *Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti*

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

— Poročila o študijah nekontroliranih kliničnih študij

— Poročila o analizah podatkov iz več kot ene študije, vključno z vsemi morebitnimi formalnimi celostnimi analizami, metaanalizami in premostitvenimi analizami

— Poročila o drugih študijah

— *Poročila o izkušnjah po začetku trženja*

— Navedba literature

5.2. **Vsebina: temeljna načela in zahteve**

Posebna pozornost se posveti naslednjim izbranim elementom.

a) Podrobni klinični podatki, ki jih je treba predložiti na podlagi členov 8(3)(i) in 10(1), morajo omogočati oblikovanje dovolj trdnega in znanstveno utemeljenega mnenja glede vprašanj, ali zdravilo izpolnjuje merila, ki

vplivajo na pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Zato je temeljna zahteva, da se predložijo rezultati vseh kliničnih preskušanj, ugodnih ali neugodnih.

b) Pred kliničnimi preskušanji je vedno treba opraviti ustrezne farmakološke in toksikološke preskuse, ki se izvedejo na živalih v skladu z zahtevami modula 4 te priloge. Raziskovalec se mora seznaniti z zaključki farmakoloških in toksikoloških študij in vlagatelj mu mora predložiti vsaj brošuro za raziskovalca, ki je sestavljena iz vseh pomembnih informacij, ki so znane pred začetkom kliničnega preskušanja, vključno s kemijskimi, farmacevtskimi in biološkimi podatki, toksikološkimi, farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi podatki pri živalih ter rezultati prejšnjih kliničnih preskušanj, z ustreznimi podatki, ki utemeljujejo vrsto, obseg in trajanje predlaganega preskušanja; na zahtevo se predložijo popolna farmakološka in toksikološka poročila. Pri snoveh človeškega ali živalskega izvora se uporabijo vsa razpoložljiva sredstva, da se pred začetkom preskušanja zagotovi varnost pred prenosom povzročiteljev infekcij.

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

— vsaj 15 let po zaključku ali prenehanju preskušanja,

— ali vsaj dve leti po izdaji zadnjega dovoljenja za promet z zdravilom v Evropski skupnosti ali, ko v Evropski skupnosti ni več vlog v postopku ali v preučevanju,

— ali vsaj dve leti po uradnem prenehanju kliničnega razvoja preiskovanega zdravila.

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

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

Naročnik preskušanja ali drug lastnik podatkov hrani vso ostalo dokumentacijo, ki se nanaša na preskušanje, vse dokler ima zdravilo dovoljenje za promet. Ta dokumentacija vključuje: protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje

in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnosti o preiskovanem zdravilu, referenčno zdravilo in/ali uporabljeni placebo; standardne delovne postopke; vsa pisna mnenja o protokolu in postopkih; brošuro za raziskovalca; obrazce za poročanje o primerih pri posameznikih, udeleženih v preskušanju; zaključno poročilo; potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo. Zaključno poročilo hrani naročnik preskušanja ali poznejši lastnik še pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Vse spremembe lastništva podatkov se dokumentirajo.

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

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

— protokol, ki vključuje utemeljitev, cilje in statistični načrt ter metodologijo preskušanja, skupaj s pogoji izvedbe in vodenja, ter podrobnostmi o uporabljenem preiskovanem zdravilu,

— potrdilo(-a) o presoji(-ah), če je(so) na voljo,

— seznam raziskovalca(-ev), vsak raziskovalec pa navede svoje ime, naslov, zadolžitve, usposobljenost in klinične dolžnosti, izjavo o kraju preskušanja ter zbere podatke o vsakem posameznem bolniku, vključno z obrazcem za poročilo o primerih pri vsakem posamezniku, udeleženem v preskušanju,

— zaključno poročilo, ki ga podpiše raziskovalec, pri multicentričnih preskušanjih pa ga podpišejo raziskovalci ali glavni raziskovalec koordinator.

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

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

f) Povzamejo se klinična opažanja pri posameznih preskušanjih, ki navajajo:

1) število in spol udeležencev obravnavanih v preskušanju;

2) izbor in starostno porazdelitev skupin bolnikov, udeleženih v preskušanju, ter primerjalne preskuse;

3) število bolnikov, predčasno umaknjenih iz preskušanj ter razloge za tak umik;

4) kadar so se izvajala kontrolna preskušanja pod zgoraj navedenimi pogoji, se navede, če kontrolna skupina:

— ni prejemala nobenega zdravljenja,

— ni prejemala placeba,

— je prejemala drugo zdravilo z znanim učinkom,

— je prejemala zdravljenje, ki je bilo različno od zdravljenja z zdravili.

5) pogostost opaženih neželenih učinkov;

6) podrobnosti o bolnikih, pri katerih je tveganje lahko povečano, npr. starejši, otroci, ženske med nosečnostjo ali menstruacijo, ali katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;

7) parametre ali merila vrednotenja učinkovitosti ter rezultate glede na te parametre;

8) statistično ovrednotenje rezultatov, če to zahteva načrt preskušanj, ter vpletenih spremenljivih dejavnikov.

g) Poleg tega raziskovalec vedno navede svoja opažanja o:

1) vseh morebitnih znakih navajanja na zdravilo, zasvojenosti z zdravilom ter težavah odvajanja bolnikov od zdravila;

2) vseh morebitnih opaženih interakcijah z drugimi zdravili, ki jih je bolnik hkrati prejemal;

3) merilih, ki določajo izključitev nekaterih bolnikov iz preskušanj;

4) vseh morebitnih smrtnih primerih med preskušanjem ali med nadaljevalnim obdobjem.

h) Podrobni podatki o novih kombinacijah zdravilnih učinkovin morajo biti enaki podatkom, ki se zahtevajo za nova zdravila in morajo dokazovati varnost in učinkovitost kombinacije.

i) Obrazložiti je treba popolno ali delno opustitev podatkov. Če so rezultati, dobljeni v času preskušanj, nepričakovani, je treba opraviti dodatne predklinične toksikološke in farmakološke preskuse, ter jih ponovno preučiti.

j) Če je zdravilo predvideno za dolgotrajno dajanje, se podajo podrobni podatki za vsako spremembo farmakološkega delovanja pri ponavljajočem dajanju zdravila, ter določi dolgotrajno odmerjanje.

5.2.1. *Poročila o biofarmacevtskih študijah*

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

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

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

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

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

5.2.3. *Poročila o farmakokinetičnih študijah pri ljudeh*

a) Opišejo se naslednje farmakokinetične lastnosti:

— absorpcija (stopnja in obseg),

— porazdelitev,

— presnova,

— izločanje.

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

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

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

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

5.2.4. *Poročila o farmakodinamičnih študijah pri ljudeh*

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

— s povezavo med odmerkom in njegovim odzivom ter časovni potek,

— z utemeljitvijo odmerjanja in pogojev dajanja zdravila,

— z načinom delovanja, če je mogoče.

Opiše se farmakodinamično delovanje, ki ni povezano z učinkovitostjo.

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

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

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

5.2.5. *Poročila o študijah učinkovitosti in varnosti*

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

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

(1) Kolikor je mogoče, in zlasti pri preskušanjih, kjer učinka zdravila ni mogoče objektivno izmeriti, je treba za preprečitev pristranskosti ukrepati tako, da se vključijo metode naključnih in slepih vzorcev.

(2) Protokol preskušanja mora vključevati natančen opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, število bolnikov ter razloge za njihovo vključitev (upoštevajoč izračune moči preskušanja), raven pomembnosti, ki se bo uporabljala, ter opis statistične enote. Dokumentirajo se ukrepi za preprečitev pristranskosti, zlasti metod naključnih vzorcev. Vključitev velikega števila posameznikov v preskušanje se ne sme šteti kot primerno nadomestilo za pravilno kontrolirano preskušanje.

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

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

Predložijo se naslednja poročila.

5.2.6. *Poročila o izkušnjah z zdravilom po začetku trženja*

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

5.2.7. *Obrazci za poročanje o posameznih primerih in seznami posameznih primerov bolnikov*

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

DEL II

POSEBNE DOKUMENTACIJE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM IN ZAHTEVE

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

1. DOBRO UVELJAVLJENA MEDICINSKA UPORABA

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

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

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

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

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

— časovno obdobje, v katerem se učinkovina že uporablja,

— količinski vidik uporabe učinkovine,

— stopnja znanstvenega zanimanja pri uporabi učinkovine (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi), ter

— sovisnost znanstvenih ocen.

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

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

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

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

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

2. BISTVENO PODOBNA ZDRAVILA

a) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(i) (bistveno podobna zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, če je vlagatelj dobil soglasje imetnika izvirnega dovoljenja za promet z zdravilom, da se sklicuje na vsebino modulov 4 in 5.

b) Vloge na podlagi člena 10(1)(a)(iii) (bistveno podobna zdravila, to je generična zdravila) vključujejo podatke, opisane v modulih 1, 2 in 3 dela 1 te priloge, skupaj s podatki, ki prikazujejo biološko uporabnost in bioekvivalenco z izvirnim zdravilom, pod pogojem, da slednje ni biološko zdravilo (glejte del II, 4 Podobna biološka zdravila).

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

— utemeljitve za trditev o bistveni podobnosti,

— povzetek nečistot, prisotnih v serijah zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ter nečistot v končnem izdelku (in kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor se predlagajo za uporabo v zdravilu, ki bo na trgu, skupaj z ovrednotenjem teh nečistot,

— ovrednotenje bioekvivalenčnih študij ali utemeljitev, zakaj študije niso bile izvedene glede na smernico, Raziskava biološke uporabnosti in bioekvivalenca,

— dopolnitev objavljene literature v zvezi z učinkovino in predloženo vlogo. Ta je v obliki za ta namen označenih člankov dosegljiva v „strokovnih revijah“,

— vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni poznana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali terapevtske skupine, je treba obravnavati v pregledih/povzetkih neklinične/klinične dokumentacije in utemeljiti z objavljeno literaturo in/ali dodatnimi študijami,

— če je potrebno, mora vlagatelj za dokaz trditve o bistveni podobnosti predložiti dodatne podatke, s katerimi dokazuje enakovrednost lastnosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov zdravilne učinkovine, ki je že pridobila dovoljenje za promet.

3. DODATNI PODATKI, ZAHTEVANI V POSEBNIH PRIMERIH

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

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

4. PODOBNA BIOLOŠKA ZDRAVILA

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

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

— Podatki, ki jih je treba dostaviti, niso omejeni le na module 1, 2 in 3 (farmacevtski, kemijski in biološki podatki), ki jih dopolnjujejo podatki za bioekvivalenco in biološko uporabnost. Vrsta in količina dodatnih podatkov (to je toksikoloških in drugih nekliničnih in ustreznih kliničnih podatkov) se določi od primera do primera v skladu z ustreznimi znanstvenimi smernicami.

