ЕВРОПЕЙСКА
КОМИСИЯ

Брюксел, 26.4.2023 г.
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ПРИЛОЖЕНИЯ

към

Предложение за ДИРЕКТИВА НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

относно Кодекса на Съюза за лекарствените продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/83/ЕО и Директива 2009/35/ЕО

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

ПРИЛОЖЕНИЕ I

ИНФОРМАЦИЯ, ПОСОЧЕНА В ЗАЯВЛЕНИЕТО

(1) Име или фирма и постоянен адрес на заявителя и където е приложимо — на производителя.

(2) Наименование на лекарствения продукт.

(3) Качествени и количествени данни за всички съставки на лекарствения продукт, включително позоваването на международното му непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация, когато съществува INN за лекарствения продукт, или позоваване на съответното химическо наименование.

(4) Оценка на риска за околната среда (ОРОС) в съответствие с изискванията, установени в членове 22 и 23.

(5) За лекарствен продукт за хуманна употреба, съдържащ или състоящ се от генетично модифицирани организми — оценка на риска за околната среда, идентифицираща и характеризираща възможните опасности за човешкото здраве, за животните и за околната среда. Оценката се извършва в съответствие с елементите, описани в член 8 от [преразгледания Регламент (ЕО) № 726/2004], и с изискванията на приложение II към настоящата директива, въз основа на принципите, определени в приложение II към Директива № 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета[1], като се вземат предвид специфичните характеристики на лекарствените продукти.

(6) Описание на метода на производство.

(7) Терапевтични показания, противопоказания и нежелани лекарствени реакции.

(8) Дозировка, лекарствена форма, начин на приложение и път на въвеждане и предполагаем срок на годност.

(9) Основания за всякакви предпазни мерки и мерки за безопасност, които да бъдат взети при съхранението на лекарствения продукт, при прилагането му на пациентите и при унищожаването на отпадъците от продукта, придружени с указание за потенциалните рискове от лекарствения продукт за околната среда.

(10) Описание на методите за контрол, използвани от производителя.

(11) Писмено потвърждение, че производителят на лекарствения продукт е проверил, чрез провеждането на одити, спазването от страна на производителя на активното вещество на принципите за добра производствена практика в съответствие с член 160. В писменото потвърждение се посочва датата на одита и се включва декларация, удостоверяваща, че резултатите от одита потвърждават, че при производството са спазени принципите за добра производствена практика.

(12) Резултати от:

а) фармацевтичните (физико-химични, биологични или микробиологични) тестове,

б) неклиничните (токсикологични и фармакологични) тестове,

[1] Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване на генетично модифицирани организми в околната среда и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета — Декларация на Комисията (ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1).

в) клиничните изпитвания.

(13) Когато е уместно, доказателства от други източници на клинични данни (неинтервенционни клинични изследвания, регистри).

(14) Резюме на системата за фармакологична бдителност на заявителя, което включва следните елементи:

а) доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за фармакологичната бдителност;

б) държавите членки, в които квалифицираното лице пребивава и изпълнява своите задачи;

в) данните за контакт на квалифицираното лице;

г) подписана от заявителя декларация, че разполага с необходимите средства да изпълнява задачите и отговорностите, изброени в глава VI;

д) препратка към мястото, където се поддържа основната документация на системата за фармакологична бдителност за лекарствения продукт.

(15) План за управление на риска с описание на системата за управление на риска, която заявителят ще въведе за съответния лекарствен продукт, заедно с резюме на плана.

(16) Декларация, че клиничните изпитвания, провеждани извън Европейския съюз, отговарят на етичните изисквания на Регламент (ЕС) № 536/2014.

(17) Кратка характеристика на продукта в съответствие с член 62, макет на външната опаковка, съдържаща данните, предвидени в приложение IV, и на първичната опаковка на лекарствения продукт, съдържаща данните, предвидени в член 66, заедно с листовка в съответствие с член 64.

(18) Документ, от който е видно, че в своята държава производителят има разрешение да произвежда лекарствени продукти.

(19) Копия от следните документи:

а) всяко разрешение за търговия, получено в друга държава членка или в трета държава, с цел пускане на лекарствения продукт на пазара, обобщение на данните за безопасност, включително данните, съдържащи се в периодичните актуализирани доклади за безопасност, когато такива са налице, и докладите за подозирани нежелани лекарствени реакции, заедно със списък на държавите членки, в които е в процес на разглеждане заявление за разрешение за търговия, подадено в съответствие с настоящата директива;

б) кратката характеристика на продукта, предложена от заявителя в съответствие с член 62 или одобрена от компетентните органи на държавата членка в съответствие с член 43, и листовката, предложена в съответствие с член 64 или одобрена от компетентните органи на държавата членка в съответствие с член 76;

в) данни за всяко решение за отказ за издаване на разрешение за търговия, независимо дали в Съюза или в трета държава, както и мотивите за такова решение.

(20) Копие от всяко обозначение на лекарствения продукт като лекарствен продукт сирак, както е определено в член 63 от [преразгледания Регламент (ЕО) № 726/2004], придружено от копие от съответното становище на Агенцията.

(21) Когато заявлението се отнася до антимикробен лекарствен продукт, заявлението съдържа също така:

а) план за управление на употребата на антимикробни средства, в който по-специално се посочва:

i) информация относно мерките за намаляване на риска с цел ограничаване на развитието на антимикробна резистентност, свързано с употребата, предписването и прилагането на лекарствения продукт;

ii) как притежателят на разрешението за търговия възнамерява да наблюдава и да докладва на компетентния орган резистентността към антимикробния лекарствен продукт;

б) описание на специалните изисквания за предоставяне на информация, посочени в член 58;

в) данни за размера на опаковката, която съответства на обичайната дозировка и на обичайната продължителност на лечението.

(22) Когато заявлението се отнася до разрешение за търговия с радионуклиден генератор, в допълнение към изискванията, посочени в членове 6 и 9, то съдържа също така:

а) общо описание на системата заедно с подробно описание на компонентите на системата, които може да повлияят на състава или на качеството на препарата, съдържащ дъщерен нуклид; както и

б) качествените и количествените данни на елуата или сублимата.

(23) Сертификати за добри производствени практики.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

АНАЛИТИЧНИ, ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ СТАНДАРТИ И ПРОТОКОЛИ ЗА ИЗПИТВАНИЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение и общи принципи

Част I: Стандартизирани изисквания за досие за разрешение за търговия

1. Модул 1: Административна информация

1.1. Съдържание

1.2. Формуляр за заявление

1.3. Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка

1.3.1. Кратка характеристика на продукта

1.3.2. Етикет и листовка

1.3.3. Макети и образци

1.3.4. Кратки характеристики на продукта, вече одобрени в държавите членки

1.4. Информация за експертите

1.5. Специфични изисквания за различните видове заявления

1.6. Оценка на риска за околната среда

2. Модул 2: Резюмета

2.1. Общо съдържание

2.2. Въведение

2.3. Общо резюме на качеството

2.4. Обзор на неклиничните данни

2.5. Обзор на клиничните данни

2.6. Резюме на неклиничните данни

2.7. Резюме на клиничните данни

3. Модул 3: Химична, фармацевтична и биологична информация относно лекарствените продукти, съдържащи химични и/или биологични активни вещества

3.1. Формат и представяне

3.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

3.2.1. Активно(и) вещество(а)

3.2.1.1. Обща информация и информация относно изходните материали и суровините

3.2.1.2. Производствен процес на активното(ите) вещество(а)

3.2.1.3. Охарактеризиране на активното(ите) вещество(а)

3.2.1.4. Контрол на активното(ите) вещество(а)

3.2.1.5. Сравнителни еталони или материали

3.2.1.6. Система от опаковка и запечатване на активното вещество

3.2.1.7. Стабилност на активното(ите) вещество(а)

3.2.2. Краен лекарствен продукт

3.2.2.1. Описание и състав на крайния лекарствен продукт

3.2.2.2. Фармацевтично разработване

3.2.2.3. Производствен процес на крайния лекарствен продукт

3.2.2.4. Контрол на помощните вещества

3.2.2.5. Контрол на крайния лекарствен продукт

3.2.2.6. Сравнителни еталони или материали

3.2.2.7. Опаковка и запечатване на крайния лекарствен продукт

3.2.2.8. Стабилност на крайния лекарствен продукт

4. Модул 4: Неклинични доклади

4.1. Формат и представяне

4.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

4.2.1. Фармакология

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.3. Токсикология

5. Модул 5: Доклади от клинични изследвания

5.1. Формат и представяне

5.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

5.2.1. Доклади от биофармацевтични изследвания

5.2.2. Доклади от изследвания относно фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали

5.2.3. Доклади от фармакокинетични изследвания при хора

5.2.4. Доклади от фармакодинамични изследвания при хора

5.2.5. Доклади от проучвания за ефикасност и безопасност

5.2.5.1. Доклади от контролирани клинични изследвания относно заявеното показание

5.2.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изследвания, доклади от анализи на данни от повече от едно изследване и доклади от други клинични изследвания

5.2.6. Доклади от опита, придобит след пускане на пазара

5.2.7. Формуляри за описание на клиничен случай и списъци на отделните пациенти

Част II: Специфични досиета за разрешение за търговия и изисквания

1. Добре установена медицинска употреба

2 Сходни по същество лекарствени продукти

3. Допълнителни данни, които се изискват в специфични ситуации

4. Сходни биологични лекарствени продукти

5. Лекарствени продукти с фиксирана комбинация

6. Документация за заявления при извънредни обстоятелства

7. Смесени заявления за разрешение за търговия

Част III: СПЕЦИАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

1. Биологични лекарствени продукти

1.1. Лекарствен продукт, получен от плазма

1.2. Ваксини

2. Радиофармацевтици и прекурсори

2.1. Радиофармацевтици

2.2. Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивното маркиране

3. Хомеопатични лекарствени продукти

4. Растителни лекарствени продукти

5. Лекарствени продукти сираци

Част IV: Лекарствени продукти за модерна терапия

1. Въведение

2. Определения

2.1. Лекарствен продукт за генна терапия

2.2. Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки

3. Специфични изисквания по отношение на модул 3

3.1. Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

3.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

3.2.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.2.1.1. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и)

3.2.1.2. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ генетично модифицирани клетки

3.2.2. Специфични изисквания

3.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.3.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.3.2. Специфични изисквания

3.3.2.1. Изходни материали

3.3.2.2. Производствен процес

3.3.2.3. Охарактеризиране и стратегия за контрол

3.3.2.4. Помощни вещества

3.3.2.5. Проучване на разработването

3.3.2.6. Сравнителни материали

3.4. Специфични изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия

3.4.1. Лекарствен продукт за модерна терапия, съдържащ медицински изделия, съгласно посоченото в член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007

3.4.2. Комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия съгласно определението в член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007

4. Специфични изисквания по отношение на модул 4

4.1. Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

4.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

4.2.1. Фармакология

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.3. Токсикология

4.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство

4.3.1. Фармакология

4.3.2. Фармакокинетика

4.3.3. Токсикология

5. Специфични изисквания по отношение на модул 5

5.1. Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

5.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

5.2.1. Фармакокинетични изследвания при хора

5.2.2. Фармакодинамични изследвания при хора

5.2.3. Проучвания за безопасност

5.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

5.3.1. Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирана(и) активна(и) биомолекула(и)

5.3.2. Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки

5.3.3. Проучвания за безопасност

5.4. Специфични изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

5.4.1. Фармакокинетични изследвания

5.4.2. Фармакодинамични изследвания

5.4.3. Проучвания за безопасност

Въведение и общи принципи

(1) Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8 и член 10, параграф 1 се представят в съответствие с изискванията, формулирани в настоящото приложение и следват ръководствата, публикувани от Комисията в „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“, том 2 Б: „Бележки към заявителите: лекарствени продукти за хуманна употреба: представяне и съдържание на досието“, общ технически документ (ОТД).

(2) Данните и документите се представят в пет модула: в модул 1 се представят специфични административни данни за Европейската общност; в модул 2 се представят обобщенията за качеството, резюметата на неклиничните и клиничните данни; в модул 3 се представя химична, фармацевтична и биологична информация; в модул 4 се представят неклиничните доклади, а в модул 5 — докладите от клинични изследвания. Това представяне възпроизвежда общ формат за всички региони на ICH ([2]) (Европейската общност, Съединените американски щати, Япония). Тези пет модула се представят в строго съответствие с формàта, съдържанието и системата за номериране, подробно представени в том 2 Б: „Бележки към заявителите“, посочен по-горе.

(3) Представянето на ОТД на Европейската общност е приложимо за всички видове заявления за разрешение за търговия независимо от приложимата процедура (т.е. централизирана, на взаимно признаване или национална) и от това, дали те се основават на пълно или съкратено заявление. Представянето е приложимо също и за всички видове продукти, включително новите химични единици (НХЕ), радиофармацевтиците, производни на плазмата, ваксините, растителните лекарствени продукти и т.н.