— Zaradi raznolikosti bioloških zdravil pristojne oblasti zahtevajo, da je treba opraviti identifikacijske študije, predvidene v modulih 4 in 5, ob upoštevanju posebne lastnosti vsakega posameznega zdravila.

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

5. ZDRAVILA Z DOLOČENO KOMBINACIJO

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

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

6. DOKUMENTACIJA ZA VLOGE V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

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

— se z indikacijami, za katere je zadevno zdravilo predvideno, sooča tako redko, da se ne more smiselno pričakovati, da bo predložil obširne dokaze, ali

— obsežnih informacij ni mogoče predložiti zaradi trenutnega stanja znanstvenih dognanj, ali

— bi bilo zbiranje tovrstnih informacij v nasprotju s splošno sprejetimi načeli medicinske etike,

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

Te obveznosti lahko vključujejo naslednje:

— vlagatelj zaključi določen program študij v časovnem obdobju, ki ga določi pristojni organ, dobljeni rezultati pa so osnova za ponovno oceno razmerja korist/tveganje,

— izdaja zadevnega zdravila je le na zdravniški recept in se v določenih primerih lahko daje samo pod strogim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici ter v primeru radiofarmacevtskih izdelkov pod nadzorom pooblaščene osebe,

— navodilo za uporabo in vse ostale zdravstvene informacije usmerijo zdravnikovo pozornost na dejstvo, da so podrobni podatki, ki so na voljo o zadevnem zdravilu, v določenih posebnih pogledih še vedno nezadostni.

7. MEŠANE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

DEL III

POSEBNA ZDRAVILA

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

1. BIOLOŠKA ZDRAVILA

1.1. **Zdravila, pridobljena iz plazme**

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

a) N a č e l a

Za namene te priloge:

— Glavna dokumentacija o plazmi je samostojna dokumentacija, ločena od dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki zagotavlja vse pomembne podrobne podatke o lastnostih celotne človeške plazme, ki se uporablja kot vhodna snov in/ali surovina za proizvodnjo pod/vmesnih frakcij, sestavin pomožnih snovi in zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin, ki so del zdravil ali medicinskih pripomočkov, navedenih v Direktivi 2000/70/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. novembra 2000 o spremembi Direktive Sveta 93/42/ES o medicinskih pripomočkih, ki vsebujejo stabilne derivate človeške krvi ali človeške plazme([13]).

— Vsak center ali ustanova za frakcioniranje človeške plazme pripravi in dopolnjuje sklop pomembnih podrobnih podatkov, ki se nanašajo na glavno dokumentacijo o plazmi.

— Vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glavno dokumentacijo o plazmi predloži Agenciji ali pristojnemu organu. Kadar vlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet ali imetnik dovoljenja za promet ni imetnik glavne dokumentacije o plazmi, je ta vlagatelju ali imetniku na voljo za predložitev pristojnemu organu. V vsakem primeru vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet prevzameta odgovornost za zdravilo.

— Pristojni organ, ki ocenjuje dovoljenje za promet z zdravilom, pričakuje, da bo Agencija certifikat izdala pred odločitvijo o vlogi.

— Vse dokumentacije za pridobitev dovoljenja, ki vključujejo sestavino, pridobljeno iz človeške plazme, se sklicujejo na glavno dokumentacijo o plazmi, ki ustreza plazmi, uporabljeni kot vhodna snov ali surovina.

b) V s e b i n a

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

(1) Izvor plazme

[13] UL L 313, 13.12.2000, str. 22.

(i) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se kri/plazma zbira, vključno z inšpekcijskim pregledom in odobritvijo, ter epidemiološke podatke o infekcijah, ki so prenosljive s krvjo.

(ii) podatke o centrih ali ustanovah, v katerih se izvaja preskušanje darovane plazme in zbirov plazme, vključno z inšpekcijskim pregledom in stanjem odobritve.

(iii) merila selekcije/izključitve darovalcev krvi/plazme.

(iv) vzpostavljeni sistem, ki omogoča sledenje poti posameznih darovanih količin krvi/plazme od ustanove, kjer je bila plazma/kri zbrana, do končnega izdelka in nasprotno.

(2) Kakovost in varnost plazme

(i) skladnost z monografijami Evropske farmakopeje

(ii) preskušanje darovane in zbrane krvi/plazme na povzročitelje infekcij, vključno s podatki o preskusnih metodah ter, pri zbiranju plazme, s podatki o validaciji uporabljenih preskusov.

(iii) tehnične značilnosti vrečk za zbiranje krvi in plazme, vključno s podatki o uporabljenih raztopinah antikoagulantov.

(iv) pogoji shranjevanja in transporta plazme.

(v) postopki v obdobju zadrževanja plazme pred sproščanjem („inventory hold“) in/ali obdobje karantene.

(vi) opis lastnosti zbira plazme.

(3) Sistem, vzpostavljen med proizvajalcem zdravila, pridobljenega iz plazme, in/ali frakcionarjem/predelovalcem, na eni strani, ter zbiranjem krvi/plazme in centri ali ustanovami za preskušanje, na drugi strani, ki opredeljuje pogoje njihove interakcije in dogovorjenih specifikacij.

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

o izvajanju dobre klinične prakse pri vodenju kliničnih preskušanj zdravil za ljudi.

c) Vrednotenje in certificiranje

— Za zdravila, ki še niso pridobila dovoljenja za promet, vlagatelj za pridobitev dovoljenja pristojnemu organu predloži popolno dokumentacijo ter priloži ločen glavno dokuemntacijo o plazmi, kadar ta še ni bila predložena.

— Glavna dokumentacija o plazmi Agencija znanstveno in strokovno oceni. Pri pozitivni oceni glavna dokumentacija o plazmi prejme certifikat o skladnosti z zakonodajo Skupnosti, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Glavna dokumentacija o plazmi se vsako leto dopolnjuje z novimi podatki in ponovno certificira.

— Spremembe, s katerimi se dopolnjuje glavna dokumentacija o plazmi, morajo slediti postopku vrednotenja, ki ga določa Uredba Komisije (ES) št. 542/95([14]) o preučitvi sprememb dovoljenja za promet z zdravilom, ki spada v področje Uredbe Komisije (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za ljudi in uporabo v veterini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil([15]). Pogoje za ocenjevanje navedenih sprememb določa Uredba (ES) št. 1085/2003.

— Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o plazmi za zadevno(a) zdravilo(a).

— Z odstopanjem od odločb druge alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar je glavna dokumentacija o plazmi ustrezna le za zdravila, pridobljena iz krvi/plazme, za katera je izdano dovoljenje za promet omejeno na eno samo državo, znanstveno in strokovno ovrednotenje navedene glavne dokumentacije o plazmi izvede pristojni nacionalni organ te države članice.

1.2. **Cepiva**

[14] UL L 55, 11.3.1995, str. 15.
[15] UL L 214, 24.8.1993, str. 1.

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

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

a) N a č e l a

Za namene te priloge:

— Glavna dokumentacija o antigenu cepiva je samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o biološki, farmacevtski in kemijski naravi vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del navedenega zdravila. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več monovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki ga predloži isti vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet.

— Cepivo lahko vsebuje enega ali več različnih antigenov cepiva. Število zdravilnih učinkovin, prisotnih v cepivu, je enako številu antigenov, prisotnih v cepivu.

— Kombinirano cepivo vsebuje vsaj dva različna antigena cepiva, ki sta namenjena za preprečevanje ene same ali več nalezljivih bolezni.

— Monovalentno cepivo je cepivo, ki vsebuje en antigen cepiva, namenjen za preprečevanje ene same nalezljive bolezni.

b) V s e b i n a

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

Zdravilna učinkovina

1. Splošni podatki, vključno s skladnostjo z ustrezno(imi) monografijo(ami) Evropske farmakopeje.

2. Podatki o proizvodnji zdravilne učinkovine: ta naslov mora vključevati postopek proizvodnje, podatke o vhodnih snoveh in surovinah, posebne

ukrepe glede TSE in ovrednotenje varnosti glede prisotnosti naključnih snovi ter proizvodne objekte in opremo.

3. Opis lastnosti zdravilne učinkovine

4. Kontrola kakovosti zdravilne učinkovine

5. Referenčni standard in materiali

6. Vsebnik in sistem zapiranja zdravilne učinkovine

7. Stabilnost zdravilne učinkovine.

c) Vrednotenje in certificiranje

— Za nova cepiva, ki vsebujejo nov antigen cepiva, vlagatelj pristojnemu organu predloži popolno vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom, vključno z glavno dokumentacijo o antigenu cepiva, ki ustreza vsakemu posameznemu antigenu cepiva, ki je del novega cepiva, kadar glavna dokumentacija za posamezni antigen cepiva še ne obstaja. Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti vsako glavno dokumentacijo o antigenu cepiva. Pozitivni oceni vsake glavne dokumentacije o antigenu cepiva sledi certifikat o skladnosti z evropsko zakonodajo, kateremu je priloženo poročilo o oceni. Certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Določbe prve alinee se uporabljajo tudi za vsako cepivo, sestavljeno iz nove kombinacije antigenov cepiva, ne glede na to, ali je ali ni eden ali več antigenov tega cepiva del cepiv, ki so že pridobila dovoljenje za promet v Skupnosti.

— Spremembe vsebine glavne dokumentacije o antigenu cepiva za cepivo, ki je že dobilo dovoljenje za promet v Skupnosti, Agencija znanstveno in strokovno ovrednoti v skladu s postopkom, določenim v Uredbi Komisije (ES) št. 1085/2003. Pri pozitivni oceni Agencija izda certifikat o skladnosti glavne dokumentacije o antigenu cepiva z zakonodajo Skupnosti. Izdani certifikat velja na celotnem območju Skupnosti.

— Z odstopanjem od določb prve, druge in tretje alinee te točke (vrednotenje in certificiranje), kadar glavna dokumentacija o antigenu cepiva ustreza samo cepivu, ki je predmet dovoljenja za promet, ki še ni bilo/ki ne bo izdano po postopku Skupnosti, ter pod pogojem, da cepivo, ki je že dobilo dovoljenje, vključuje antigene cepiva, ki se še niso ovrednotili po postopku Skupnosti, pristojni nacionalni organ, ki je izdal dovoljenje za promet z zdravilom, znanstveno in strokovno ovrednoti navedeno glavno

dokumentacijo o antigenu cepiva in vse poznejše spremembe dokumentacije.

— Kot drugo fazo določb iz prve, druge, tretje in četrte alinee pristojni organ, ki bo izdal ali je že izdal dovoljenje za promet z zdravilom, upošteva certificiranje, ponovno certificiranje ali spremembo glavne dokumentacije o antigenu cepiva za zadevno(-a) zdravilo(-a).

2. RADIOFARMACEVTSKI IZDELKI IN PREDHODNE SESTAVINE

2.1. **Radiofarmacevtski izdelki**

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

Modul 3

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

Pri radionuklidih je treba obravnavati vpletene jedrske reakcije.

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

b) Pri radionuklidih se navede vrsta radionuklida, istovetnost izotopa, možne nečistote, nosilec, uporaba in specifična aktivnost;

c) Pri radiofarmacevtskih izdelkih vhodne snovi vključujejo obsevalne tarče.

d) Predložijo se vidiki kemijske/radiokemične čistote in njene povezave z biološko porazdelitvijo.

e) Opišejo se radionuklidna čistota, radiokemična čistota ter specifična aktivnost.

f) Pri generatorjih se zahtevajo podrobnosti o preskušanju starševskih in potomčevih radionuklidov. Pri eluatih generatorjev se predložijo preskusi starševskih radionuklidov in ostalih sestavin generatorskega sistema.

g) Zahteva, da se vsebnost zdravilnih učinkovin izrazi z maso učinkovitih entitet, velja samo za radiofarmacevtske komplete. Pri radionuklidih se radioaktivnost izrazi v becquerelih, izmerjenih na določen datum, in če je to potrebno, na čas, z navedbo časovnega območja. Navede se tip sevanja.

h) Pri kompletih specifikacije končnega izdelka vključujejo preskuse delovanja izdelkov po radioaktivnem označevanju. Vključijo se ustrezne kontrole radiokemične in radionuklidne čistote radioaktivno označene spojine. Vsaka snov, ki je bistvena za radioaktivno označevanje, se identificira in določi se ji vsebnost.

i) Navedejo se podatki o stabilnosti radionuklidnih generatorjev, radionuklidnih kompletov in radioaktivno označenih izdelkov. Dokumentira se stabilnost med uporabo radiofarmacevtskih izdelkov v večodmernih vialah.

Modul 4

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

Modul 5

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

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

V posebnem primeru predhodnih sestavin radiofarmacevtskega izdelka, ki je predviden izključno za radiaktivno označevanje, je prvi cilj navesti informacije, ki obravnavajo možne posledice slabe učinkovitosti radioaktivne oznake ali in vivo razkroja radioaktivno označenega konjugata, to je vprašanja v zvezi z učinki prostega radionuklida na bolnika. Priložiti je treba tudi

ustrezne informacije o poklicnih tveganjih, to je o izpostavljenosti bolnišničnega osebja in okolja sevanju.

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

Modul 3

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

Modul 4

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

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

Predložijo se podatki o kemični toksičnosti in stanju ustreznega, hladnega „nuklida.“

Modul 5

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

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

3. HOMEOPATSKA ZDRAVILA

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

Modul 3

Določbe modula 3 se uporabljajo za dokumente, predložene v skladu s členom 15 pri poenostavljeni registraciji homeopatskih zdravil iz člena 14(1), kot tudi

za dokumente za pridobitev dovoljenja za druga homeopatska zdravila iz člena 16(1) z naslednjimi spremembami.

a) Terminologija

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

b) Kontrola vhodnih snovi

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

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

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

c) Kontrolni preskusi končnega izdelka

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

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

d) Preskusi stabilnosti

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

Modul 4

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

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

4. ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

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

Modul 3

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

Upoštevajo se naslednji posebni vidiki zdravil rastlinskega izvora:

(1) Rastlinske snovi in rastlinski pripravki

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

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

V zvezi nomenklaturo rastlinskega pripravka se navedejo binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor) in kemijska vrsta (kadar

je ustrezno), deli rastlin, definicija rastlinskega pripravka, vsebnost rastlinske snovi v rastlinskem pripravku, topilo(-a) za ekstrakcijo, druga imena (sopomenke, navedene v drugih farmakopejah) ter laboratorijska oznaka.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) Zdravila rastlinskega izvora

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

5. ZDRAVILA SIROTE

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

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

DEL IV

ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE

1. UVOD

Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za napredno zdravljenje, kot so opredeljene v členu 2(1)(a) Uredbe (ES) št. 1394/2007, upoštevajo zahteve v zvezi s strukturo (moduli 1, 2, 3, 4 in 5) iz dela I te priloge.

Za biološka zdravila se uporabljajo tehnične zahteve za module 3, 4 in 5, kot je navedeno v delu I te priloge. Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki so navedene v oddelkih 3, 4 in 5 tega dela, pojasnjujejo način uporabe zahtev iz dela I za zdravila za napredno zdravljenje. Kadar je ustrezno, se ob upoštevanju posebnosti zdravil za napredno zdravljenje poleg tega določijo tudi dodatne zahteve.

Zaradi posebnih lastnosti zdravil za napredno zdravljenje se lahko uporablja pristop, ki temelji na analizi tveganja, da se določijo kakovost ter neklinični in klinični podatki, ki jih je treba v skladu z znanstvenimi smernicami o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil iz točke 4 poglavja „Uvod in splošna načela“ vključiti v vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Analiza tveganja lahko zajame razvoj v celoti. Dejavniki tveganja, ki se lahko upoštevajo, vključujejo: izvor celic (avtologne, alogenske, ksenogenske), sposobnost za razmnoževanje in/ali razlikovanje ter sprožitev imunskega odziva, stopnjo manipulacije celic, kombinacijo celic in bioaktivnih molekul ali strukturnih materialov, lastnost zdravil za gensko zdravljenje, obseg sposobnosti uporabljenih virusov in mikroorganizmov za razmnoževanje *in vivo*, stopnjo vključevanja verig nukleinskih kislin ali genov v genom, dolgotrajno funkcionalnost, tveganje za rakotvornost in način dajanja ali uporabe.

V analizi tveganja se lahko upoštevajo tudi ustrezni dostopni neklinični in klinični podatki ali izkušnje z drugimi sorodnimi zdravili za napredno zdravljenje.

Vsako odstopanje od zahtev iz te priloge se znanstveno utemelji v modulu 2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Kadar se uporabi navedena analiza tveganja, se prav tako vključi in opiše v modulu 2. V tem primeru se obravnavajo uporabljena metodologija, ugotovljena tveganja in posledice pristopa, ki temelji na oceni tveganja, za razvoj in ovrednotenje programa ter opišejo vsa odstopanja od zahtev iz te priloge zaradi analize tveganja.

2. OPREDELITVE

V tej prilogi se poleg opredelitev iz Uredbe (ES) št. 1394/2007 uporabljajo tudi opredelitve iz oddelkov 2.1 in 2.2.

2.1. **Zdravilo za gensko zdravljenje**

Zdravilo za gensko zdravljenje pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

(a) vsebuje zdravilno učinkovino, ki vsebuje ali je sestavljena iz rekombinantne nukleinske kisline, ki se uporablja pri ljudeh ali daje ljudem za urejanje, popravljanje, nadomestitev, dodajanje ali odstranitev genskega zaporedja;

(b) njegov zdravilen, preprečevalen ali diagnostičen učinek zadeva neposredno zaporedje rekombinantne nukleinske kisline, ki ga vsebuje, ali proizvod izražanja genov tega zaporedja.

Zdravila za gensko zdravljenje ne vključujejo cepiv proti nalezljivim boleznim.

2.2. **Zdravilo za somatsko celično zdravljenje**

Zdravilo za somatsko celično zdravljenje pomeni biološko zdravilo z naslednjimi lastnostmi:

(a) vsebuje ali je sestavljeno iz celic ali tkiv, ki so bila podvržena bistveni manipulaciji, s čimer so se spremenile njihove biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno klinično uporabo, ali iz celic ali tkiv, ki niso predvidena za uporabo za enake bistvene funkcije v prejemniku in darovalcu;

(b) ima lastnosti za ljudi ali se uporablja pri ljudeh ali se daje ljudem za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem celic ali tkiv.

Za namene točke (a) se kot bistvene manipulacije ne štejejo zlasti manipulacije iz Priloge I k Uredbi (ES) št. 1394/2007.

3. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 3

3.1. **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

Predloži se opis sistema sledljivosti, ki ga namerava vzpostaviti in vzdrževati imetnik dovoljenja za promet z zdravili, da se prek virov, izdelave, pakiranja, shranjevanja, transporta in dostave bolnišnici, instituciji ali zasebni praksi, v kateri se izdelek uporablja, zagotovi sledljivost posameznega izdelka ter vhodnih snovi in surovin, vključno z vsemi snovmi, ki prihajajo v stik s celicami ali tkivi, ki jih lahko vsebuje.

Sistem sledljivosti mora dopolnjevati in biti v skladu z zahtevami iz Direktive 2004/23/ES Evropskega parlamenta in Sveta([16]) v zvezi s človeškimi celicami in tkivi, razen krvnih celic, ter zahtevami iz Direktive 2002/98/ES v zvezi s krvnimi celicami človeškega izvora.

3.2. **Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje**

3.2.1. *Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi*

3.2.1.1. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje rekombinantna zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

Končno zdravilo vsebuje zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse, ki so pripravljeni v končnem stičnem vsebniku za predvideno medicinsko uporabo. Končno zdravilo se lahko kombinira z medicinskim pripomočkom ali aktivnim medicinskim pripomočkom za vsaditev.

Zdravilna učinkovina vsebuje zaporedja nukleinskih kislin ali gensko spremenjene mikroorganizme ali viruse.

3.2.1.2. Zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje gensko spremenjene celice

Končno zdravilo vsebuje gensko spremenjene celice, ki so pripravljene v končnem stičnem vsebniku za predvideno medicinsko uporabo. Končno zdravilo se lahko kombinira z medicinskim pripomočkom ali aktivnim medicinskim pripomočkom za vsaditev.

[16] UL L 102, 7.4.2004, str. 48.

Zdravilna učinkovina je sestavljena iz celic, ki jih gensko spremeni eden od izdelkov, opisanih v oddelku 3.2.1.1.

3.2.1.3. Če izdelki vsebujejo viruse ali virusne vektorje, so vhodne snovi sestavine, iz katerih se pridobi virusni vektor, tj. glavni sev virusnega vektorja ali plazmidi, ki se uporabljajo za transfekcijo pakirnih celic, in glavna celična banka celične linije za pakiranje.