(4) При съставянето на досието за кандидатстване за разрешение за търговия заявителите вземат предвид също и научните насоки по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти за

[2] Международна конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба.

хуманна употреба, както са приети от Комитета за патентованите лекарствени продукти (CPMP) и публикувани от Европейската агенция за оценка на лекарствата (EMEA), както и останалите фармацевтични насоки на Общността, публикувани от Комисията в различни томове на „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“.

(5) По отношение на частта от документацията, която се отнася до качествата (химични, фармацевтични и биологични), са приложими всички монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.

(6) Производственият процес съответства на изискванията на Директива 91/356/ЕИО на Комисията за установяване на принципите и насоките за добра производствена практика (ДПП) при лекарствените продукти за хуманна употреба([3]) и на принципите и насоките за ДПП, публикувани от Комисията в „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“, том 4.

(7) Цялата информация, отнасяща се до оценката на съответния лекарствен продукт, се включва в заявлението, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна за продукта. По-специално се представят всички подробности относно всякакви незавършени или прекратени фармакотоксикологични или клинични тестове или изпитвания във връзка с лекарствения продукт и/или завършени изпитвания, отнасящи се до терапевтичните показания, които не са включени в заявлението.

(8) Всички клинични изпитвания, проведени на територията на Европейската общност, трябва да съответстват на изискванията на Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба([4]). За да бъдат взети предвид при оценяването на дадено заявление, клиничните изпитвания, проведени извън границите на Европейската общност и имащи отношение към лекарствени продукти, предназначени за използване в Европейската общност, се проектират, изпълняват и докладват, като се отчитат добрата клинична практика и етичните принципи въз основа на принципи, които са равностойни на разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО. Те се провеждат в съответствие с етичните принципи, отразени например в Декларацията от Хелзинки.

(9) Неклиничните (фармакотоксикологичните) изследвания се провеждат в съответствие с разпоредбите относно добрата лабораторна практика, установени в Директива 87/18/ЕИО на Съвета за хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, отнасящи се до прилагането на принципите на добрата лабораторна практика и

[3] ОВ L 193, 17.7.1991 г., стр. 30.
[4] ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

проверката на тяхното прилагане при анализите на химични вещества([5]) и Директива 88/320/ЕИО на Съвета относно инспекцията и проверките на добрата лабораторна практика (ДЛП)([6]).

(10) Държавите членки също така гарантират, че всички тестове върху животни са проведени в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета от 24 ноември 1986 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно защитата на животните, използвани за опитни и други научни цели.

(11) За целите на мониторинга на оценката полза/риск на компетентния орган се представя всяка нова информация извън първоначалното заявление, както и цялата информация, свързана с фармацевтичната бдителност. След издаването на разрешение за търговия всяко изменение на данните в досието се представя на компетентните органи в съответствие с изискванията на Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията([7]) и Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията([8]) или ако е относимо, в съответствие с националните разпоредби, както и с изискванията в том 9 от публикацията на Комисията „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“.

Настоящото приложение е разделено на четири различни части:

— В част I се описват форматът на заявлението, кратката характеристика на продукта, етикетът и листовката, както и изискванията за представяне на стандартните заявления (модули от 1 до 5).

— В част II се предвижда дерогация за „Специфични заявления“, т.е. при добре установена медицинска употреба, сходни по същество продукти, фиксирани комбинации, сходни биологични продукти, извънредни обстоятелства, както и смесени заявления (с библиографска част и част със собствени изследвания).

— В част III се разглеждат „Особени изисквания към заявлението“ за биологични лекарствени продукти (основна документация на плазма, основна документация на ваксинен антиген), радиофармацевтици, хомеопатични лекарствени продукти, растителни лекарствени продукти и лекарства сираци.

— В част IV се разглеждат „Лекарствени продукти за модерна терапия“ и специфичните изисквания за лекарствени продукти за генна терапия (с използване на човешката автоложна или алогенна система или ксеногенна система) и лекарствени продукти за клетъчна терапия от човешки или

[5] ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 29.
[6] ОВ L 145, 11.6.1988 г., стр. 35.
[7] Вж. стр. 1 от настоящия брой на *Официален вестник*.
[8] Вж. стр. 1 от настоящия брой на *Официален вестник*.

животински произход, както и лекарствени продукти за ксеногенна трансплантация.

ЧАСТ I

СТАНДАРТИЗИРАНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ДОСИЕ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

1. МОДУЛ 1: АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

1.1. **Съдържание**

Представя се изчерпателно съдържание на модули от 1 до 5 от досието, подадено в качеството му на заявление за разрешение за търговия.

1.2. **Формуляр на заявление**

Лекарственият продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активното(ите) вещество(а), както и с лекарствената си форма, пътя на въвеждане, концентрацията и крайната форма на представяне, включително опаковката.

Посочват се името и адресът на заявителя, заедно с името и адреса на производителите и на обектите, където се извършват различните етапи от производството (включително производителя на крайния продукт и производителя(ите) на активното(ите) вещество(а) и ако е необходимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят определя вида на заявлението и посочва какви проби/мостри са включени, ако има и такива.

Към административните данни се прилагат копия от разрешението за производство, както е определено в член 40, заедно със списък на държавите, в които е предоставено такова разрешение, копия от всички кратки характеристики на продукта в съответствие с член 11, както са одобрени от държавите членки, както и списък на държавите, в които е подадено заявление.

Както е подчертано във формуляра на заявление, заявителите представят, inter alia, подробни данни за лекарствения продукт, предмет на заявлението, правното основание за заявлението, предложения притежател на разрешението за търговия и предложения(те) производител(и), информация за статут на лекарство сирак, научна консултация и програма за разработване за педиатрична употреба.

1.3. Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка

1.3.1. *Кратка характеристика на продукта*

Заявителят предлага кратка характеристика на продукта в съответствие с член 11.

1.3.2. *Етикет и листовка*

Представят се предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка, както и предложение за листовка. Те включват всички задължителни елементи, изброени в дял V относно етикетирането на лекарствените продукти за хуманна употреба (член 63) и относно листовката (член 59).

1.3.3. *Макети и образци*

Заявителят представя образец и/или макети на първичната и външната опаковка и на листовката за съответния лекарствен продукт.

1.3.4. *Кратки характеристики на продукта, вече одобрени в държавите членки*

Към административните данни във формуляра на заявление се прилагат копия от всички кратки характеристики на продукта по членове 11 и 21, одобрени от държавите членки, където е приложимо, и списък на държавите, в които е подадено заявление.

1.4. Информация за експертите

В съответствие с член 12, параграф 2 експертите трябва да представят подробни доклади от своите коментари по документите и данните, които представляват досието за разрешение за търговия, и в частност по модули 3, 4 и 5 (съответно химична, фармацевтична и биологична документация, неклинична документация и клинична документация). От експертите се изисква да разгледат критичните точки, свързани с качеството на лекарствения продукт и с проведените върху животни и хора изследвания, като представят всички данни, имащи значение за оценката.

За изпълнението на тези изисквания се представя общо резюме на качеството, обзор на неклиничните данни (данни от проведени върху животни изследвания), както и обзор на клиничните данни, който се включва в модул 2 на досието на заявление за разрешение за търговия. В модул 1 се представя декларация, подписана от експертите, заедно с кратка информация за тяхното образование, обучение и професионален опит. Експертите трябва да имат подходяща техническа или професионална квалификация. Декларира се професионалната връзка между експерта и заявителя.

1.5. **Специфични изисквания за различните видове заявления**

Специфичните изисквания за различните видове заявления са разгледани в част II от настоящото приложение.

1.6. **Оценка на риска за околната среда**

Когато е приложимо, заявленията за разрешения за търговия включват преглед на оценката на риска, в която се дава оценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт и се правят предложения за подходящи разпоредби за етикетирането. Разглежда се рискът за околната среда, свързан с освобождаването в околната среда на лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми (ГМО) по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета([9]).

Информацията от значение за риска за околната среда се представя като допълнение към модул 1.

Информацията се представя в съответствие с разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Комисията във връзка с изпълнението на посочената директива.

Информацията се състои от:

— въведение;

— копие от писмено съгласие или съгласия за съзнателно освобождаване на ГМО в околната среда с научноизследователски и развойни цели съгласно част Б от Директива 2001/18/ЕО;

— информацията, която се изисква съгласно приложения от II до IV към Директива 2001/18/ЕО, включително методи за откриване и идентифициране, както и уникалния код на генетично модифицирания организъм, плюс всякаква допълнителна информация по отношение на генетично модифицирания организъм или продукта, която е от значение за оценката на риска за околната среда;

— доклад за оценката на риска за околната среда (ОРОС), изготвен на базата на информацията, посочена в приложения III и IV към

[9] ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1.

Директива 2001/18/ЕО, и в съответствие с приложение II към Директива 2001/18/ЕО;

— заключение, при което се вземат предвид горепосочената информация и ОРОС и което предлага подходяща стратегия за управление на риска, която включва план за наблюдение след пускането на пазара и всякакви специални подробности, които е необходимо да се включат в кратката характеристика на продукта, в етикета и в листовката, по отношение на генетично модифицирания организъм и въпросния продукт;

— подходящи мерки за информиране на обществеността.

Включват се също така подпис на автора с дата, сведения за образованието, обучението и професионалния му опит, както и декларация за връзката между автора и заявителя.

2. МОДУЛ 2: РЕЗЮМЕТА

Този модул има за цел да обобщи химичните, фармацевтичните и биологичните данни, неклиничните данни и клиничните данни, представени в модули 3, 4 и 5 от досието за разрешение за търговия, както и да предоставят докладите/обзорите, описани в член 12 от настоящата директива.

Разглеждат се и се анализират критичните точки. Представят се фактологични резюмета, включително данни в табличен формат. В тези доклади се включват препратки към данните в табличен формат или към информацията, която се съдържа в главната документация, представена в модул 3 (химична, фармацевтична и биологична документация), модул 4 (неклинична документация) и модул 5 (клинична документация).

Информацията, която се съдържа в модул 2, се представя в съответствие с формàта, съдържанието и системата за номериране, посочени в „Бележки към заявителите“, том 2. Обзорите и резюметата отговарят на основните принципи и изисквания, изложени по-долу:

2.1. **Общо съдържание**

Модул 2 включва съдържание на научната документация, представена в модули от 2 до 5.

2.2. **Въведение**

Представя се информация за фармакологичния клас, начина на действие и предлаганата клинична употреба на лекарствения продукт, за който се иска разрешение за търговия.

2.3. Общо резюме на качеството

В общото резюме на качеството се представя преглед на информацията, свързана с химичните, фармацевтичните и биологичните данни.

Набляга се на ключовите критични параметри и въпроси, свързани с аспектите на качеството, а в случаите, в които не са били следвани съответните насоки, се представя и съответната обосновка. Този документ следва обхвата и профила на съответните подробни данни, представени в модул 3.

2.4. Обзор на неклиничните данни

Изисква се цялостна и критична преценка на неклиничната оценка на лекарствения продукт, извършена чрез изследвания върху животни/in vitro. Включват се обсъждане и обосновка на стратегията за изпитване, както и на отклоненията от съответните насоки.

С изключение на биологичните лекарствени продукти се включва оценка на примесите и продуктите от разграждане, както и на техните потенциални фармакологични и токсикологични ефекти. Обсъждат се последиците от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и профила на примесите между съединението, което е използвано при неклиничните изследвания, и продукта, който се планира да бъде пуснат на пазара.

При биологични лекарствени продукти се прави оценка на сравнимостта на материала, използван в неклиничните изследвания, и лекарствения продукт, който се планира да бъде пуснат на пазара.

За всяко ново помощно вещество се изисква специфична оценка на безопасността.

Определят се характеристиките на лекарствения продукт, установени при неклиничните изследвания, и се обсъжда значението на констатациите относно безопасността на лекарствения продукт във връзка с предвидената клинична употреба при хора.

2.5. Обзор на клиничните данни

Обзорът на клиничните данни има за цел да представи критичен анализ на клиничните данни, включени в резюмето на клиничните данни и в модул 5. Представя се подходът при клиничното разработване на лекарствения продукт, включително дизайнът на критичното изследване, решенията по отношение на изследванията и провеждането им.

Представя се кратък преглед на констатациите от клиничните изследвания, включително важните ограничения, както и оценка за ползите и рисковете, основана на изводите от заключенията от клиничните изследвания. Изисква се интерпретация относно начина, по който констатациите относно ефикасността и безопасността подкрепят предложената доза и заявените показания, както и оценка на начина, по който чрез кратката характеристика на продукта и други подходи ще се оптимизират ползите и ще се избегнат рисковете.

Разясняват се възникналите при разработването въпроси във връзка с ефикасността или безопасността, както и нерешените въпроси.

2.6. **Резюме на неклиничните данни**

Резултатите от фармакологичните, фармакокинетичните и токсикологичните изследвания, проведени върху животни/in vitro, се представят като фактологични писмени резюмета и резюмета в табличен вид в следния ред:

— Въведение

— Писмено резюме на фармакологичните данни

— Резюме в табличен формат на фармакологичните данни

— Писмено резюме на фармакокинетичните данни

— Резюме в табличен формат на фармакокинетичните данни

— Писмено резюме на токсикологичните данни

— Резюме в табличен формат на токсикологичните данни

2.7. **Резюме на клиничните данни**

Представя се подробно фактологично резюме на клиничната информация относно лекарствения продукт, включена в модул 5. Включват се

резултатите от биофармацевтичните изследвания, от клиничните фармакологични изследвания, както и от проучванията за клинична ефикасност и безопасност. Изисква се и кратък обзор на отделните изследвания.

Резюмираната клинична информация се представя в следния ред:

— Биофармацевтично резюме и съответните аналитични методи

— Резюме на клиничните фармакологични изследвания

— Резюме на клиничната ефикасност

— Резюме на клиничната безопасност

— Кратки обзори на отделните изследвания

3. МОДУЛ 3: ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА И БИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ХИМИЧНИ И/ИЛИ БИОЛОГИЧНИ АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА

3.1. **Формат и представяне**

Общият план на модул 3 е, както следва:

— Съдържание

— Изложение на данните

— *Активно вещество*

Обща информация

— Номенклатура

— Структура

— Общи свойства

Производство

— Производител(и)

— Описание на производствения процес и контрола по време на производството

— Контрол на материалите

— Контрол на критичните етапи и междинните продукти

— Валидиране и/или оценка на процеса

— Разработване на производствения процес

Охарактеризиране

— Поясняване на структурата и на други характеристики

— Примеси

— Контрол на активното вещество

— Спецификация

— Аналитични процедури

— Валидиране на аналитичните процедури

— Анализи на партиди

— Обосноваване на спецификацията

Сравнителни еталони или материали

Система опаковка—запечатване

Стабилност

— Обобщение относно стабилността и заключения

— Протокол за изследване за стабилност след одобрението и ангажимент по отношение на стабилността

— Данни за стабилност

— *Краен лекарствен продукт*

Описание и състав на лекарствения продукт

Фармацевтично разработване

— Съставки на лекарствения продукт

— Активно вещество

— Помощни вещества

— Лекарствен продукт

— Разработване на фармацевтичния състав

— Излишъци

— Физикохимични и биологични свойства

— Разработване на производствения процес

— Система опаковка—запечатване

— Микробиологични характеристики

— Съвместимост

Производство

— Производител(и)

— Рецептура за партида

— Описание на производствения процес и контрола по време на производството

— Контрол на критичните етапи и междинните продукти

— Валидиране и/или оценка на процеса

Контрол на помощните вещества

— Спецификации

— Аналитични процедури

— Валидиране на аналитичните процедури

— Обосноваване на спецификациите

— Помощни вещества от човешки или животински произход

— Нови помощни вещества

Контрол на крайния лекарствения продукт

— Спецификация(и)

— Аналитични процедури

— Валидиране на аналитичните процедури

— Анализи на партиди

— Охарактеризиране на примеси

— Обосноваване на спецификациите

Сравнителни еталони или материали

Система опаковка—запечатване

Стабилност

— Обобщение относно стабилността и заключение

— Протокол за изследване за стабилност след одобрението и ангажимент по отношение на стабилността

— Данни за стабилност

— *Допълнения*

— Съоръжения и оборудване (само за биологични лекарствени продукти)

— Оценка на безопасността във връзка със странични агенти

— Помощни вещества

— *Допълнителна информация за Европейската общност*

— Схема за валидиране на процеса за лекарствения продукт

— Медицинско изделие

— Сертификат(и) за пригодност

— Лекарствени продукти, които съдържат или в чийто производствен процес се използват материали от животински и/или човешки произход (процедура TCE)

— Библиография

3.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

(1) Представяните химични, фармацевтични и биологични данни за активното(ите) вещество(а) и за крайния лекарствен продукт

включват цялата относима информация относно: разработването, производствения процес, охарактеризирането и свойствата, операциите и изискванията за контрол на качеството, стабилността, както и описание на състава и на формата на представяне на крайния лекарствения продукт.

(2) Информацията се представя в две основни части – съответно за активното(ите) вещество(а) и за крайния лекарствен продукт.

(3) Освен това в този модул се представя подробна информация за изходните материали и суровините, използвани по време на операциите по производството на активното(ите) вещество(а) и за помощните вещества, включени във фармацевтичния състав на крайния лекарствен продукт.

(4) Всички процедури и методи, използвани за производството и контрола на активното вещество и крайния лекарствен продукт, се описват достатъчно подробно, така че да могат да бъдат възпроизведени при контролните тестове, провеждани по искане на компетентния орган. Всички тестови процедури съответстват на актуалното състояние на научния прогрес и се валидират. Представят се резултатите от изследванията за валидиране. При тестове процедури, включени в Европейската фармакопея, това описание се замества с подходяща подробна препратка към монографията(ите) и общата(ите) глава(и).

(5) Монографиите от Европейската фармакопея са приложими за всички вещества, препарати и лекарствени форми, които са включени в нея. За другите вещества всяка държава членка може да изисква да се спазва собствената ѝ фармакопея.

Когато обаче даден материал, включен в Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, е произведен по начин, вследствие на който е възможно да останат примеси, които не се контролират в монографията на фармакопеята, тези примеси и максималните им допустими граници трябва да се обявят и трябва да се опише подходяща тестова процедура. В случаите, когато спецификация, съдържаща се в монография от Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, може да се окаже недостатъчна за осигуряване на качеството на веществото, компетентните органи могат да изискат от притежателя на разрешението за търговия по-подходящи спецификации. Компетентните органи уведомяват органите, отговорни за въпросната фармакопея. Притежателят на разрешението за търговия предоставя на органите, отговорни за въпросната фармакопея, подробностите за недостатъчните според него данни, както и приложените допълнителни спецификации.

Когато в Европейската фармакопея са включени аналитични процедури, това описание се замества във всеки съответен раздел с подходяща подробна библиографска справка с препратки към монографията(ите) и общата(ите) глава(и).

(6) В случай че изходни материали, суровини, активно(и) вещество(а) или помощно(и) вещество(а) не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопея на държава членка, може да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета държава. В такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от валидирането на аналитичните процедури, съдържащи се в монографията, както и от превод, ако е необходимо.

(7) Когато активното вещество и/или суровина и изходен материал или помощно(и) вещество(а) са предмет на монография от Европейската фармакопея, заявителят може да кандидатства за сертификат за пригодност, който, когато бъде издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, се представя в съответния раздел на настоящия модул. Тези сертификати за пригодност на монографията от Европейската фармакопея се считат за заместващи относимите данни от съответните раздели, описани в настоящия модул. Производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е променян след издаването на сертификата за пригодност от Европейския директорат по качество на лекарствата.

(8) За добре определено активно вещество производителят на активното вещество или заявителят могат да направят така, че:

i) подробно описание на производствения процес,

ii) на контрола на качеството по време на производство, и

iii) на валидирането на процеса,

да бъдат подадени от производителя на активното вещество директно на компетентните органи в отделен документ като основна документация на активното вещество.

В такъв случай производителят обаче предоставя на заявителя всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава

писмено на заявителя, че осигурява повторяемост на партидите и че няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна се предоставят на компетентните органи; тези документи и данни се предоставят и на заявителя, когато засягат отворената част на основната документация на активното вещество.

(9) Специални мерки относно предотвратяването на предаване на животински спонгиформни енцефалопатии (материали с произход от преживни животни): на всеки етап от производствения процес заявителят трябва да докаже съответствието на използваните материали с „Ръководство относно минимизиране на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти“ и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*. Доказването на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) сертификат за пригодност на съответната монография от Европейската фармакопея, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, или като се представят научни данни за обосноваване на това съответствие.

(10) За странични агенти се представя информация, в която се оценява рискът по отношение на потенциално замърсяване със странични агенти, независимо дали са вируси или други, съгласно указаното в съответните насоки, както и в съответната обща монография и обща глава от Европейската фармакопея.

(11) Цялата специална апаратура и оборудване, които могат да се използват на който и да е етап от производствения процес и при операциите по контрол на лекарствения продукт, се описват достатъчно подробно.

(12) Когато в съответствие с член 1, параграф 8, втора алинея или член 1, параграф 9, втора алинея от Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета([10]) продукт се урежда с настоящата директива, досието за разрешение за търговия включва, ако са налични, резултатите от оценяването на съответствието на частта, представляваща медицинско изделие, с относимите общи изисквания за безопасност и действие, установени в приложение I към същия регламент, съдържащи се в ЕС декларацията за съответствие, издадена от производителя, или в съответния издаден от

[10] Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017 г. за медицинските изделия, за изменение на Директива 2001/83/ЕО, Регламент (ЕО) № 178/2002 и Регламент (ЕО) № 1223/2009 и за отмяна на директиви 90/385/ЕИО и 93/42/ЕИО на Съвета (ОВ L 117, 5.5.2017 г., стр. 1)

нотифициран орган сертификат, даващ право на производителя да нанесе маркировката „CE“ върху медицинското изделие.

Ако досието не съдържа резултатите от оценяването на съответствието, посочено в първа алинея, и когато за оценяването на съответствието на изделието, ако е използвано самостоятелно, се изисква участието на нотифициран орган в съответствие с Регламент (ЕС) 2017/745, органът изисква от заявителя да представи становище за съответствието на частта, представляваща изделие, с приложимите общи изисквания за безопасност и действие, установени в приложение I от посочения регламент, което становище е издадено от нотифициран орган, определен съгласно същия регламент за дадения тип изделие.

3.2.1 *Активно(и) вещество(а)*

3.2.1.1. Обща информация и информация относно изходните материали и суровините

а) Информацията относно номенклатурата на активното вещество се представя, като се включат препоръчаното международно непатентно наименование (INN), наименование по Европейската фармакопея, ако е приложимо, химично(и) наименование(я).

Представят се структурната формула, включително относителна и абсолютна стереохимична формула, молекулна формула и относителна молекулна маса. Ако е подходящо, за биотехнологичните лекарствени продукти се представя схематичната аминокиселинна последователност и относителната молекулна маса.

Представя се списък на физикохимичните и другите относими свойства на активното вещество, включително биологичната активност при биологични лекарствени продукти.

б) За целите на настоящото приложение „изходни материали“ означава всички материали, от които е произведено или извлечено активното вещество.

За биологичните лекарствени продукти „изходни материали“ означава всяко вещество с биологичен произход, като например микроорганизми, органи и тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв и плазма) от човешки или животински произход, както и биотехнологични клетъчни конструкции (клетъчни субстрати, рекомбинантни или не, включително първични клетки).

Биологичният лекарствен продукт е продукт, чието активно вещество е биологично вещество. Биологичното вещество е вещество, което е произведено или извлечено от биологичен източник и за охарактеризирането му и за определянето на качеството му е необходима комбинация от физикохимично и биологично изпитване, както и познаване на неговия производствен процес и контрола върху него. За биологични лекарствени продукти се считат следните: имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв и човешка плазма, съгласно определенията съответно в член 1, параграфи 4 и 10; лекарствените продукти, обхванати от част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93; лекарствените продукти за модерна терапия съгласно определението в част IV от настоящото приложение.

Всички останали вещества, които се използват за производството или извличането на активно(и) вещество(а), но от които това активно вещество не произлиза пряко, като реагенти, хранителни среди, фетален телешки серум, добавки и буфери, използвани за хроматография, и др., са познати като суровини.

3.2.1.2. Производствен процес на активното(ите) вещество(а)

а) Описанието на производствения процес на активното(ите) вещество(а) представя ангажиментът, който поема заявителят по отношение на производството. За да се опишат адекватно производственият процес и неговият контрол, се представя подходяща информация съгласно насоките, публикувани от Агенцията.

б) Всички материали, необходими за производството на активното(ите) вещество(а) се представят във вид на списък, като за всеки материал се посочва на кой етап от процеса се използва. Представя се информация за качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, доказваща, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предвидената употреба.

Представя се списък на суровините, както и документация относно качеството и контрола на тези материали.

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всеки предложен производствен обект или съоръжение, включен(о) в производствения процес и изпитването.

в) За биологични лекарствени продукти се прилагат следните допълнителни изисквания:

Описват се и се документират произходът и историята на изходните материали.