3.2.1.4. Če vsebujejo izdelki plazmide, nevirusne vektorje in gensko spremenjene mikroorganizme, ki niso virusi ali virusni vektorji, so vhodne snovi sestavine, ki se uporabljajo za pridobitev celice proizvajalke, tj. plazmid, bakterije gostiteljice in glavna celična banka rekombinantnih mikrobnih celic.

3.2.1.5. Če so celice gensko spremenjene, so vhodne snovi sestavine, ki se uporabljajo pri pridobivanju gensko spremenjenih celic, tj. vhodne snovi za pridobivanje vektorjev, vektorskih in človeških ali živalskih celic. Načela dobre proizvodne prakse se uporabljajo od sistema banke, ki se uporablja pri pridobivanju vektorja.

3.2.2. *Posebne zahteve*

Poleg zahtev iz oddelkov 3.2.1 in 3.2.2 dela I te priloge se uporabljajo tudi naslednje zahteve:

(a) Predložijo se informacije o vseh vhodnih snoveh, ki se uporabljajo pri izdelavi zdravilnih učinkovin, vključno z izdelki, ki so potrebni za gensko spremembo človeških ali živalskih celic ter, kadar je ustrezno, za nadaljnje gojenje in shranjevanje gensko spremenjenih celic, pri čemer se upošteva, da se prečiščevanje morda ni izvedlo.

(b) Za izdelke, ki vsebujejo mikroorganizem ali virus, se navedejo podatki o genski spremembi, analizi zaporedja, slabljenju virulence, tropizmu za posebne vrste celic in tkiv, odvisnosti celičnega ciklusa od mikroorganizma ali virusa, patogenosti in lastnostih starševskega seva.

(c) V ustreznih delih vloge se opišejo nečistote, povezane s postopkom in izdelkom, ter zlasti virusni kontaminanti, sposobni za razmnoževanje, če vektor ni sposoben za razmnoževanje.

(d) Pri plazmidih se med celotnim rokom uporabnosti izdelka določa količina različnih oblik plazmidov.

(e) Pri gensko spremenjenih celicah se preskušajo lastnosti celic pred gensko spremembo in po njej ter pred postopkom zamrzovanja/hranjenja in po vsakem nadaljnjem takem postopku.

Poleg posebnih zahtev za zdravila za gensko zdravljenje se za gensko spremenjene celice uporabljajo zahteve v zvezi s kakovostjo zdravil za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva (glej oddelek 3.3).

3.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva

3.3.1. *Uvod: končni izdelek, zdravilna učinkovina in vhodne snovi*

Končno zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino, ki je pripravljena v končnem stičnem vsebniku za predvideno zdravstveno uporabo in končni kombinaciji za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje.

Zdravilna učinkovina je sestavljena iz gojenih celic in/ali tkiv.

Dodatne snovi (npr. ogrodja, matrice, pripomočki, biomateriali, biomolekule in/ali druge sestavine), ki se kombinirajo z manipuliranimi celicami, katerih sestavni del so, se obravnavajo kot vhodne snovi, čeprav njihov izvor ni biološki.

Materiali, ki se uporabljajo med izdelavo zdravilnih učinkovin (npr. mediji za gojenje, rastni faktorji) in za katere ni predvideno, da so del zdravilne učinkovine, se obravnavajo kot surovine.

3.3.2. *Posebne zahteve*

Poleg zahtev iz oddelkov 3.2.1 in 3.2.2 dela I te priloge se uporabljajo tudi naslednje zahteve:

3.3.2.1. Vhodne snovi

(a) V skladu z Direktivo 2004/23/ES se pripravi in predloži povzetek informacij o darovanju, preskrbi in preskušanju človeškega tkiva in celic, ki se uporabljajo kot vhodne novi. Če se kot vhodne snovi uporabljajo nezdrave celice ali tkiva (npr. rakasto tkivo), se njihova uporaba utemelji.

(b) Če se združujejo populacije alogenskih celic, se navedejo strategije združevanja in ukrepi za zagotovitev sledljivosti.

(c) Morebitna variabilnost, vnesena prek človeških ali živalskih tkiv in celic, se obravnava kot del validacije postopka izdelave, opisa lastnosti zdravilne učinkovine in končnega izdelka, razvoja preskusov določanja vsebnosti, določanja specifikacij in stabilnosti.

(d) Za izdelke, ki temeljijo na ksenogenskih celicah, se predložijo informacije o izvoru živali (kot so geografsko poreklo, reja živali, starost), posebnih merilih sprejemljivosti, ukrepih za preprečevanje in spremljanje okužb pri viru/živalih donatorkah, ter preskušanju živali na povzročitelje okužb, vključno z vertikalno prenosljivimi mikoorganizmi in virusi, ter dokazilo o primernosti objektov za živali.

(e) Za izdelke, ki temeljijo na celicah in se pridobijo iz gensko spremenjenih živali, se navedejo posebne lastnosti celic, povezane z gensko spremembo. Predloži se podroben opis metode nastanka transgene živali in opis njenih lastnosti.

(f) Za gensko spremembo celic se uporabljajo tehnične zahteve iz oddelka 3.2.

(g) Navede in utemelji se režim preskušanja vseh dodatnih snovi (ogrodij, matric, pripomočkov, biomaterialov, biomolekul ali drugih sestavin), ki se kombinirajo z inženirsko obravnavanimi celicami, katerih sestavni del so.

(h) Za ogrodja, matrice in pripomočke, ki so zajeti v opredelitvi medicinskega pripomočka ali aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, se predložijo informacije, ki se v skladu z oddelkom 3.4 zahtevajo za oceno kombiniranih zdravil za napredno zdravljenje.

3.3.2.2. Postopek izdelave

(a) Postopek izdelave se validira, da se zagotovijo konsistentnost serij in postopka, funkcijska neokrnjenost celic od izdelave in transporta do aplikacije ali dajanja ter ustrezna stopnja diferenciacije.

(b) Če so celice gojene neposredno v matrici, ogrodju ali pripomočku ali na njih, se predložijo informacije o validaciji postopka gojenja celic v zvezi z rastjo celic, funkcijo in neokrnjenostjo kombinacije.

3.3.2.3. Opis lastnosti in strategija nadzora

(a) Predložijo se ustrezne informacije v zvezi z opisom lastnosti celične populacije ali mešanice celic v smislu identitete, čistote (npr. naključnih mikrobnih agensov in celičnih kontaminantov), sposobnosti preživetja, učinkovitosti, kariologije, rakotvornosti in primernosti za predvideno medicinsko uporabo. Dokaže se genska stabilnost celic.

(b) Predložijo se kvalitativne informacije in, če je mogoče, kvantitativne informacije o nečistotah, povezanih z izdelkom in postopkom, ter vseh materialih, ki so med izdelavo sposobni vnesti razpadne produkte. Utemelji se obseg določanja nečistot.

(c) Če na zdravilni učinkovini ali končnem izdelku ni mogoče opraviti nekaterih preskusov za sproščanje, ampak je to mogoče le na ključnih intermediatih in/ali kot preskus med izdelavo, se to utemelji.

(d) Kadar so biološko aktivne molekule (kot so rastni faktorji, citokini) prisotne kot sestavine izdelka na podlagi celic, se opredelijo njihov vpliv in medsebojno delovanje z drugimi sestavinami zdravilne učinkovine.

(e) Kadar je tridimenzionalna struktura del predvidene funkcije, so stopnja diferenciacije, strukturna in funkcijska organizacija celic ter, kadar je primerno, pripravljena zunajcelična matrica del opisa lastnosti teh izdelkov na podlagi celic. Kadar je potrebno, neklinične raziskave dopolnijo fizikalno-kemijski opis lastnosti.

3.3.2.4. Pomožne snovi

Za pomožne snovi, uporabljene v zdravilih na podlagi celic ali tkiva (npr. sestavine transportnega gojišča), se uporabljajo zahteve za nove pomožne snovi iz dela I te priloge, razen če obstajajo podatki o medsebojnem delovanju celic ali tkiv in pomožnih snovi.

3.3.2.5. Razvojne študije

Opis razvojnega programa obravnava izbiro materialov in postopkov. Obravnava se zlasti neokrnjenost celične populacije, kakršna je v končni sestavi.

3.3.2.6. Referenčni materiali

Dokumentirajo in opredelijo se referenčni standardi, pomembni in značilni za zdravilne učinkovine in/ali končni izdelek.

3.4. Posebne zahteve za zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke

3.4.1. *Zdravila za napredno zdravljenje, ki vključujejo pripomočke, kot so opredeljeni v členu 7 Uredbe (ES) št. 1394/2007*

Predloži se opis fizikalnih lastnosti in učinkovitosti izdelka ter metod načrtovanja izdelka.

Opišeta se medsebojno delovanje in združljivost genov, celic in/ali tkiv ter strukturnih sestavin.

3.4.2. *Kombinirana zdravila za napredno zdravljenje, kot so opredeljena v členu 2(1)(d) Uredbe (ES) št. 1394/2007*

Za celični ali tkivni del kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje se uporabljajo posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva iz oddelka 3.3, v primeru gensko spremenjenih celic pa se uporabljajo posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje iz oddelka 3.2.

Medicinski pripomoček ali aktivni medicinski pripomoček za vsaditev je lahko sestavni del zdravilne učinkovine. Kadar je medicinski pripomoček ali aktivni medicinski pripomoček za vsaditev med izdelavo, aplikacijo ali dajanjem končnega izdelka kombiniran s celicami, se te štejejo kot sestavni del končnega izdelka.

Predložijo se informacije o medicinskem pripomočku ali aktivnem medicinskem pripomočku za vsaditev (ki je sestavni del zdravilne učinkovine ali končnega izdelka), pomembne za oceno kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje. Te informacije vključujejo:

(a) informacije o izbiri in predvideni funkciji medicinskega pripomočka ali medicinskega pripomočka za vsaditev ter dokaz združljivosti pripomočka z drugimi sestavinami izdelka;

(b) dokazilo o skladnosti dela medicinskega pripomočka z bistvenimi zahtevami iz Priloge I k Direktivi Sveta 93/42/EGS([17]) ali dokazilo o skladnosti dela aktivnega pripomočka z bistvenimi zahtevami iz Priloge 1 k Direktivi Sveta 90/385/EGS([18]);

(c) kadar je primerno, dokazilo o skladnosti medicinskega pripomočka ali medicinskega pripomočka za vsaditev z zahtevami glede BSE/TSE iz Direktive Komisije 2003/32/ES([19]);

(d) kadar so dostopni, rezultate vseh ocen dela medicinskega pripomočka ali dela aktivnega medicinskega pripomočka za vsaditev, ki jih je v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS izvedel priglašeni organ.