По отношение на специалните мерки за предотвратяване на предаването на животински спонгиформни енцефалопатии заявителят трябва да докаже, че активното вещество е в съответствие с „Ръководство относно минимизиране на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти“ и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Когато се използват клетъчни банки, се показва, че характеристиките на клетките са останали непроменени след броя субкултивирания, използвани за производството, както и при по-нататъшно субкултивиране.

Материалите за посявка, клетъчните банки, серумните или плазмените пулове и доколкото е възможно, материалите, от които те се получават, се тестват за странични агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни странични агенти не може да бъде предотвратено, съответният материал се използва само допълнителна обработка, която осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което се валидира.

Винаги когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от посевни серии и на установени клетъчни банки. За бактериалните и вирусните ваксини характеристиките на инфекциозния агент се доказват на посевния материал. Освен това при живите ваксини се доказва стабилността на атенюирането на посевния материал; ако това доказателство не е достатъчно, атенюирането се доказва и на етапа на производство.

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, критериите и процедурите за събиране, транспортиране и съхранение на изходния материал се описват и документират в съответствие с разпоредбите, установени в част III от настоящото приложение.

Описват се производствените съоръжения и оборудване.

г) По подходящ начин се представят изпитванията със критериите за приемане, които се провеждат на всеки критичен етап, информация относно качеството и контрола на междинните продукти, както и изследванията за валидиране и/или оценка на процеса.

д) Ако наличието на потенциално патогенни странични агенти не може да бъде предотвратено, съответният материал се използва само допълнителна обработка, която осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което се валидира в раздела, отнасящ се до оценката на безопасността по отношение на вируси.

е) Представя се описание и обсъждане на значителните промени на производствения процес и/или на производствения обект на активното вещество, направени по време на разработването.

3.2.1.3. Охарактеризиране на активното(ите) вещество(а)

Представят се данни, разясняващи структурата и други характеристики на активното(ите) вещество(а).

Представя се потвърждение на структурата на активното(ите) вещество(а) въз основа на физикохимични и/или имунохимични и/или биологични методи, както и информация относно примесите.

3.2.1.4. Контрол на активното(ите) вещество(а)

Представя се подробна информация за спецификациите, използвани за рутинен контрол на активното(ите) вещество(а), обосновка на избора на тези спецификации, методи на анализ и тяхното валидиране.

Представят се резултатите от контрола на отделни партиди, произведени по време на разработването.

3.2.1.5. Сравнителни еталони или материали

Сравнителните препарати и еталони се определят и описват подробно. Където е приложимо, се използват химичните и биологичните сравнителни материали на Европейската фармакопея.

3.2.1.6. Система от опаковка и запечатване на активното вещество

Представят се описание на системата(ите) от опаковката и запечатването, както и техните спецификации.

3.2.1.7. С т а б и л н о с т н а а к т и в н о т о (и т е) в е щ е с т в о (а)

а) Обобщават се видовете проведени изследвания, използваните протоколи и резултатите от изследванията.

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информация за аналитичните процедури, използвани за генериране на данните, както и валидирането на тези процедури.

в) Представят се протокол за изследване за стабилност след издаването на разрешение и задължение във връзка със стабилността.

3.2.2 *Краен лекарствен продукт*

3.2.2.1 О п и с а н и е и с ъ с т а в н а к р а й н и я л е к а р с т в е н п р о д у к т

Представя се описание на крайния лекарствен продукт и неговия състав. Информацията включва описание на лекарствената форма и състава с всички съставки на крайния лекарствен продукт, тяхното количество за единица, както и функциите на съставките на:

— активното(ите) вещество(а),

— съставката(ите) на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително оцветителите, консервантите, адювантите, стабилизаторите, сгъстителите, емулгаторите, овкусителите и ароматизаторите и др.,

— съставките от външното покритие на лекарствени продукти, предназначени да бъдат погълнати или приложени по друг начин на пациента (твърди, меки и ректални капсули, обвити и филмирани таблетки и др.),

— тези данни се допълват от съответни данни, отнасящи се до вида на опаковката и където е необходимо, до начина на нейното запечатване, заедно с подробности за изделията, с които лекарственият продукт ще се използва или прилага и които ще се доставят с лекарствения продукт.

Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 8, параграф 3, буква в) „обичайната терминология“, която трябва да се използва при описване на съставките на лекарствените продукти, означава:

— по отношение на веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени, във фармакопеята на някоя от държавите членки — основното наименование в заглавието на въпросната монография с препратка към съответната фармакопея;

— по отношение на останалите вещества — международното непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация, или ако няма такова — точното научно обозначение; веществата, които нямат международно непатентно име или точно научно обозначение, се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени, и при необходимост тази информация се допълва от други относими данни,

— по отношение на оцветителите — обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 78/25/ЕИО на Съвета от 12 декември 1977 г. относно сближаването на законодателствата на държавите членки, отнасящи се за оцветителите, които могат да се добавят към лекарствени препарати([11]) и/или Директива 94/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 30 юни 1994 г. относно относно оцветители за влагане в храни([12]).

С цел представяне на „количествения състав“ на активното(ите) вещество(а) на крайните лекарствени продукти е необходимо, в зависимост от съответната лекарствена форма, за всяко активно вещество да се посочи масата или броят единици биологична активност, изразени за дозова единица или за единица маса или обем.

Активните вещества, които са включени под формата на съединения или производни, се обозначават количествено чрез общата им маса и ако е необходимо или относимо — чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата.

За лекарствените продукти, съдържащи активно вещество, което за първи път е предмет на заявление за разрешение за търговия на територията на която и да е от държавите членки, количественото посочване на активно вещество, което е сол или хидрат, се изразява системно чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата. При всички разрешени впоследствие в държавите членки лекарствени продукти количественият състав се изразява по един и същи начин за едно и също активно вещество.

[11] ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18.
[12] ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13.

Единиците за биологична активност се използват за вещества, които не могат да бъдат дефинирани молекулярно. Когато Световната здравна организация е определила международна единица за биологична активност, се използва тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация за активността на веществата, като се използват, когато е приложимо, единиците на Европейската фармакопея.

3.2.2.2. Фармацевтично разработване

Тази глава съдържа информация относно изследванията за разработване, проведени, за да се установи, че дозовата форма, фармацевтичният състав, производственият процес, системата опаковка—запечатване, микробиологичните характеристики и указанията за употреба са подходящи за предвидената употреба, посочена в досието на заявление за разрешение за търговия.

Изследванията, описани в настоящата глава, се различават от рутинните контролни тестове, които се извършват съгласно спецификациите. Определят се и се описват критичните параметри на фармацевтичния състав и особеностите на процеса, които може да повлияят на възпроизводимостта на партидите, действието на лекарствения продукт и качеството на лекарствения продукт. Когато е подходящо, се дават препратки към допълнителни подкрепящи данни в съответните глави от модул 4 (Доклади от неклинични изследвания) и модул 5 (Доклади от клинични изследвания) от досието на заявление за разрешение за търговия.

а) Представя се документация за съвместимостта на активното вещество с помощните вещества, както и основните физикохимични характеристики на активното вещество, които могат да повлияят на действието на крайния лекарствен продукт, или, ако продуктът е комбинация от активни вещества — за съвместимостта между различните активни вещества.

б) Представя се документация за избора на помощни вещества, по-специално по отношение на съответните им функции и концентрация.

в) Представя се описание на разработването на крайния продукт, като се вземат предвид предложеният път на въвеждане и предложената употреба.

г) Всякакви излишъци във фармацевтичния(те) състав(и) се обосновават.

д) Що се касае до физикохимичните и биологичните свойства, разглежда се и се документира всеки параметър, който е от значение за действието на готовия продукт.

е) Посочват се изборът и оптимизирането на производствения процес, както и различията между производствения(ите) процес(и), който(които) е(са) използван(и) за производството на партидите за основните клинични изпитвания, и процеса, който се използва за производството на предлагания краен лекарствен продукт.

ж) Представя се документация за пригодността на системата от опаковка и запечатване по отношение на съхранението, транспортирането и употребата на крайния лекарствен продукт. Може да се наложи да се вземе предвид и възможното взаимодействие между лекарствения продукт и опаковката.

з) Микробиологичните характеристики на дозовата форма при нестерилни и стерилни продукти са в съответствие с Европейската фармакопея и се документират в съгласно нейните предписания.

и) С цел да се представи подходяща подкрепяща информация за целите на етикетирането, се документира съвместимостта на крайния лекарствен продукт с използвания(ите) за реконструиране разредител(и) или дозиращото(ите) изделие(я).

3.2.2.3. Производствен процес на крайния лекарствен продукт

а) Описанието на метода на производство, придружаващо заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да се даде подходящ кратък преглед на естеството на използваните операции.

За тази цел то включва най-малко следното:

— посочват се различните етапи от производството, включително контролът на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваните за производството на лекарствената форма процеси биха могли да доведат до неблагоприятна промяна в съставките,

— в случай на непрекъснато производство — пълни данни относно предпазните мерки, взети за осигуряване на хомогенността на крайния продукт,

— експериментални изследвания за валидиране на производствения процес, когато се използва нестандартен метод на производство или когато това е от критично значение за продукта,

— за стерилните лекарствени продукти — данни относно процеса на стерилизация и/или използваните асептични процедури,

— подробна рецептура за партида.

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всеки предложен производствен обект или съоръжение, включен(о) в производствения процес и изпитването.

б) Включват се данни за контролните тестове на продукта, които може да се проведат на междинен етап от производствения процес, за да се осигури повторяемост в рамките на производствения процес.

Тези тестове са от основно значение за проверката на съответствието на лекарствения продукт с формулата, в случай че заявителят по изключение предлага аналитичен метод за изпитване на крайния лекарствен продукт, който не включва количествено определяне на всички активни вещества (или на всички съставки на помощното вещество, които подлежат на същите изисквания като активните вещества).

Същото се отнася за случаите, в които контролът на качеството на крайния лекарствен продукт зависи от контролните тестове по време на производството, особено когато лекарственият продукт е дефиниран главно чрез метода си на приготвяне.

в) Представят се описанието, документацията и резултатите от изследванията за валидиране за критичните етапи или критичните изпитвания, използвани в производствения процес.

3.2.2.4. К о н т р о л н а п о м о щ н и т е в е щ е с т в а

а) Изброяват се всички материали, необходими за производството на помощното(ите) вещество(а), като се посочва мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация за качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, доказваща, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предвидената употреба.

Оцветителите при всички случаи трябва да отговарят на изискванията на Директива 78/25/ЕИО и/или Директива 94/36/ЕО. Освен това оцветителите трябва да отговарят на критерии за чистота, установени в Директива 95/45/ЕО, както е изменена.

б) За всяко помощно вещество се представят подробни спецификации. Аналитичните процедури се описват и се валидират надлежно.

в) Специално внимание се отделя на помощните вещества от човешки или животински произход.

По отношение на специалните мерки за предотвратяване на предаването на животински спонгиформни енцефалопатии заявителят трябва да докаже и за помощните вещества, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с „Ръководство относно минимизиране на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти“ и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Доказването на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) сертификат за пригодност на съответната монография от Европейската фармакопея относно трансмисивните спонгиформни енцефалопатии, или като се представят научни данни за обосноваване на това съответствие.

г) Нови помощни вещества

За помощно(и) вещество(а), което(които) се използва(т) за пръв път в лекарствен продукт или чрез нов път на въвеждане, се представят пълни данни за производството, охарактеризирането и контрола с препратки към подкрепящите данни за безопасност — както клинични, така и неклинични —, като се спазва описаният по-горе формат за активното вещество.

Представя се документ, който съдържа подробната химична, фармацевтична и биологична информация. Тази информация се представя в същия ред, в който е представена и главата, посветена на активното(ите) вещество(а) в модул 3.

Информацията относно новото(ите) помощно(и) вещество(а) може да се представи като самостоятелен документ, изготвен във формàта, описан в предходните параграфи. Когато заявителят е различен от производителя на новото помощно вещество, този самостоятелен

документ се предоставя на заявителя за представяне на компетентния орган.

Допълнителна информация относно изследванията за токсичност, проведени с новото помощно вещество, се представя в модул 4 от досието.

Клиничните изследвания се представят в модул 5.

3.2.2.5. Контрол на крайния лекарствен продукт

За контрола на крайния лекарствен продукт партида от лекарствен продукт е количество, състоящо се от всички единици на лекарствената форма, които са произведени от същото изходно количество материал и са били подложени на същите серии от производствени и/или стерилизационни операции, или, в случаите на непрекъснат производствен процес — всички единици, произведени за определен период от време.

Максималното допустимо отклонение в съдържанието на активното вещество в крайния лекарствен продукт трябва да не превишава ± 5 % в момента по време на производството, освен ако има целесъобразна обосновка за друго отклонение.