Priglašeni organ, ki je izvedel oceno iz točke (d) tega oddelka, zagotovi na zahtevo organa, ki je pristojen za oceno vloge, vse informacije v zvezi z rezultati ocene v skladu z Direktivo 93/42/EGS ali Direktivo 90/385/EGS. To so lahko informacije in dokumenti iz zadevnih vlog v zvezi z oceno skladnosti, kadar je to potrebno za vrednotenje kombiniranega zdravila za napredno zdravljenje kot celoto.

[17] UL L 169, 12.7.1993, str. 1.
[18] UL L 189, 20.7.1990, str. 17.
[19] UL L 105, 26.4.2003, str. 18.

4. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 4

4.1. **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

Zahteve iz dela I, modula 4, te priloge o farmakološkem in toksikološkem preskušanju zdravil niso vedno primerne zaradi edinstvenih ter raznolikih strukturnih in bioloških lastnosti zdravil za napredno zdravljenje. Tehnične zahteve v oddelkih 4.1, 4.2 in 4.3 pojasnjujejo, kako se zahteve iz dela I te priloge uporabljajo za zdravila za napredno zdravljenje. Kadar je bilo ustrezno, so bile ob upoštevanju posebnosti zdravil za napredno zdravljenje določene dodatne zahteve.

Utemeljitev nekliničnega razvoja ter meril za izbor ustreznih vrst in modelov (*in vitro* ter *in vivo*) se obravnava in obrazloži v nekliničnem pregledu. Izbrani živalski modeli lahko vključujejo imunsko ogrožene živali, živali z izbitim genom, živali s človeškimi lastnostmi in transgene živali. Upošteva se uporaba homolognih modelov (npr. mišje celice, analizirane v miših) ali modelov, ki posnemajo bolezni, zlasti za študije imunogenosti in imunotoksičnosti.

Poleg zahtev iz dela I se navedejo varnost, primernost in biološka združljivost vseh strukturnih sestavin (kot so matrice, ogrodja in pripomočki) ter vse dodatne snovi (kot so celični izdelki, biomolekule, biomateriali in kemične snovi), ki so prisotne v končnem izdelku. Upoštevajo se njihove fizikalne, mehanske, kemične in biološke lastnosti.

4.2. **Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje**

Za določitev obsega in vrste nekliničnih študij, potrebnih za določitev ustrezne ravni nekliničnih podatkov o varnosti, se upoštevata oblika in vrsta zdravila za gensko zdravljenje.

4.2.1. *Farmakologija*

(a) Študije učinkov *in vitro* ter *in vivo* v zvezi s predlagano terapevtsko uporabo (tj. farmakodinamične študije za „potrditev koncepta“) se predložijo z uporabo modelov in ustreznih živalskih vrst, ki so načrtovani za dokaz, da zaporedje nukleinskih kislin doseže predvideni cilj (ciljni organ ali celice) in opravlja predvideno funkcijo (raven izražanja in funkcionalno delovanje). V kliničnih študijah se navedeta trajanje funkcije zaporedja nukleinskih kislin in predlagan režim odmerjanja.

(b) Selektivnost cilja: kadar je predvideno, da ima zdravilo za gensko zdravljenje selektivno funkcionalnost ali funkcionalnost, omejeno s ciljem, se predložijo študije, ki potrjujejo posebnost in trajanje funkcionalnosti ter delovanja v ciljnih celicah in tkivih.

4.2.2. *Farmakokinetika*

(a) Študije o biološki porazdelitvi vključujejo raziskave o obstojnosti, očistku in mobilizaciji. Študije o biološki porazdelitvi poleg tega obravnavajo tudi tveganje za prenos na zarodno linijo.

(b) Glede na vrsto zadevnega izdelka se v oceni tveganja za okolje navedejo raziskave vnosa in tveganja za prenos tretjim stranem, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev.

4.2.3. *Toksikologija*

(a) Oceni se toksičnost končnega zdravila za gensko zdravljenje. Poleg tega se glede na vrsto izdelka upošteva posamezno preskušanje zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, pri čemer se ovrednoti *in vivo* učinek izdelkov, povezanih z izraženim zaporedjem nukleinskih kislin, ki niso predvideni za fiziološko funkcijo.

(b) Študije o toksičnosti enkratnega odmerka se lahko združijo s študijami o farmakologiji varnosti in farmakokinetiki, npr. za raziskovanje obstojnosti.

(c) Študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov se predložijo, kadar se predvideva večkratno odmerjanje za človeka. Način in načrt uporabe jasno izražata načrtovano klinično odmerjanje. Kadar je lahko posledica enkratnega odmerjanja podaljšana funkcionalnost zaporedja nukleinskih kislin pri ljudeh, se upoštevajo študije o toksičnosti ponavljajočih odmerkov. Študije lahko trajajo dlje od običajnih študij o toksičnosti, kar je odvisno od obstojnosti zdravil za gensko zdravljenje in pričakovanih morebitnih tveganj. Navede se utemeljitev trajanja.

(d) Prouči se genotoksičnost. Vendar se običajne študije o genotoksičnosti izvedejo le, kadar so potrebne za preskušanje posebne nečistote ali sestavine prenosnega sistema.

(e) Prouči se rakotvornost. Običajne študije o rakotvornosti v življenjskem obdobju glodavcev niso potrebne. Vendar se glede na vrsto izdelka na primernih modelih *in vivo*/*in vitro* ovrednotijo možnosti za nastanek tumorjev.

(f) Reproduktivna in razvojna toksičnost: predložijo se študije o učinkih na plodnost in splošno reproduktivno funkcijo. Glede na vrsto zadevnega izdelka se predložijo študije o toksičnosti za zarodek in plod ter obporodni toksičnosti ter študije o prenosu zarodne linije, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev.

(g) *Dodatne študije o toksičnosti*

— Študije o združevanju: študije o združevanju se predložijo za vsa zdravila za gensko zdravljenje, razen če je pomanjkanje teh študij znanstveno utemeljeno, npr. ker zaporedje nukleinskih kislin ne bo vstopilo v celično jedro. Za zdravila za gensko zdravljenje, za katere se ne predvideva sposobnost združevanja, se izvedejo študije o združevanju, če kažejo podatki o biološki porazdelitvi tveganje za prenos zarodne linije.

— Imunogenost in imunotoksičnost: proučijo se morebitni imunogenski in imunotoksični učinki.

4.3. **Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva**

4.3.1. *Farmakologija*

(a) Primarne farmakološke študije so zadostne, da dokažejo potrditev koncepta. Prouči se medsebojno delovanje izdelkov na podlagi celic, ki jih obdaja tkivo.

(b) Določita se količina izdelka, ki je potrebna za doseganje želenega učinka/učinkovitega odmerka, in pogostost odmerjanja, kar je odvisno od vrste izdelka.

(c) Sekundarne farmakološke študije se upoštevajo pri ovrednotenju morebitnih fizioloških učinkov, ki niso povezani z želenim zdravilnim učinkom zdravil za somatsko celično zdravljenje v obliki izdelkov tkivnega inženirstva ali dodatnih snovi, ker so lahko biološko zdravilne molekule poleg želenih beljakovin skrite ali ker lahko imajo želene beljakovine neželena ciljna območja.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) Običajne študije o farmakokinetiki za raziskovanje absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja niso potrebne. Vendar se glede na vrsto zadevnega izdelka raziščejo parametri, kot so sposobnost preživetja, dolgoživost, porazdelitev, rast, diferenciacija in migracija, razen če vloga vsebuje temeljito utemeljitev, da to ni potrebno.

(b) Za zdravila za somatsko celično zdravljenje in izdelke tkivnega inženirstva, ki proizvajajo sistemsko zdravilne biomolekule, se proučijo porazdelitev, trajanje in količina izraženih molekul.

4.3.3. *Toksikologija*

(a) Oceni se toksičnost končnega izdelka. Upošteva se posamezno preskušanje zdravilnih učinkovin, dodatnih snovi in vseh nečistot, povezanih s postopkom.

(b) Opazovanja lahko trajajo dlje kot pri običajnih študijah o toksičnosti, pri čemer se upošteva pričakovana življenjska doba zdravila skupaj s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi lastnostmi. Navede se utemeljitev trajanja.

(c) Običajne študije o rakotvornosti in genotoksičnosti niso potrebne, razen v zvezi z rakotvornim potencialom izdelka.

(d) Proučijo se imunogenski in imunotoksični učinki.

(e) Če vsebujejo izdelki na podlagi celic živalske celice, se obravnavajo s tem povezani posamezni pomisleki glede varnosti, kot je prenos ksenogenskih patogenov na ljudi.

5. POSEBNE ZAHTEVE V ZVEZI Z MODULOM 5

5.1. **Posebne zahteve za vsa zdravila za napredno zdravljenje**

5.1.1. Posebne zahteve v tem oddelku dela IV so dodatne zahteve poleg zahtev iz modula 5 v delu I te priloge.

5.1.2. Kadar je zaradi klinične uporabe zdravil za napredno zdravljenje potrebno posebno hkratno zdravljenje in kadar vključuje taka uporaba kirurške postopke, se razišče in opiše postopek zdravljenja kot celota. Predložijo se informacije o standardizaciji in optimizaciji teh postopkov med kliničnim razvojem.

Kadar lahko medicinski pripomočki, ki se uporabljajo med kirurškim postopkom za aplikacijo, vsaditev ali dajanje zdravila za napredno zdravljenje, vplivajo na učinkovitost ali varnost izdelka za napredno zdravljenje, se predložijo informacije o teh pripomočkih.

Določi se posebno strokovno znanje, ki se zahteva za aplikacijo, vsaditev, dajanje ali spremljevalne dejavnosti. Po potrebi se predloži načrt usposabljanja zdravstvenih delavcev za postopke uporabe, aplikacije, vsaditve ali dajanja teh izdelkov.

5.1.3. Ker se lahko postopek izdelave zdravil za napredno zdravljenje zaradi njihovih lastnosti med kliničnim razvojem spremeni, se lahko zahtevajo dodatne študije za dokaz primerljivosti.

5.1.4. Med kliničnim razvojem se obravnavajo tveganja, ki so povezana z morebitnimi povzročitelji okužb ali uporabo materiala, pridobljenega iz živalskih virov, in ukrepi za zmanjšanje takšnega tveganja.