Представя се подробна информация за спецификациите (за освобождаване и за срока на годност), обосновка на избора им, методите за анализ и тяхното валидиране.

3.2.2.6. Сравнителни еталони или материали

Сравнителните препарати и еталоните, които се използват за изпитване на крайния лекарствен продукт, се посочват и се описват подробно, ако не са предварително представени в раздела, отнасящ се до активното вещество.

3.2.2.7. Опаковка и запечатване на крайния лекарствен продукт

Представят се описание на системата(ите) от опаковка и запечатване, включително идентичността на всеки материал на първичната опаковка, и спецификациите им. Спецификациите включват описание и идентификация. Когато е подходящо, се включват методи, невключени във фармакопеята (с валидиране).

За материалите на външната опаковка, които не изпълняват определени функции, се представя само кратко описание. За материалите на

външната опаковка, които изпълняват определени функции, се представя представя допълнителна информация.

3.2.2.8. С т а б и л н о с т н а к р а й н и я л е к а р с т в е н п р о д у к т

а) Обобщават се видовете проведени изследвания, използваните протоколи и резултатите от изследванията;

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информация за аналитичните процедури, използвани за генериране на данните, както и валидирането на тези процедури; при ваксини, когато е целесъобразно, се представя информация за кумулативната им стабилност;

в) Представят се протокол за изследване за стабилност след издаването на разрешение и ангажимент по отношение на стабилността.

4. МОДУЛ 4: НЕКЛИНИЧНИ ДОКЛАДИ

4.1. **Формат и представяне**

Общият план на модул 4 е, както следва:

— Съдържание

— Доклади от изследванията

— *Фармакология*

— Първична фармакодинамика

— Вторична фармакодинамика

— Фармакология на безопасността

— Фармакодинамични взаимодействия

— *Фармакокинетика*

— Аналитични методи и доклади за валидиране

— Абсорбция

— Разпределение

— Метаболизъм

— Екскреция

— Фармакокинетични взаимодействия (неклинични)

— Други фармакокинетични изследвания

— *Токсикология*

— Токсичност при еднократна доза

— Токсичност при многократно прилагана доза

— Генотоксичност

— In vitro

— In vivo (включително допълнителни токсикокинетични оценки)

— Канцерогенност

— Дългосрочни изследвания

— Краткосрочни или средносрочни изследвания

— Други изследвания

— Репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм

— Фертилитет и ранно ембрионално развитие

— Ембрио-фетално развитие

— Пренатално и постнатално развитие

— Изследвания, при които на потомството (младите животни) е дадена доза и/или е направена по-нататъшна оценка

— Локална поносимост

— *Други изследвания за токсичност*

— Антигенност

— Имунотоксичност

— Инструментални изследвания

— Зависимост

— Метаболити

— Примеси

— Други

— Библиография

4.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

Специално внимание се обръща на посочените по-долу избрани елементи.

(1) Фармакологичните и токсикологичните тестове трябва да покажат:

а) потенциалната токсичност на продукта и всякакви опасни или нежелателни токсични въздействия, които може да възникнат в предложените условия на употреба при хора; тези въздействия следва да бъдат оценени по отношение на съответните патологични състояния;

б) фармакологичните свойства на продукта в количествено и качествено отношение във връзка с предлаганото приложение при

хора. Всички резултати трябва да са надеждни и да са общоприложими. Когато е целесъобразно, се използват математически и статистически способи при проектирането на експерименталните методи и при оценяването на резултатите.

Освен това на клиничните специалисти е необходимо да се предоставят сведения за терапевтичния и токсикологичния потенциал на продукта.

(2) За биологични лекарствени продукти, например имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, може да се наложи изискванията на настоящия модул да бъдат адаптирани към отделните продукти; поради това заявителят обосновава програмата за изпитване, която ще се изпълнява.

При изготвянето на програмата за изпитване се взема предвид следното:

всички тестове, при които се изисква многократно прилагане на лекарствения продукт, се проектират така, че да се отчитат възможното индуциране на антитела и възможното им взаимодействие;

изследване на репродуктивната функция, на ембрионалната/феталната токсичност и перинаталната токсичност, на мутагенния потенциал и на канцерогенния потенциал. Когато проблемът се дължи на съставки, различни от активното(ите) вещество(а), валидирането на тяхното отстраняване може да замени изследването.

(3) Токсикологията и фармакокинетиката на помощно вещество, използвано за първи път в областта на фармацевтиката, се проучват.

(4) Когато съществува възможност за значително разграждане по време на съхранението на лекарствения продукт, се взема под внимание и токсикологията на продуктите от разграждане.

4.2.1. *Фармакология*

Фармакологичното изследване следва два различни подхода.

— Първо, действията, имащи отношение към предложената терапевтична употреба, се подлагат на адекватно проучване и се описват. Когато е възможно, се прилагат признати и валидирани анализи както in vivo, така и in vitro. Новите експериментални методи трябва да се опишат в такива подробности, че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане. Резултатите се изразяват количествено, като се използват например криви за доза и ефект, криви за време и ефект и други. Когато е възможно, се правят сравнения с данни, свързани с вещество или вещества със сходно терапевтично действие.

— Второ, заявителят проучва потенциалните нежелани фармакодинамични ефекти на веществото върху физиологичните функции. Тези проучвания се провеждат при експозиция в предвиждания терапевтичен диапазон и над него. Експерименталните методи се описват подробно, освен ако не са стандартни процедури, така че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане, като изследователят трябва да установи тяхната валидност. Всяко съмнение за промяна в отговора в резултат от многократното прилагане на веществото се проучва.

Относно фармакодинамичното взаимодействие на лекарствения продукт се провеждат тестове на комбинации на активни вещества, които се налагат или във връзка с предпоставки от фармакологичен характер, или във връзка с показания за терапевтичен ефект. В първия случай фармакодинамичното изследване показва тези взаимодействия, които могат да направят комбинацията полезна за терапевтичната употреба. Във втория случай, когато научната обосновка за комбинацията се търси чрез терапевтично експериментиране, изследването определя дали очакваните ефекти от комбинацията могат да бъдат доказани при животни, и най-малкото се проучва значимостта на всякакви странични ефекти.

4.2.2. *Фармакокинетика*

Фармакокинетика означава изучаване на съдбата на активното вещество и на неговите метаболити в организма, и обхваща изучаването на абсорбцията, разпределението, метаболизма (биотрансформацията) и екскрецията на тези вещества.

Изучаването на тези различни фази може да се провежда главно посредством физични, химични или евентуално биологични методи, както и посредством наблюдение на действителната фармакодинамична активност на самото вещество.

Информацията относно разпределението и елиминирането е необходима във всички случаи, когато такива данни се оказват незаменими за определянето на дозировката при хора, както и по отношение на химиотерапевтичните вещества (антибиотици и др.) и веществата, чиято

употреба зависи от техните нефармакодинамични ефекти (например многобройни диагностични агенти и др.).

Изследвания in vitro също могат да се провеждат с предимството на използване на човешки материал за сравнение с животински материал (например свързването с протеини, метаболизъм, взаимодействието между различните лекарства).

Необходимо е фармакокинетично проучване на всички фармакологично активни вещества. При новите комбинации между познати вещества, които са били изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, може да не се изискват фармакокинетични изследвания, ако тестовете за токсичност и терапевтичните експерименти обосновават тяхното пропускане.

Фармакокинетичната програма се разработва така, че да позволява сравнение и екстраполиране между кинетиката при животни и при хора.

4.2.3. *Токсикология*

а) Токсичност при еднократна доза

Тест за токсичност при еднократна доза означава количествено и качествено изследване на токсичните реакции, които е възможно да възникнат вследствие на еднократно прилагане на активното(ите) вещество(а), съдържащо(и) се в лекарствения продукт, в съотношения и физикохимично състояние, в които то(те) се намира(т) в реалния продукт.

Тестът за токсичност при еднократна доза трябва да се провежда съгласно съответните насоки, публикувани от Агенцията.

б) Токсичност при многократно прилагана доза

Тестовете за токсичност при многократно прилагана доза имат за цел да разкрият всички физиологични и/или анатомо-патологични промени, които възникват при многократното прилагане на проучваното активно вещество или комбинация от активни вещества, както и да се определи взаимовръзката между тези промени и дозирането.

Като цяло е желателно да се проведат два теста: едно краткосрочно, с продължителност от две до четири седмици, а другото — дългосрочно. Продължителността на последното зависи от условията за клинична

употреба. Целта му е да се опишат възможните нежелани ефекти, на които следва да се обърне внимание по време на клиничните изследвания. Продължителността се определя в съответните насоки, публикувани от Агенцията.

в) Генотоксичност

Целта на изследването на мутагенния и кластогенния потенциал е да се разкрият възможните промени, които дадено вещество може да предизвика в генетичния материал на индивиди или клетки. Мутагенните вещества може да представляват опасност за здравето, тъй като излагането на мутаген носи риск от индуциране на мутация на зародишните линии с възможност за наследствени нарушения, както и риск от соматични мутации, включително такива, които водят до рак. Тези изследвания са задължителни за всяко ново вещество.

г) Канцерогенност

Обикновено се изисква провеждането на тестове за откриване на канцерогенни ефекти:

1. Тези изследвания се провеждат по отношение на всеки лекарствен продукт, чиято очаквана клинична употреба е за продължителен период от време от живота на пациента, независимо дали непрекъснато или с повторения интермитентно.

2. Тези изследвания се препоръчват за някои лекарствени продукти, ако има опасение относно техния канцерогенен потенциал, например във връзка с продукт от същия клас или със сходна структура, или данни от изследвания за токсичност при многократно прилагана доза.

3. Не е необходимо да се провеждат изследвания с несъмнено генотоксични съединения, тъй като се предполага, че същите представляват канцерогени при различни биологични видове и представляват опасност за човека. Ако такъв лекарствен продукт е предназначен да се прилага хронично върху хора, може да е необходимо провеждането на хронично изследване за ранно откриване на туморогенни ефекти.

д) Репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм

Посредством подходящи тестове се проучват възможните нарушения на мъжката или женската репродуктивна функция, както и вредните въздействия върху потомството.

Тези тестове включват изследвания на въздействието върху мъжката или женската репродуктивна функция, изследвания върху токсичните и тератогенните ефекти на всички стадии на развитие от зачатието до половата зрялост, като се включват и латентните ефекти, когато проучваният лекарствен продукт е приложен на женски индивид по време на бременност.

Пропускането на тези тестове трябва да бъде подходящо обосновано.

В зависимост от указаната употреба на лекарствения продукт може да има основания за допълнителни изследвания по отношение на развитието, когато лекарственият продукт ще се прилага на потомството.

Обикновено се провеждат изследвания за ембрионална/фетална токсичност при два вида бозайници, единият от които е различен от гризачи. Провеждат се пери- и постнатални изследвания върху поне един биологичен вид. Ако за метаболизма на лекарствения продукт при даден биологичен вид е известно, че е сходен на метаболизма при човека, желателно е този вид да бъде включен. Желателно е също и единият от видовете да е същият, като при провеждането на изследванията за токсичност при многократно прилагана доза.

При определянето на дизайна на изследването се взема под внимание състоянието на научните знания към момента, когато се подава заявлението.

е) Локална поносимост

Целта на изследванията за локална поносимост е да се установи дали лекарствените продукти (както активните вещества, така и помощните вещества) се понасят на местата в организма, които може да са в контакт с лекарствения продукт в резултат на прилагането му при клинична употреба. Стратегията за изпитване е такава, че всякакви механични ефекти от прилагането на лекарствения продукт или чисто физикохимичното му действие да могат да се разграничат от токсикологичните или фармакодинамичните.

Изпитването за локална поносимост към препарат, разработван за употреба при хора, се извършва, като при лечението на контролната(ите) група(и) се използват течната среда и/или помощните вещества. Когато е необходимо, се включват положителни контроли/референтни вещества.

Дизайнът на тестовете за локална поносимост (избор на биологични видове, продължителност, честота и път на въвеждане, дози) зависи от проблема, който ще бъде проучван, и от предложените условия за прилагане при клинична употреба. Когато е относимо, се контролира обратимостта на локалните лезии.

Изследванията върху животни могат да се заменят с валидирани тестове in vitro, при положение че резултатите от тестовете са със сравнимо качество и полезност за целите на оценката на безопасността.

За химически вещества, които се прилагат върху кожата (напр. дермално, ректално, вагинално), се дава оценка на сензибилизиращия потенциал поне в една от тест-системите, налични в момента, (изследване с морски свинчета или изследване на локалните лимфни възли).