5.1.5. Izbira odmerka in časovni razpored uporabe se opredelita s študijami za ugotavljanje odmerkov.

5.1.6. Učinkovitost predlaganih indikacij se podpre z ustreznimi rezultati kliničnih študij, ki uporabljajo klinično smiselne končne točke za predvideno uporabo. V nekaterih kliničnih pogojih je lahko potrebno dokazilo o dolgoročni učinkovitosti. Zagotovi se strategija za ovrednotenje dolgoročne učinkovitosti.

5.1.7. Strategija za dolgoročno spremljanje varnosti in učinkovitosti se vključi v načrt za obvladovanje tveganja.

5.1.8. Za kombinirana zdravila za napredno zdravljenje se načrtujejo in izvedejo študije s kombiniranim izdelkom kot celoto.

5.2. Posebne zahteve za zdravila za gensko zdravljenje

5.2.1. *Študije o farmakokinetiki pri ljudeh*

Študije o farmakokinetiki pri ljudeh vključujejo naslednje vidike:

(a) študije za obravnavanje izločanja zdravil za gensko zdravljenje;

(b) študije o biološki porazdelitvi;

(c) študije o farmakokinetiki zdravila in delih izražanja genov (npr. izražene beljakovine ali genomski podpisi).

5.2.2. *Študije o farmakodinamiki pri ljudeh*

Študije o farmakodinamiki pri ljudeh obravnavajo izražanje in funkcijo zaporedja nukleinskih kislin po dajanju zdravil za gensko zdravljenje.

5.2.3. *Študije o varnosti*

Študije o varnosti obravnavajo:

(a) nastanek vektorja, sposobnega za razmnoževanje;

(b) nastanek novih sevov;

(c) preureditev sedanjih genomskih zaporedij;

(d) neoplastično širjenje zaradi insercijske mutagenosti.

5.3. Posebne zahteve za zdravila za somatsko celično zdravljenje

5.3.1. *Zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul*

Za zdravila za somatsko celično zdravljenje, pri katerih temelji način delovanja na proizvodnji določenih aktivnih biomolekul, se obravnavajo farmakokinetične lastnosti (zlasti porazdelitev, trajanje in količina izražanja) teh molekul, če je to izvedljivo.

5.3.2. *Biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravil za somatsko celično zdravljenje*

Med kliničnim razvojem se obravnavajo biološka porazdelitev, obstojnost in dolgoročna vsaditev sestavin zdravila za somatsko celično zdravljenje.

5.3.3. *Študije o varnosti*

Študije o varnosti obravnavajo:

(a) porazdelitev in vsaditev po dajanju zdravila;

(b) ektopično vsaditev;

(c) onkogeno preoblikovanje in zanesljivost celičnih/tkivnih rodov.

5.4. Posebne zahteve za izdelke tkivnega inženirstva

5.4.1. *Študije o farmakokinetiki*

Kadar običajne študije o farmakokinetiki niso pomembne za izdelke tkivnega inženirstva, se med kliničnim razvojem obravnavajo biološka porazdelitev, obstojnost in razgradnja sestavin izdelkov tkivnega inženirstva.

5.4.2. *Študije o farmakodinamiki*

Študije o farmakodinamiki obravnavajo posebne lastnosti izdelkov tkivnega inženirstva, katerim so te študije tudi prilagojene. Predložita se dokazilo o „potrditvi koncepta“ in kinetičnost izdelka, da se doseže predvidena obnovitev, popravljanje ali nadomestitev. Upoštevajo se ustrezni farmakodinamični označevalci, povezani s predvidenimi funkcijami in strukturo.

5.4.3. *Študije o varnosti*

Uporablja se oddelek 5.3.3.

PRILOGA III

POGOJI ZA KVALIFIKACIJO USPOSOBLJENE OSEBE

1. Usposobljena oseba ima univerzitetno diplomo iz ene ali več od naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

2. Usposobljena oseba ima vsaj dve leti praktičnih izkušenj s polnim delovnim časom v enem ali več podjetjih, ki so pooblaščeni proizvajalci, in zadostno znanje o proizvodnji, preskušanju, dobavnih verigah, dobri proizvodni praksi in sistemih farmacevtske kakovosti ter regulativnih postopkih in vsebini dokumentacije za zagotavljanje kakovosti zdravil.

3. Usposobljena oseba ima diplomo, spričevalo ali drugo dokazilo o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega, ki obsega najmanj štiri leta teoretičnega in praktičnega študija v eni od naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

   Univerzitetni študij lahko traja najmanj tri leta in pol, kadar študiju sledi obdobje teoretičnega in praktičnega usposabljanja, ki traja najmanj eno leto in vključuje najmanj šestmesečno usposabljanje v javni lekarni in se zaključi z izpitom na univerzitetni ravni.

   Kadar v državi članici obstajata hkrati dva univerzitetna programa ali dva izobraževalna programa, ki ju država priznava kot enakovredna, in kadar eden od programov traja štiri leta in drugi tri leta in če se triletni program zaključi z diplomo, spričevalom ali drugim dokazilom o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljuje ob zaključku univerzitetnega študija ali priznanega enakovrednega programa, se šteje, da kandidat izpolnjuje pogoje trajanja izobraževanja, navedenega v drugem pododstavku, če država članica priznava diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, ki se podeljujejo ob zaključku obeh programov študija, kot enakovredne.

   Program mora obsegati teoretični in praktični del študija, ki temelji na najmanj naslednjih osnovnih predmetih:

(a) eksperimentalna fizika,

(b) splošna in anorganska kemija,

(c) organska kemija,

(d) analizna kemija,

(e) farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil,

(f) splošna in uporabna biokemija (medicinska),

(g) fiziologija,

(h) mikrobiologija,

(i) farmakologija,

(j) farmacevtska tehnologija,

(k) toksikologija,

(l) farmakognozija (študij sestave in učinkov naravnih učinkovin rastlinskega in živalskega izvora).

Študij teh predmetov mora biti uravnotežen tako, da zadevni osebi omogoča izpolnjevanje pogojev, navedenih v členu 153.

Če diplome, spričevala ali druga dokazila o formalnih kvalifikacijah, navedeni v prvem pododstavku, ne izpolnjujejo meril, ki jih določa ta odstavek, pristojni organ države članice zagotovi, da zadevna oseba predloži dokaz o ustreznem znanju iz navedenih predmetov.

4. Usposobljena oseba v najmanj dveh letih pridobi praktične izkušnje v enem ali več podjetjih ali nepridobitnih subjektih, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo zdravil, iz dejavnosti kvalitativne analize zdravil, kvantitativne analize učinkovin ter preskušanja in preverjanja za potrebe zagotavljanja kakovosti zdravil.

5. Oseba, ki opravlja dejavnosti osebe iz člena 152, je od dneva uporabe Druge Direktive Sveta 75/319/EGS[20] v državi članici, ne glede na določbe te priloge, primerna za nadaljevanje opravljanja navedenih dejavnosti v Uniji.

6. Imetnik diplome, spričevala ali drugega dokazila o formalnih kvalifikacijah, podeljenega ob zaključku univerzitetnega študija – ali programa, ki ga zadevna država članica priznava kot enakovrednega – v znanstveni stroki, ki mu omogoča, da opravlja dejavnosti osebe iz člena 48 v skladu z zakonodajo navedene države članice se lahko, če je pričel s programom pred 21. majem 1975, šteje kot usposobljen za izvajanje nalog iz člena 152 v navedeni državi članici, pod pogojem, da je pred 21. majem 1985 po uradnem obvestilu o tej direktivi v enem ali več podjetjih ali nepridobitnih subjektih, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo, vsaj dve leti opravljal naslednje dejavnosti: nadzor proizvodnje ali kvalitativna in kvantitativna analiza učinkovin in potrebno preskušanje in preverjanje pod neposrednim nadzorom osebe iz člena 152 za zagotavljanje kakovosti zdravil.

[20] Druga Direktiva Sveta 75/319/EGS z dne 20. maja 1975 o približevanju zakonov in drugih predpisov, ki se nanašajo na lastniška zdravila (UL L 147, 9.6.1975, str. 13). Direktiva ne velja več.

PRILOGA IV

PODATKI, KI SE OBVEZNO NAVEDEJO

Na zunanji ovojnini ali, kadar zunanje ovojnine ni, na stični ovojnini zdravil se navedejo naslednji podatki:

(a) ime zdravila, vključno v Braillovi pisavi, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika in, če je ustrezno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim. Če zdravilo vsebuje največ tri učinkovine, je treba dodati mednarodno nelastniško ime (INN) ali, če to ne obstaja, splošno ime;

(b) kvalitativna in kvantitativna navedba učinkovin, izražena na enoto odmerka ali glede na način aplikacije za dano prostornino ali maso, z uporabo splošnih imen;

(c) farmacevtska oblika in vsebina, izražena v enotah mase, prostornine ali v številu odmerkov zdravila;

(d) seznam pomožnih snovi, za katere je znano, da imajo priznano delovanje ali učinek in so vključene v podrobne smernice, objavljene v skladu s členom 68;

(e) metoda aplikacije, in če je potrebno, pot aplikacije. Zagotoviti je treba prostor, kamor se vpiše predpisani odmerek;

(f) posebno opozorilo, da je zdravilo treba shranjevati nedosegljivo otrokom;

(g) posebno opozorilo, če je glede na zdravilo to potrebno;

(h) jasno izražen datum izteka roka uporabnosti (mesec/leto);

(i) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;

(j) posebni varnostni ukrepi za odlaganje neuporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, če je to primerno, kot tudi napotitev na vsak ustrezen uveljavljen sistem zbiranja teh snovi;

(k) ime in naslov imetnika dovoljenja za promet in, če je to primerno, ime zastopnika, ki ga za zastopanje imenuje imetnik dovoljenja za promet;

(l) številka dovoljenja za promet z zdravilom;

(m) proizvajalčeva številka serije;

(n) če gre za zdravila, ki se izdajajo brez recepta, navodila za uporabo zdravil;

(o) za zdravila, ki niso radiofarmacevtski izdelki iz člena 67(1), zaščitni elementi, ki veletrgovcem in osebam z dovoljenjem ali pravico do izdajanja zdravil javnosti omogočajo, da:

(i) preverijo avtentičnost zdravila in

(ii) identificirajo posamezna pakiranja

• ter tudi napravo, ki omogoča preverjanje, ali je bila zunanja ovojnina nedovoljeno spremenjena.