5. МОДУЛ 5: ДОКЛАДИ ОТ КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

5.1. Формат и представяне

Общият план на модул 5 е, както следва:

— Съдържание за докладите от клинични изследвания

— Таблично изброяване на всички клинични изследвания

— Доклади от клинични изследвания

— Доклади от биофармацевтични изследвания

— Доклади от изследвания за бионаличност

— Доклади от сравнителни изследвания за бионаличност и биоеквивалентност

— Доклад от изследване за in vitro - in vivo корелация

— Доклади от изследвания чрез биоаналитични и аналитични методи

— *Доклади от изследвания относно фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали*

— Доклади от изследвания за свързване на плазмените протеини

— Доклади от изследвания върху чернодробния метаболизъм и взаимодействията

— Доклади от изследвания с използване на други видове човешки биоматериали

— *Доклади от фармакокинетични изследвания при хора*

— Доклади от фармакокинетични изследвания и изследвания за първоначална поносимост при здрави лица

— Доклади от фармакокинетични изследвания и изследвания за първоначална поносимост при пациенти

— Доклади от фармакокинетични изследвания във връзка с вътрешните фактори

— Доклади от фармакокинетични изследвания във връзка с външните фактори

— Доклади от изследвания за популационната фармакокинетика

— *Доклади от фармакодинамични изследвания при хора*

— Доклади от фармакодинамични и фармакокинетични/фармакодинамични изследвания при здрави лица

— Доклади от фармакодинамични и фармакокинетични/фармакодинамични изследвания при пациенти

— *Доклади от проучвания за ефикасност и безопасност*

— Доклади от контролирани клинични изследвания относно заявеното показание

— Доклади от неконтролирани клинични изследвания

Доклади от анализи на данни от повече от едно изследване, включително всякакви формални интегрирани анализи, метаанализи и свързващи анализи

— Други доклади от изследвания

— Доклади от опита, придобит след пускане на пазара

— Библиография

5.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

Специално внимание се обръща на посочените по-долу избрани елементи.

а) Клиничните данни, които трябва да бъдат представени съгласно член 8, параграф 3, буква и) и член 10, параграф 1, трябва да дават възможност за съставянето на достатъчно обосновано и научно валидно становище за това дали лекарственият продукт отговаря на критериите за предоставяне на разрешение за търговия. Следователно основно изискване е резултатите от всички клинични изследвания да се съобщават — както благоприятните, така и неблагоприятните.

б) Клиничните изпитвания трябва винаги да се предшестват от подходящи фармакологични и токсикологични тестове, които се провеждат върху животни съгласно изискванията в модул 4 от настоящото приложение. Изследователят трябва да се запознае със заключенията от фармакологичните и токсикологичните изследвания и следователно заявителят трябва да му предостави най-малко брошурата на изследователя, в която се съдържа цялата относима информация, известна преди началото на клиничното изпитване, включително химичните, фармацевтичните и биологичните данни, токсикологичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните данни при изпитвания върху животни и резултатите от по-ранните клинични изпитвания, заедно с подходящи данни в подкрепа на естеството, мащаба и продължителността на предложеното изпитване; пълните фармакологични и токсикологични доклади се предоставят при поискване. При материали от човешки или животински произход се използват всички налични средства с цел предотвратяване предаването на причинители на инфекции преди започването на изпитването.

в) Притежателите на разрешение за търговия трябва да подготвят основната документация за клиничното изпитване (включително формулярите за описание на клиничен случай), освен медицинските досиета на лицата, които да се съхраняват от притежателите на данните:

— най-малко 15 години след приключване или прекратяване на изпитването;

— или най-малко две години след предоставянето на последното разрешение за търговия в Европейската общност и когато не съществуват подадени или планирани заявления за разрешение за търговия в рамките на Европейската общност;

— или най-малко две години след официално прекратяване на клиничното разработване на изпитвания продукт.

Медицинските досиета на участниците трябва да се съхраняват съгласно приложимото законодателство и в съответствие с максималния период от време, разрешен от болничното заведение, лечебното заведение или частния медицински кабинет.

Документите може да се съхраняват за по-дълъг период от време, ако това се изисква от приложимите нормативни изисквания или от споразумение със спонсора. Отговорност на спонсора е да информира болничното заведение, лечебното заведение или кабинета, когато не е необходимо тези документи да се съхраняват повече.

Спонсорът или друг притежател на данните съхранява всички останали документи, имащи отношение към изпитването, докато продуктът получи разрешение. Тази документация включва: протокола, включително обосновката, целите и статистическия дизайн и методология на изпитването, заедно с условията, при които то се провежда и контролира, както и подробни данни за изпитвания продукт, референтния лекарствен продукт и/или използваното плацебо; стандартните оперативни процедури; всички писмени становища относно протокола и процедурите; брошурата на изследователя; формулярите за описание на клиничен случай за всеки участник в изпитването; окончателен доклад; одитен(ни) сертификат(и), ако е(са) наличен(ни). Окончателният доклад се съхранява от спонсора или от следващия притежател за срок от пет години след изтичането на срока на разрешението за лекарствения продукт.

Освен това за изпитвания, които се провеждат в рамките на Европейската общност, притежателят на разрешение за търговия предприема всякакви други действия с цел архивиране на документацията съгласно разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО и в изпълнение на подробните насоки.

Всяка промяна в собствеността върху данните се документира.

Всички данни и документи се представят, ако бъдат поискани от съответните органи.

г) Подробните данни от всяко клинично изпитване трябва да съдържат достатъчно детайли, които да дават възможност за обективна преценка:

протокола, включително обосновката, целите и статистическия дизайн и методология на изпитването, заедно с условията, при които то се провежда и контролира, както и подробни данни за използвания изпитван продукт

— одитен(ни) сертификат(и), ако е(са) наличен(ни)

— списък на изследователя(ите), като всеки изследовател посочва името си, адреса, длъжността, квалификацията и медицинските задължения, държавата, в която е проведено изпитването, и окомплектова информацията по отношение на всеки пациент поотделно, включително формулярите за описание на клиничен случай за всеки участник в изпитването

— окончателен доклад, подписан от изследователя, а в случаите на многоцентрови изпитвания — от изследователите или от координиращия (главен) изследовател.

д) Подробните данни от клиничните изпитвания, посочени по-горе, се предоставят на компетентните органи. Изследователят обаче може да пропусне част от тази информация със съгласието на компетентните органи. Пълната информация се предоставя само при поискване.

В своите заключения от експерименталните данни изследователят трябва да изрази становище относно безопасността на продукта при нормални условия на употреба, относно неговата поносимост, ефикасността му и всяка полезна информация, свързана с показанията и противопоказанията, дозировката и средната продължителност на лечението, както и всякакви специални предпазни мерки, които да се вземат по време на лечението, и клиничните симптоми при предозиране. При докладване на резултатите от многоцентрови изпитвания главният изследовател трябва да изрази в своите заключения становище относно безопасността и ефикасността на изследвания лекарствен продукт от името на всички центрове.

е) Клиничните наблюдения се обобщават за всяко изследване, като се посочва следното:

1) броят и полът на лекуваните участници;

2) подборът и възрастовото разпределение на изследваните групи пациенти и сравнителните тестове;

3) броят на преждевременно отпадналите от изпитванията пациенти и причините за тяхното отпадане;

4) там, където са проведени контролирани изпитвания при горните условия, се посочва дали контролната група:

— не е получавала лечение

— е получавала плацебо

— е получавала друг лекарствен продукт с познато действие

— е получавала лечение, различно от лечение с използване на лекарствени продукти

5) честотата на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции;

6) подробни данни относно високорисковите групи пациенти, пациенти в напреднала възраст, деца, бременни жени, жени по време на менструация или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специална преценка;

7) параметри или критерии за оценка на ефикасността и резултатите по отношение на тези параметри;

8) статистическа оценка на резултатите, когато това се налага от дизайна на изпитванията и намесените променливи фактори.

ж) Освен това изследователят винаги посочва своите наблюдения относно:

1) всякакви признаци на привикване, зависимост или трудност при преодоляване на зависимостта на пациенти от лекарствения продукт;

2) всякакви наблюдавани взаимодействия с други, едновременно прилагани лекарствени продукти;

3) критериите, определящи изключването на дадени пациенти от изпитванията;

4) всякакви смъртни случаи, настъпили по време на изпитването или в периода на проследяване след него.

з) Подробните данни, касаещи нова комбинация от лекарствени вещества, трябва да са идентични на тези, които се изискват за новите лекарствени продукти, и трябва да са в подкрепа на безопасността и ефикасността на комбинацията.

и) Пълното или частичното пропускане на данни трябва да се обясни. Ако по време на изпитванията се получат неочаквани резултати, трябва да се проведат и подложат на анализ допълнителни предклинични токсикологични и фармакологични тестове.

й) Ако лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно прилагане, се посочват подробни данни относно всяка промяна във фармакологичното действие вследствие на многократно приложение, както и относно установяването на дозировката при дългосрочна употреба.

5.2.1. *Доклади от биофармацевтични изследвания*

Представят се доклади от изследвания за бионаличност, доклади от сравнителни изследвания за бионаличност и биоеквивалентност, доклади от изследване за in vitro - in vivo корелация, както и доклади за изследвания чрез биоаналитични и аналитични методи.

Освен това се прави оценка на бионаличността, където е необходимо да се покаже биоеквивалентност за лекарствените продукти, посочени в член 10, параграф 1, буква а).

5.2.2. *Доклади от изследвания относно фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали*

За целите на настоящото приложение „човешки биоматериали“ означава всякакви протеини, клетки, тъкани и свързани материали, получени от човек, които се използват in vitro или ex vivo за оценка на фармакокинетичните свойства на лекарствените вещества.

В тази връзка се представят доклади от изследване за свързване с плазмените протеини, от изследвания върху чернодробния метаболизъм и взаимодействията на активното вещество и от изследвания с използване на други човешки биоматериали.

5.2.3. *Доклади от фармакокинетични изследвания при хора*

а) Следните фармакокинетични характеристики се описват:

— абсорбция (степен и диапазон),

— разпределение,

— метаболизъм,

— екскреция.

Описват се клинично значимите особености, включително значението на кинетичните данни за дозировката, особено при пациентите от рисковите групи, както и различията между човека и животинските видове, използвани в предклиничните изследвания.

В допълнение към стандартните многократни фармакокинетични изследвания, чрез популационни фармакокинетични анализи, основани върху случайно взети отделни проби по време на клиничните изследвания, също може да се разглеждат въпроси относно приноса на външните и вътрешните фактори към вариабилността на връзката между доза и фармакокинетичен отговор. Представят се доклади от фармакокинетични изследвания и изследвания за първоначална поносимост при здрави лица и при пациенти, доклади от фармакокинетични изследвания за анализ на влиянието на вътрешните и на външните фактори, както и доклади от изследвания за популационната фармакокинетика.

б) Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се дават подробни данни от проведените тестове на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие.

Фармакокинетичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества се проучват.

5.2.4. *Доклади от фармакодинамични изследвания при хора*

а) Представя се фармакодинамичното действие, съпоставено с ефикасността, включително:

— връзката между доза и отговор и нейното развитие във времето,

— обосновка на дозировката и на условията за приложение,

— начин на действие, ако е възможно.

Описва се фармакодинамичното действие, несвързано с ефикасността.

Демонстрирането на фармакодинамичните ефекти върху хора само по себе си не е достатъчно за обосноваване на изводите по отношение на всеки отделен потенциален терапевтичен ефект.

б) Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се дават подробни данни от проведените тестове на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие.

Фармакодинамичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества се проучват.

5.2.5. *Доклади от проучвания за ефикасност и безопасност*

5.2.5.1. Доклади от контролирани клинични изследвания относно заявеното показание

По принцип клиничните изпитвания се провеждат като „контролирани клинични изпитвания“, ако е възможно, са рандомизирани и ако е подходящо — срещу плацебо и срещу утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност; всеки друг дизайн се обосновава. Лечението на контролните групи ще варира при отделните случаи, а също така ще зависи от етични съображения и от терапевтичната област; следователно в някои случаи може бъде по-подходящо да се сравни ефикасността на даден нов лекарствен продукт с тази на вече утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, отколкото да се сравнява с ефекта на плацебо.

(1) Доколкото това е възможно и особено при изпитвания, където ефектът на продукта не може да бъде обективно измерен, се предприемат стъпки за избягване на отклонение, включително методи за рандомизиране и заслепяване.

(2) Протоколът от изпитването трябва да включва цялостно описание на статистическите методи, които се използват, броя пациенти и причините за включването им (включително изчисления за силата на изпитването), равнището на значимост, както и описание на статистическата единица. Документират се взетите за избягване на отклонение мерки, по-специално методите за рандомизиране. Включването на голям брой участници в дадено изпитване не трябва да се разглежда като адекватно заместване на правилно контролирано изпитване.

Данните за безопасността се разглеждат, като се вземат предвид насоките, публикувани от Комисията, като се обърне особено внимание на събитията, които водят до промени в дозировката или необходимост от съпътстващо лечение, на сериозните нежелани събития, на събитията, които водят до отпадане, както и на смъртните случаи. Идентифицират се всички пациенти или групи пациенти, с повишен риск и се обръща

особено внимание на потенциално уязвимите пациенти, чийто брой може да е незначителен, например деца, бременни жени, възрастни хора с крехко здраве, хора с проявени аномалии в метаболизма или в екскрецията и т.н. Описва се значението на оценката на безопасността по отношение на възможните видове употреба на лекарствения продукт.

5.2.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изследвания, доклади от анализи на данни от повече от едно изследване и други доклади от клинични изпитвания

Тези доклади се представят.

5.2.6. *Доклади от опита, придобит след пускане на пазара*

Ако лекарственият продукт вече е получил разрешение в трети държави, се предоставя информация относно нежеланите лекарствени реакции спрямо съответния лекарствен продукт и лекарствените продукти, които съдържат същото(ите) активно(и) вещество(а), във връзка със степента на използване, ако е възможно.

5.2.7. *Формуляри за описание на клиничен случай и списъци на отделните пациенти*

Когато се представят, съгласно съответните ръководства, публикувани от Агенцията, формулярите за описание на клиничен случай и списъците с отделни пациенти се подреждат и представят в същия ред, в който са представени в докладите от клиничните изследвания и да са индексирани по изследване.

ЧАСТ II

СПЕЦИФИЧНИ ДОСИЕТА ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ

Някои лекарствени продукти притежават специфични особености, поради чието естество е необходимо да се променят всички изисквания за досието на заявление за разрешение за търговия, установени в част I от настоящото приложение. За да се вземат предвид тези специфични ситуации, заявителите спазват подходящ и адаптиран начин на представяне на досието.

1. ДОБРЕ УСТАНОВЕНА МЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА

За лекарствени продукти, чието(ито) активно(и) вещество(а) има „добре установена медицинска употреба“ съгласно посоченото в член 10, параграф 1, буква а), подточка ii), с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, се прилагат посочените по-долу специфични правила.

Заявителят представя модули 1, 2 и 3 съгласно описаното в част I от настоящото приложение.

В модули 4 и 5 се представя подробна научна библиография по отношение на неклиничните и клиничните характеристики.

С цел да се докаже добре установената медицинска употреба се прилагат следните специфични правила:

а) Факторите, които трябва да се вземат предвид за доказване на добре установената медицинска употреба на съставките на лекарствените продукти са:

— времето, през което веществото е било употребявано,

— количествените аспекти на употребата на веществото,

— степента на научен интерес към употребата на веществото (отразен в публикуваната научна литература), и

— еднозначността на научните оценки.

Следователно е възможно да са необходими различни периоди от време за доказването на добре установена употреба на различните вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за доказването на добре установена медицинска употреба на съставка на даден лекарствен продукт, не може да е по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на това вещество като лекарствен продукт в рамките на Общността.

б) В документацията, представена от заявителя, следва да бъдат обхванати всички аспекти на оценката на безопасността и/или ефикасността, както и да е включен или да има позоваване на преглед на литературата по въпроса, като се вземат предвид проучванията, проведени преди и след пускане на пазара, и публикуваната научна литература по отношение на опита под формата на епидемиологични проучвания и особено на сравнителни епидемиологични проучвания.

Трябва да се представи цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. Относно разпоредбите за „добре установена медицинска употреба“ от особена важност е да е ясно, че „библиографската справка“, в която има препратки към други доказателствени източници (проучвания, проведени след пускане на пазара, епидемиологични проучвания и т.н.), а не само данните, свързани с тестове и изпитвания, може да служи като валидно доказателство за безопасността и ефикасността на даден продукт, ако в заявлението по задоволителен начин се обяснява и обосновава използването на тези източници на информация.

в) Особено внимание трябва да се обърне на всякаква липсваща информация, като трябва да се обоснове защо доказването на приемливо ниво на безопасност и/или ефикасност може да бъде установено въпреки липсата на някои проучвания.

г) В обзорите на неклиничните и/или на клиничните данни трябва да се обясни значението на всякакви представени данни по отношение на продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара. Трябва да бъде направена преценка дали проученият продукт може да се счита за сходен на продукта, за който е подадено заявление за разрешение за търговия, въпреки съществуващите разлики.

д) От особено значение е опитът, придобит след пускане на пазара на други продукти, съдържащи същите съставки, поради което заявителите следва да наблегнат особено върху този въпрос.

2. СХОДНИ ПО СЪЩЕСТВО ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

а) Заявленията на основание член 10, параграф 1, буква а), подточка i) (сходни по същество продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I от настоящото приложение, при условие че заявителят е получил съгласието на притежателя на първоначалното разрешение за търговия да се прави препращане към съдържанието на неговите модули 4 и 5.

б) Заявленията на основание член 10, параграф 1, буква а), подточка iii) (сходни по същество продукти, т.е. генерични лекарствени продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I от настоящото приложение, заедно с данните, доказващи бионаличността и биоеквивалентността с оригиналния лекарствен продукт, при условие че последният не е биологичен лекарствен продукт (виж част II, точка 4 — Сходни биологични лекарствени продукти).

За тези продукти вниманието в обзорите/резюметата на неклиничните/клиничните данни се насочва по-специално към следните елементи:

— основанията да се твърди сходство по същество;

— обобщение на примесите, налични в партиди от активното (ите) вещество(а), както и на тези в крайния лекарствен продукт (и където е приложимо, на продуктите от разграждането, които се получават по време на съхранението), предложени за използване в продукта, който ще се пуска на пазара, заедно с оценка на тези примеси;

— оценка на изследванията за биоеквивалентност или обосновка защо не се проведени изследвания, в съответствие с ръководството „Проучване за бионаличност и биоеквивалентност“;

— актуална публикувана литература по отношение на веществото и сегашното заявление. Приема се анотация за тази цел на статиите в списанията с рецензии;

Всяко твърдение в кратката характеристика на продукта, което не е известно или което не следва от свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група, следва да се разгледа в обзорите/резюметата на неклиничните/клиничните данни и да е подкрепено с публикувана литература и/или допълнителни изследвания.

— ако е приложимо, допълнителни данни за доказване на еквивалентността на свойствата по отношение на безопасността и ефикасността на различни соли, естери или производни на разрешено активно вещество следва да бъдат представени от заявителя, когато той твърди, че е налице сходство по същество.

3. ДОПЪЛНИТЕЛНИ ДАННИ, КОИТО СЕ ИЗИСКВАТ В СПЕЦИФИЧНИ СИТУАЦИИ

Когато активното вещество на сходен по същество лекарствен продукт съдържа същата терапевтична част като оригиналния разрешен продукт, свързана с различен комплекс/производно, включващ(о) сол/естер, се представят доказателства, че няма промяна във фармакокинетиката на частта, във фармакодинамиката и/или токсичността, които биха могли да променят профила на безопасност/ефикасност. Ако случаят не е такъв, така формираното вещество се счита за ново активно вещество.

Когато лекарствен продукт е предвиден за различна терапевтична употреба или се представя в различна лекарствена форма, или се прилага по различен начин, или в различни дози или с различна дозировка, се представят резултати от подходящи токсикологични и фармакологични тестове и/или клинични изпитвания.

4. СХОДНИ БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Възможно е разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), iii) да се окажат недостатъчни в случая на биологичните лекарствени продукти. Ако информацията, която се изисква в случая на сходните по същество продукти (генерични лекарствени продукти), не позволява да се покаже сходното естество на два биологични лекарствени продукта, се представят допълнителни данни, по-специално за токсикологичния и клиничния профил.

Когато след изтичане на периода на защита на данните независим заявител подава заявление за разрешение за търговия за биологичен лекарствен продукт, както е определен в част I, параграф 3.2 от настоящото приложение и който се позовава на първоначален лекарствен продукт, за който е издадено разрешение за търговия в рамките на Общността, се прилага описаният по-долу подход.

— Информацията, която трябва да се представи, не се ограничава до модули 1, 2 и 3 (фармацевтични, биологични и химични данни), допълнени с данни за биоеквивалентност и бионаличност. Видът и количеството на допълнителните данни (т.е. токсикологични и другите неклинични и подходящи клинични данни) се определят за всеки отделен случай съгласно съответните научни насоки.

Поради разнообразието на биологичните лекарствени продукти компетентните органи изискват определени изследвания, предвидени в модули 4 и 5, като се вземат предвид специфичните характеристики на всеки отделен лекарствен продукт.

Общите принципи, които трябва да се прилагат, се посочват в публикувано от Агенцията ръководство, в което се отчитат характеристиките на разглеждания биологичен лекарствен продукт. В случай че лекарственият продукт, за който първоначално е издадено разрешение за търговия, има повече от едно показание, ефикасността и безопасността на заявения като сходен лекарствен продукт трябва да се обосноват или ако е необходимо, да се докажат поотделно за всяко заявено показание.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ С ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ

Заявленията на основание член 10, параграф 1, буква б) касаят нови лекарствени продукти, произведени от поне две активни вещества, които

не са били разрешени преди това като лекарствен продукт с фиксирана комбинация.

За такива заявления се представя пълно досие (модули от 1 до 5) за лекарствения продукт с фиксирана комбинация. Когато е приложимо, се представя информация относно производствените предприятия и оценката на безопасността на страничните агенти.

6. ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Когато съгласно член 22 заявителят може да докаже, че не е в състояние да представи изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността при нормални условия на употреба поради това, че:

— показанията, за които е предназначен въпросният продукт, са толкова рядко срещани, че заявителят по обясними причини не може да представи изчерпателен доказателствен материал, или

— текущото състояние на научните знания е такова, че не може да се предостави изчерпателна информация, или

— би било против общоприетите принципи на медицинската етика да се събира такава информация,

разрешение за търговия може да се предостави, при условие че се спазват някои специфични задължения.

Тези задължения могат да включват следното:

— заявителят да изпълнява определена програма от изследвания в рамките на периода от време, определен от компетентния орган, като резултатите от тези изследвания формират основата за преоценка на профила полза/риск,

— въпросният лекарствен продукт може да се отпуска само по лекарско предписание, като в определени случаи може да се употребява само под стриктен лекарски контрол, евентуално в болнично заведение, а при радиофармацевтиците – само под контрола на упълномощено лице,

— листовката, както и всяка медицинска информация следва да привличат вниманието на лекаря към факта, че наличните данни за

въпросния лекарствен продукт все още не са задоволителни в някои отношения.

7. СМЕСЕНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

Смесени заявления за разрешение за търговия означава досиета на заявление за разрешение за търговия, когато модули 4 и/или 5 се състоят от комбинация от доклади от проведени от заявителя ограничени неклинични и/или клинични изследвания и от библиография. Всички останали модули отговарят на структурата, описана в част I от настоящото приложение. Компетентният орган приема предложения формат, представен от заявителя, за всеки случай поотделно.

ЧАСТ III

ОСОБЕНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящата част се определят специфичните изисквания във връзка с естеството на определени лекарствени продукти.

1. БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

1.1. **Лекарствен продукт, получен от плазма**

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3, изискванията за досието, посочени в „Информация, свързана с изходните материали и суровините“ по отношение на изходните материали, приготвени от човешка кръв/плазма, може да се заменят с основна документация на плазма в съответствие с настоящата част.

а) П р и н ц и п и

За целите на настоящото приложение:

— „основна документация на плазма“ означава самостоятелна документация, която е отделна от досието за разрешение за търговия, в която се предоставя цялата относима подробна информация по отношение на характеристиките на цялата човешка плазма, използвана като изходен материал и/или като суровина за производството на субфракции/междинни фракции — съставки на помощното вещество и активното(ите) вещество(а), които са част от лекарствените продукти или медицинските изделия, посочени в Директива 2000/70/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 16 ноември 2000 г. за изменение на Директива 93/42/ЕО на Съвета относно медицинските изделия, по отношение на устойчивите производни на човешка кръв или човешка плазма([13]).

[13] ОВ L 313, 13.12.2000 г., стр. 22.

— Всеки център или структура за фракциониране/преработка на човешка плазма подготвя и поддържа в актуален вид набор с подробна относима информация, посочена в основната документация на плазма.

— Основната документация на плазма се представя на Агенцията или на компетентния орган от заявителя за разрешение за търговия или притежателя на разрешение за търговия. Когато заявителят за разрешение за търговия или притежателят на разрешение за търговия се различава от притежателя на основната документация на плазма, основната документация на плазма се предоставя на разположение на заявителя или притежателя на разрешение за търговия за представяне на компетентния орган. Във всеки случай заявителят или притежателят на разрешението за търговия поема отговорността за лекарствения продукт.

— Компетентният орган, който оценява разрешението за търговия, изчаква издаването на сертификат от Агенцията, преди да вземе решение по заявлението.