PRILOGA V

VSEBINA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebuje naslednje podatke v spodaj navedenem zaporedju:

(1) ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika;

(2) kvalitativna in kvantitativna sestava učinkovin in pomožnih snovi, kar je bistvenega pomena za ustrezno aplikacijo zdravila. Uporablja se običajno splošno ime ali kemijsko ime;

(3) farmacevtska oblika;

(4) klinični podatki:

- (a) terapevtske indikacije,
- (b) doziranje in metoda aplikacije za odrasle in, kadar je to potrebno, za otroke,
- (c) kontraindikacije,
- (d) posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi in če gre za imunološka zdravila, vsi posebni previdnostni ukrepi, ki jih morajo osebe, ki imajo opraviti s takimi zdravili in jih aplicirajo pacientom, upoštevati skupaj z vsemi previdnostnimi ukrepi, ki jih mora upoštevati pacient,
- (e) interakcije z drugimi zdravili in druge oblike interakcij;
- (f) uporaba med nosečnostjo in dojenjem;
- (g) vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev;
- (h) neželeni učinki;
- (i) preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, antidoti);

(5) farmakološke lastnosti:

- (a) farmakodinamične lastnosti,
- (b) farmakokinetične lastnosti,
- (c) neklinični podatki o varnosti;

(6) farmacevtski podatki:

- (a) seznam pomožnih snovi,
- (b) glavne neskladnosti,
- (c) rok uporabnosti, če je potrebno po rekonstituciji zdravila ali po prvem odpiranju stične ovojnine,
- (d) posebna navodila za shranjevanje,
- (e) narava in vsebina vsebnika,
- (f) posebni previdnostni ukrepi pri odlaganju uporabljenih zdravil ali odpadkov, ki iz njih nastanejo, če je to primerno. V primeru antimikrobičnih zdravil poleg previdnostnih ukrepov opozorilo, da neustrezno odlaganje zdravila prispeva k antimikrobični odpornosti;

(7) imetnik dovoljenja za promet;

(8) številke dovoljenja za promet;

(9) datum prvega dovoljenja za promet ali podaljšanja dovoljenja za promet;

(10) datum revizije besedila;

(11) za radiofarmacevtske izdelke podrobni podatki o interni radiacijski dozimetriji;

(12) za radiofarmacevtske izdelke dodatna podrobna navodila za sprotno pripravo in kontrolo kakovosti takega pripravka in, kadar je to primerno, najdaljši čas shranjevanja, v katerem vmesni pripravek, kot je eluat ali na mestu pripravljen radiofarmacevtski izdelek, ustreza specifikacijam.

Pri dovoljenjih za promet iz členov 9 do 12 in nadaljnjih spremembah ni treba vključiti tistih delov povzetka glavnih značilnosti referenčnega zdravila, ki se nanašajo na indikacije ali oblike odmerka, za katere je v času, ko je bil generik ali podobno biološko zdravilo dano v promet, še vedno veljalo patentno pravo.

PRILOGA VI

VSEBINA NAVODILA ZA UPORABO

Navodilo za uporabo vsebuje naslednje podatke v spodaj navedenem zaporedju:

(1) za identifikacijo zdravila:

(a) ime zdravila, ki mu sledi jakost in farmacevtska oblika in, če je ustrezno, navedba, ali je zdravilo namenjeno dojenčkom, otrokom ali odraslim. Splošno ime se navede, če zdravilo vsebuje le eno učinkovino in če je ime izmišljeno;

(b) farmakoterapevtska skupina ali način delovanja v pacientu lahko razumljivem jeziku;

(2) terapevtske indikacije;

(3) seznam podatkov, ki jih je treba poznati pred uporabo zdravila:

(a) kontraindikacije,

(b) ustrezni previdnostni ukrepi pri uporabi,

(c) oblike interakcij z drugimi zdravili in druge oblike interakcij (npr. alkohol, tobak, hrana), ki lahko vplivajo na delovanje zdravila,

(d) posebna opozorila;

(4) potrebna in običajna navodila za pravilno uporabo, zlasti:

(a) odmerjanje,

(b) metoda in, če je potrebno, pot aplikacije,

(c) pogostost aplikacije in, če je potrebno, navedba primernega časa, ko se zdravilo sme ali mora aplicirati;

- in, če je primerno glede na naravo zdravila:

(d) trajanje zdravljenja, kadar bi moralo biti omejeno,

(e) ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru prevelikega odmerjanja (npr. simptomi, nujni postopki),

(f) način ukrepanja, če je pacient izpustil enega ali več odmerkov,

(g) navedba, če je to potrebno, glede tveganja zaradi odtegnitve,

(h) posebno priporočilo, da se glede pojasnil o uporabi zdravila posvetujemo z zdravnikom ali farmacevtom.

(5) opis neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri običajni uporabi zdravila in po potrebi ukrepi, ki jih je treba sprejeti v takem primeru;

(6) navedbe:

(a) datum izteka roka uporabnosti, naveden na oznaki, z opozorilom, da se zdravilo po navedenem datumu ne sme uporabljati;

(b) kadar je primerno, posebna navodila za shranjevanje;

(c) kadar je potrebno, opozorila v zvezi z določenimi vidnimi znaki kvarjenja;

(d) popolna kvalitativna sestava (učinkovin in pomožnih snovi) ter kvantitativna sestava učinkovin, z uporabo splošnih imen, posebej za vsako obliko pakiranja zdravila;

(e) za vsako obliko pakiranja zdravila, farmacevtska oblika in vsebina v masi, prostornini ali enotah odmerkov;

(f) informacije o tem, kje so navodila za uporabo na voljo v oblikah, dostopnih invalidom;

(g) ime in naslov imetnika dovoljenja za promet in, če je to primerno, ime zastopnika, ki ga imetnik dovoljenja imenuje v državah članicah;

(h) ime in naslov proizvajalca;

(7) datum zadnje revizije navodila za uporabo;

(8) za antimikrobike opozorilo, da nepravilna uporaba in odlaganje zdravila prispevata k antimikrobični odpornosti.

Pri navajanju informacij na seznamu iz točke 3 se:

(a) upoštevajo posebni pogoji nekaterih skupin uporabnikov (otroci, nosečnice ali doječe matere, starejši odrasli, osebe s posebnimi patološkimi stanji in invalidi);

(b) omenijo, če je to ustrezno, morebitni učinki na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev;

(c) navedejo tiste pomožne snovi, ki jih je pomembno poznati za varno in učinkovito uporabo zdravila in ki so zajete v podrobnih smernicah, objavljenih v skladu s členom 77.

PRILOGA VII

PODROČJA ZA PRILAGOJENE OKVIRE IZ ČLENA 28

Zdravila, ki vsebujejo fage, kadar ima zdravilo spremenljivo sestavo, odvisno od specifičnega kliničnega konteksta.

PRILOGA VIII

KORELACIJSKA TABELA

Direktiva 2001/83/ES	Uredba (ES) št. 1901/2006	Ta direktiva
člen 2(1)		člen 1(1) in (2)
člen 2(2)		člen 1(4)
člen 2(3)		člen 1(3) in člen 142(1), drugi stavek
člen 3(1), (2) in (3)		člen 1(5), točke (a), (b) in (c)
člen 3(7)		člen 2(1) in (2)
člen 4(4)		člen 1(10), točka (a)
člen 110		člen 1(7)
člen 4(3)		člen 1(9)
člen 4(5)		člen 1(8)
člen 5(1)		člen 3(1)
člen 5(2)		člen 3(2)
člen 5(3)		člen 3(3)
člen 5(4)		člen 3(4)
člen 6(1)		člen 5
člen 6(2)		člen 16(1)
člen 7		člen 16(2)
člen 6(1)		člen 5(1)
člen 8(3)		člen 6(2) in Priloga I
člen 8(3), drugi in tretji pododstavek		člen 6(3) in (4)
	člena 7 in 8	člen 6(5)

	člen 9	člen 6(6)
člen 12		člen 7
člen 10(1), prvi pododstavek		člen 9(1)
člen 10(2), točka (b), tretji stavek		člen 9(3), drugi pododstavek
člen 10(1), tretji pododstavek		člen 9(3)
člen 10(2), točka (b), drugi stavek		člen 9(4)
člen 10(3)		člen 10
člen 10(4)		člen 11
člen 10a		člen 13
člen 10c		člen 14
člen 17(1), prvi pododstavek		člen 30
člen 17(1), drugi pododstavek		člen 33(1) in (2), člen 35
člen 17(2)		člen 33(3)
člen 18		člen 33(4)
člen 19(1)		člen 29(1), točke (a), (b) in (c)
	člen 23(1)	člen 48(1) in (2)
	člen 23(2), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točki (a) in (b)	člen 48(3)
	člen 23(2), drugi pododstavek	člen 48(4)
	člen 23(3), drugi pododstavek	člen 48(5)
	člen 24	člen 48(6)
	člen 28(1), drugi pododstavek	člen 49(1)
	člen 28(2)	člen 49(2)
	člen 28(3), prvi stavek	člen 49(3)

	člen 29, tretji pododstavek	člen 49(4)
člen 20, prvi pododstavek		člen 8
člen 21		člen 43
člen 21a, prvi pododstavek		člen 44(1), točke (a) do (f)
člen 21a, drugi pododstavek		člen 44(2)
člen 22		člen 45(1) in (2)
člen 26(1)		člen 47(1), točke (a), (b) in (c)
člen 26(2) in (3)		člen 47(2) in (3)
člen 6(1a)		člen 56(1)
člen 23 a, prvi pododstavek		člen 56(2)
člen 8(2)		člen 56(6)
člen 23a, tretji pododstavek		člen 56(9)
člen 25		člen 61
člen 70		člen 50
člen 71(1)		člen 51(1), točke (a) do (d)
člen 71(2)		člen 51(3)
člen 71(3)		člen 51(4)
člen 71(4) in (5)		člen 51(5) in (6)
člen 72		člen 52
člen 73		člen 53
člen 74		člen 54
člen 74 a		člen 55
člen 11, prvi pododstavek, uvodni stavek		člen 62(1)
člen 11, drugi pododstavek		člen 62(2)

člen 11, četrti pododstavek		člen 62(3)
člen 58		člen 63(1)
člen 63(2), prvi pododstavek, prvi stavek		člen 63(2)
člen 58		člen 63(4)
člen 59(1), prvi pododstavek, uvodni stavek		člen 64(1)
člen 59(1), tretji pododstavek		člen 64(2)
člen 59(3)		člen 64(3)
člen 54, uvodni stavek		člen 65(1)
člen 54 a		člen 67
člen 66		člen 68(1), (2) in (3)
člen 67		člen 68(4)
člen 56		člen 70
člen 56 a		člen 71
člen 57		člen 72
člen 62		člen 73
člen 63(1), prvi in drugi pododstavek		člen 74(1) in (2)
člen 63(2), prvi pododstavek, drugi stavek		člen 74(3)
člen 63(3), drugi stavek		člen 74(4)
člen 63(3), prvi stavek		člen 75, uvodni stavek ter točki (a) in (b)
člen 61		člen 76
člen 60		člen 78
člen 64		člen 79
člen 65		člen 77

člen 10(5)		člen 81(2), točka (d)
člen 10(6)		člen 85
člen 27		člen 37
člen 28(1)		člen 34(1) in (2), člen 36(1) in (2)
člen 28(2)		člen 36(5) in (6)
člen 28(3)		člen 34(5)
člen 28(4) in (5)		člen 34(6) in (7), člen 36(6) in (8)
člen 29(1), (2) in (3)		člen 38(1), (2) in (3)
člen 29(4), prvi stavek		člen 38(4)
člen 29(6)		člen 38(5)
člen 30(1)		člen 39
člen 30(2)		člen 40
člen 32(1), (2) in (3)		člen 41(1), (2) in (3)
člen 32(4), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točke (a) do (d)		člen 41(4), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točke (a) do (d)
člen 32(4), drugi in tretji pododstavek		člen 41(4), drugi in tretji pododstavek
člen 32(5)		člen 41(5)
člen 33		člen 42
člen 81, tretji pododstavek		člen 56(3), drugi pododstavek
	člen 33	člen 59
	člen 35	člen 60
člen 34		člen 42
	člen 36(1)	člen 86(1)
	člen 36(2)	člen 86(2)

	člen 36(3)	člen 86(3)
	člen 36(5)	člen 86(4)
člen 22a, prvi pododstavek, uvodni stavek ter točki (a) in (b)		člen 87(1), prvi pododstavek, uvodni stavek ter točki (a) in (b)
člen 22 a, drugi pododstavek		člen 87(1), drugi pododstavek
člen 22a(2) in (3)		člen 87(2) in (3)
člen 22b		člen 88
člen 22c		člen 89
člen 23(1), (2) in (3)		člen 90(1), (2) in (3)
člen 23(4), prvi pododstavek		člen 90(4), prvi stavek
člen 23(4), drugi pododstavek		člen 90(5)
člen 23b(1)		člen 92(2)
člen 23b(2)		člen 92(3), prvi in drugi stavek
člen 23b(2a)		člen 92(4), uvodni stavek ter točki (a) in (b)
člen 35		člen 93
	člen 45(1)	člen 94(1)
	člen 46(3)	člen 94(3)
	člen 46(4)	člen 94(4)
	člen 46(5)	člen 94(5)
člen 31(1), prvi pododstavek		člen 95(1), prvi pododstavek, prvi stavek
		člen 95(1), prvi pododstavek, drugi stavek
člen 31(1), drugi do peti pododstavek		člen 95(1), drugi do peti pododstavek
člen 31(2), (3) in (4)		člen 95(2), (3) in (4)

člen 101		člen 96
člen 102, prvi pododstavek, točke (a) do (e)		člen 97(1)
člen 102, drugi pododstavek		člen 97(2)
člen 103		člen 98
člen 104(1) in (2)		člen 99(1), (2) in (3)
člen 104(3), prvi pododstavek		člen 99(4)
člen 104(3), drugi pododstavek		člen 99(5)
člen 104(4)		člen 99(6)
člen 104 a		člen 100
člen 105		člen 101
člen 106		člen 102(1), uvodni stavek ter točke (a) do (c), (e)
člen 107l		člen 103
člen 106 a		člen 104
člen 107		člen 105(1) do (5)
člen 107a(1), prvi pododstavek, prvi stavek		člen 106(1), prvi pododstavek, prvi stavek
člen 107a(1), prvi pododstavek, drugi stavek		člen 106(1), prvi pododstavek, tretji stavek
člen 107a(1), drugi pododstavek		člen 106(1), drugi pododstavek
člen 107a(2) do (6)		člen 106(2) do (6)
člen 107b(1), prvi pododstavek		člen 107(1), prvi pododstavek
člen 107b(1), drugi in tretji pododstavek		člen 107(2)
člen 107b(2) in (3)		člen 107(3) in (4)
člen 107c		člen 108
člen 107d		člen 109

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

člen 16 a		člen 134
člen 16b		člen 135
člen 16c		člen 136
člen 16d		člen 137
člen 16e		člen 138
člen 16f		člen 139
člen 16 g		člen 140
člen 16h(1)		člen 141(1)
člen 16h(2)		člen 141(2), prvi in drugi pododstavek
člen 16h(2), peti pododstavek		člen 141(2), tretji pododstavek
člen 16h(3) in (4)		člen 141(3) in (4)
člen 40(1)		člen 142(1)
člen 40(2), prvi pododstavek		člen 142(2)
člen 40(2), drugi pododstavek		člen 142(3), uvodni stavek in točka (a)
člen 40(3)		člen 142(4)
člen 40(4)		člen 142(5)
člen 41, prvi pododstavek		člen 143(1), uvodni stavek ter točke (a), (b) in (c)
člen 41, drugi pododstavek		člen 143(2)
člen 42		člen 144(1), prvi pododstavek, člen 144(2) in (3)
člen 43		člen 144(1), drugi pododstavek
člen 44		člen 145
člen 45		člen 146
člen 46		člen 147(1) in (2)

člen 47 a		člen 149
člen 52b(1)		člen 150(1)
člen 118b		člen 150(2)
člen 52b(2)		člen 150(3)
člen 48(1) in (2)		člen 151(1) in (2)
člen 49(1)		člen 152(1)
člen 51		člen 153(1), (2) in (3)
člen 52		člen 154
člen 52 a		člen 157
člen 47, prvi do četrti pododstavek		člen 160
člen 47, peti pododstavek		člen 161
člen 127		člen 155
člen 46 a		člen 156
člen 52 a		člen 157
člen 46b(1), (2) in (3)		člen 158(1), (2) in (3)
člen 46b(4)		člen 158(4)
člen 111b		člen 159
člen 76		člen 162
člen 77		člen 163
člen 78		člen 165(1), drugi stavek
člen 79		člen 164
člen 80		člen 166(1) do (4)
člen 81		člen 167
člen 82		člen 168
člen 83		člen 169

člen 85 a		člen 170
člen 85b(1)		člen 171(1)
člen 85b(2), prvi in tretji pododstavek		člen 171(2)
člen 85b(3) in (4)		člen 171(3) in (4)
člen 85c(1) in (2)		člen 172(1) in (2)
člen 85c(6)		člen 172(3)
člen 85c(3)		člen 173(1) in (2)
člen 85c(4)		člen 174(1)
člen 85c(5)		člen 174(2)
člen 85d		člen 174(3)
člen 86		člen 175
člen 87		člen 176(1), (2) in (3)
člen 88		člen 177
člen 89		člen 178
člen 90		člen 179
člen 91		člen 180
člen 92		člen 181
člen 93		člen 182
člen 94		člen 183
člen 95		člen 184
člen 96(1)		člen 185(1)
člen 96(2)		člen 185(3)
člen 97		člen 186
člen 98		člen 187
člen 111(1)		člen 188(1), (2) in (6)

člen 111(1a)		člen 188(3), točka (a)
člen 111(1b), prvi pododstavek		člen 188(3), točka (b)
člen 111(1b), drugi pododstavek, točki (a) in (b)		člen 188(5), točke (b), (d) in (f)
člen 111(1c)		člen 188(6)
člen 111(1d)		člen 188(5), točka (g)
člen 111(1g)		člen 188(7)
člen 111(1h)		člen 188(8)
člen 111(3), prvi pododstavek		člen 188(9)
člen 111(3), drugi pododstavek		člen 188(10)
člen 111(3), tretji pododstavek		člen 188(11)
člen 111(4)		člen 188(12)
člen 111(5), prvi pododstavek		člen 188(13)
člen 111(6)		člen 188(15)
člen 111(7)		člen 188(16)
člen 111(8)		člen 188(17)
člen 111 a, prvi pododstavek		člen 190(1)
člen 111 a, drugi pododstavek		člen 190(2)
člen 112		člen 191
člen 113		člen 192
člen 114		člen 193
člen 115		člen 194
člen 116, prvi pododstavek		člen 195(1)
člen 116, drugi in tretji pododstavek		člen 195(3) in (4)
člen 118(1)		člen 195(5)

člen 117(1)		člen 196(1), uvodni stavek ter točke (a) do (e)
člen 117(2) in (3)		člen 196(2) in (3)
člen 117 a(1) do (3)		člen 197
člen 118(2)		člen 198
člen 126		člen 199
člen 118 a		člen 206
člen 118(c)		člen 201(2)
člen 122		člen 202
člen 123		člen 203
člen 125		člen 204
člen 126 a(1) do (4)		člen 205
člen 126b		člen 208
člen 127b		člen 207
člen 5 a		člen 209(1)
člen 8(2a), (2b), prvi pododstavek		člen 209(2), prvi pododstavek
člen 8(2b), drugi pododstavek		člen 209(2), drugi pododstavek
člen 18 a(1) in (2)		člen 209(3) in (4)
člen 20, drugi pododstavek		člen 209(5)
člen 40(1a), prvi pododstavek		člen 209(6)
člen 40(3 a)		člen 209(7)
člen 48(3)		člen 209(8)
člen 104(3), tretji pododstavek		člen 209(9)
člen 127d(1)		člen 209(10)
člen 111c		člen 210
člen 8(2b)		člen 211(1)

člen 20, drugi pododstavek		člen 211(2)
člen 40(1a)		člen 211(3)
člen 40(3 a)		člen 211(4)
člen 126c		211(5)
člen 127d		člen 211(9)
člen 127c		člen 212
člen 120		člen 213
člen 121(1)		člen 214(1)
člen 121(2), prvi pododstavek		člen 214(2)
člen 121(3), prvi pododstavek		člen 214(3)
člen 121(4)		člen 214(4)
člen 121 a		člen 215
člen 8(3), točke (a) do (c)		Priloga I, točke 1, 2 in 3
člen 8(3), točke (d) do (i)		Priloga I, točke (6) do (12)
člen 8(3), točke (ia) do (m)		Priloga I, točke 14 do 20
člen 9		Priloga I, točka 22
Priloga I		Priloga II
člen 49(2)		Priloga IV, točka 1
člen 49(2)		Priloga IV, točka 4
člen 49(3), prvi pododstavek		Priloga IV, točka 5
člen 50(1)		Priloga IV, točka 6
člen 50(2), prvi pododstavek		Priloga IV, točka 7
člen 54		člen 65, Priloga V
člen 11		Priloga VI
člen 59		Priloga VII, točke 1 do 7