— Всяко досие за разрешение за търговия за продукт, съдържащ съставка, получена от човешка плазма, се позовава на основната документация на плазма, съответстваща на плазмата, използвана като изходен материал/суровина.

б) С ъ д ъ р ж а н и е

В съответствие с разпоредбите на член 109, изменен с Директива 2002/98/ЕО, който се отнася до изискванията към донорите и диагностиката на дарената кръв, основната документация на плазма съдържа информация за плазмата, използвана като изходен материал/суровина, и по-специално:

(1) Произход на плазмата

i) информация за центровете или структурите, където се провежда събирането на кръвта/плазмата, включително техните инспекции и одобрение, и епидемиологични данни за инфекциите, предавани по кръвен път;

ii) информация относно центровете или структурите, където се осъществява диагностицирането на дарената кръв и на сборната плазма (плазмените пулове), включително статуса им с оглед на инспекциите и одобрението;

iii) критерии за подбор/изключване на донори на кръв/плазма;

iv) въведена система, която да позволява да се проследи пътя на всяка дарена кръв от структурата за даряване на кръв/плазма до крайните продукти и обратно.

(2) Качество и безопасност на плазмата

i) съответствие с монографиите от Европейската фармакопея;

ii) диагностициране на дарената кръв/плазма и на пуловете за инфекциозни агенти, включително информация за методите на тестване, а в случаите на плазмени пулове — данни за валидиране на използваните тестове;

iii) технически характеристики на саковете за събиране на кръв и плазма, включително информация за използваните противосъсирващи разтвори;

iv) условия за съхраняване и транспортиране на плазмата;

v) процедури за опис и/или карантиниране;

vi) охарактеризиране на плазмения пул.

(3) Системата, въведена между производителя на лекарствения продукт, получен от плазма, и/или този, който фракционира/преработва плазмата, от една страна, и центровете или структурите за събиране и тестване на кръвта/плазмата, от друга страна, която определя условията на тяхното взаимодействие и съгласуваните помежду им спецификации.

В допълнение основната документация на плазма включва списък на лекарствените продукти, за които е валидна основната документация на плазма, независимо дали за лекарствените продукти е предоставено разрешение за търговия или са в процедура по предоставяне на такова разрешение, включително и лекарствени продукти, посочени в член 2 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, отнасяща се до прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба.

в) О ц е н к а и с е р т и ф и ц и р а н е

— За лекарствени продукти, които все още нямат разрешение, заявителят за разрешение за търговия представя на компетентния орган пълно досие, придружено от отделна основна документация на плазма в случаите, когато такова все още не съществува.

— Основната документация на плазма е предмет на научна и техническа оценка, която се провежда от Агенцията. При положителна оценка се издава сертификат за съответствие със законодателството на Общността за основната документация на плазма, който се придружава от доклад за оценка. Издаденият сертификат се прилага на цялата територия на Общността.

— Основната документация на плазма се актуализира и сертифицира повторно ежегодно.

— При измененията, които впоследствие се въвеждат по отношение на условията на основната документация на плазма, трябва да се следва процедурата по оценка, установена в Регламент (ЕО) № 542/95 на Комисията([14]) относно проучването на промените в условията на разрешение за търговия, попадащо в обхвата на Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г. за установяване на общностни процедури за предоставяне на разрешение и за надзор на лекарствените продукти за хуманна и ветеринарна употреба и относно създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти([15]). Условията за оценка на тези промени са установени в Регламент (ЕО) № 1085/2003.

— Като втори етап спрямо разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентният орган, който ще издаде или е издал разрешението за търговия, взима предвид сертифицирането, подновяването на сертифицирането или промяната в основната документация на плазма на съответния(ите) лекарствен(и) продукт(и).

— Чрез дерогация от разпоредбите на второ тире от настоящата точка (оценка и сертифициране), когато дадена основна документация на плазма съответства само на лекарствени продукти, получени от кръв/плазма, чието разрешение за търговия е ограничено до само една държава членка, научната и техническата оценка на тази основна документация на плазма се извършва от националния компетентен орган на тази държава членка.

1.2. **Ваксини**

[14] ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 15.
[15] ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

За ваксини за употреба в хуманната медицина и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3 относно „Активно(и) вещество(а)“ се прилагат посочените по-долу изисквания, когато са основани на използването на система за основна документация на ваксинен антиген.

Досието на заявление за разрешение за търговия на ваксина, различна от противогрипна ваксина за употреба в хуманната медицина, трябва да включва основна документация на ваксинен антиген за всеки ваксинен антиген, който е активно вещество в тази ваксина.

а) П р и н ц и п и

За целите на настоящото приложение:

— „основна документация на ваксинен антиген“ означава самостоятелна част на досието на заявление за разрешение за търговия за ваксина, която съдържа цялата относима информация от биологично, фармацевтично и химично естество за всяко от активните вещества, които са част от този лекарствен продукт. Тази самостоятелна част може да е обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от същия заявител или притежател на разрешението за търговия.

— Дадена ваксина може да съдържа един или няколко различни ваксинни антигена. Има толкова активни вещества, колкото ваксинни антигени присъстват във ваксината.

— Комбинирана ваксина съдържа най-малко два различни ваксинни антигена, предназначени за предотвратяване на една или няколко инфекциозни болести.

— Моновалентна ваксина е ваксина, която съдържа един ваксинен антиген, предназначен за предотвратяване на една инфекциозна болест.

б) С ъ д ъ р ж а н и е

Основната документация на ваксинен антиген съдържа следната информация, извлечена от съответната част (Активно вещество) на модул 3 относно „Данни за качеството“, както е определено в част I от настоящото приложение:

Активно вещество

1. Обща информация, включително съответствие със съответната(ите) монография(и) от Европейската фармакопея

2. Информация за производството на активното вещество: тази рубрика трябва да обхваща производствения процес, информацията за изходните материали и суровините, специфичните мерки относно трансмисивните спонгиформни енцефалопатии и оценката на безопасността във връзка със странични агенти, както и съоръженията и оборудването

3. Охарактеризиране на активното вещество

4. Контрол на качеството на активното вещество

5. Сравнителни еталони и материали

6. Система за опаковане и запечатване на активното вещество

7. Стабилност на активното вещество

в) О ц е н к а и с е р т и ф и ц и р а н е

— За нови ваксини, които съдържат нов ваксинен антиген, заявителят представя на компетентния орган пълно досие на заявление за разрешение за търговия, включително всички основни документации на ваксинен антиген, съответстващи на всеки ваксинен антиген, който е част от новата ваксина, когато не съществува основна документация на ваксинен антиген за отделния ваксинен антиген. Агенцията извършва научна и техническа оценка за всяка основна документация на ваксинен антиген. При положителна оценка се издава сертификат за съответствие с европейското законодателство за всяка основна документация на ваксинен антиген, който се придружава от доклад за оценка. Сертификатът се прилага на цялата територия на Общността.

— Разпоредбите на първо тире се прилагат също и за всяка ваксина, която се състои от нова комбинация от ваксинни антигени, независимо дали един или повече от тези ваксинни антигени са част от ваксини, вече разрешени в Общността.

— Измененията в съдържанието на основна документация на ваксинен антиген за ваксина, разрешена в Общността, подлежат на научна и техническа оценка, която се извършва от Агенцията в съответствие с процедурата, установена в Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията. Ако оценката е положителна, Агенцията издава сертификат за съответствие със законодателството на Общността за всяка основна

документация на ваксинен антиген. Издаденият сертификат се прилага на цялата територия на Общността.

— Чрез дерогация от разпоредбите на първо, второ и трето тире от настоящата буква (оценка и сертифициране), когато основна документация на ваксинен антиген съответства само на ваксина, която е предмет на разрешение за търговия, което не е било/няма да бъде издадено съгласно процедура на Общността, и при условие че разрешената ваксина включва антигени, които не са били оценени съгласно процедура на Общността, научната и техническата оценка на въпросната основна документация на ваксинен антиген и последващите ѝ изменения се извършват от националния компетентен орган, който е издал разрешението за търговия.

— Като втори етап от разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентният орган, който е ще издаде или е издал разрешението за търговия, взема предвид сертифицирането, подновяването на сертифицирането или промяната в основната документация на ваксинен антиген за съответния(те) лекарствен(и) продукт(и).

2. РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ И ПРЕКУРСОРИ

2.1. **Радиофармацевтици**

За целите на настоящата глава при заявленията въз основа на член 6, параграф 2 и член 9 се представя пълно досие, в което са включени следните специфични подробности:

Модул 3

а) В контекста на радиофармацевтичния кит, който ще бъде радиомаркиран, след като бъде доставен от производителя, за активно вещество се счита онази част от фармацевтичния състав, която е предназначена да носи или да свърже радионуклида. Описанието на метода на производство на радиофармацевтичните китове съдържа подробни данни за производството на кита и подробни данни за препоръчителната крайна обработка за получаване на радиоактивния лекарствен продукт. Необходимите спецификации на радионуклида се описват, когато е целесъобразно, в съответствие с общата монография или с отделните монографии от Европейската фармакопея. Освен това се описва всяка съставка, която е от съществено значение за радиоактивното маркиране. Описва се и структурата на радиомаркираното съединение.

За радионуклидите се посочват извършващите се ядрени реакции.

В генератора както матерните, така и дъщерните радионуклиди се считат за активни вещества.

б) Представят се данни за естеството на радионуклида, идентичността на изотопа, възможните примеси, носителя, употребата и специфичната активност.

в) Изходните материали включват мишенните материали за облъчване.

г) Представят се съображения относно химичната/радиоактивната чистота и нейната връзка с биоразпространението.

д) Описват се радионуклидната чистота, радиохимичната чистота и специфичната активност.

е) За генератори се изискват подробни данни от изпитването на матерните и дъщерните радионуклиди. За генераторни елуати се представят данни от тестовете на матерните радионуклиди и на другите съставки на генераторната система.

ж) Изискването да се изрази съдържанието на активните вещества чрез масата на активните части на молекулата важи само за радиофармацевтичните китове. За радионуклидите радиоактивността се изразява в бекерели към определена дата и при необходимост се дава времето с посочване на часовата зона. Посочва се видът на радиацията.

з) За китове в спецификациите на крайния продукт се включват и тестове за характеристиките на продуктите след радиоактивно маркиране. Включват се подходящи методи за контрол на радиохимичната и радионуклидната чистота на радиомаркираното съединение. Всеки материал, който е от съществено значение за радиоактивното маркиране, се идентифицира и се определя количествено.

и) Представя се информация за стабилността на радионуклидните генератори, радионуклидните китове и радиомаркираните продукти. За радиофармацевтици в многодозови флакони се документира стабилността при използването им.

Модул 4

Счита се, че токсичността може да е свързана с радиационната доза. При диагностика това е последица от използването на радиофармацевтици;

при терапията това е желаното свойство. Следователно при оценката на безопасността и ефикасността на радиофармацевтиците се вземат предвид изискванията за лекарствени продукти и аспектите на радиационната дозиметрия. Документира се органното/тъканното излагане на облъчване. Изчислява се абсорбираната радиационна доза, като се използва посочена международно призната система при съответния път на въвеждане.

Модул 5

Резултатите от клинични изпитвания се предоставят, когато е приложимо; в противен случай се представя обосновка в обзорите на клиничните данни.

2.2. **Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивното маркиране**

В специфичния случай на радиофармацевтичен прекурсор, предназначен единствено за целите на радиоактивното маркиране, основната цел е да се представи информация, която да е насочена към възможните последици от недостатъчно ефикасното радиоактивното маркиране или дисоцииране in vivo на радиомаркирания конюгат, т.е. въпроси, свързани с въздействието на свободния радионуклид върху пациента. Освен това е необходимо да се представи съответната информация във връзка с професионалните рискове, т.е. радиационното облъчване на болничния персонал и на околната среда.

По-специално когато е приложимо, се представя следната информация:

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 се прилагат за регистрирането на радиофармацевтичните прекурсори, както е определено по-горе (букви от а) до и), когато е приложимо.

Модул 4

По отношение на токсичността при еднократна доза и при многократно прилагана доза се представят резултатите от изследванията, проведени в съответствие с разпоредбите, отнасящи се до добрата лабораторна практика, предвидени в директиви 87/18/ЕИО и 88/320/ЕИО на Съвета, освен ако не е обосновано друго.

Изследванията за мутагенност на радионуклидите не се считат за полезни в този случай.

Представя се информация за химичната токсичност и биоразпределение на съответния нерадиоактивен изотоп.

Модул 5

Клиничната информация, генерирана въз основа на клиничните изследвания с използване на самия прекурсор, не се счита за имаща отношение в конкретния случай на радиофармацевтичния прекурсор, който е предназначен единствено за целите на радиоактивното маркиране.

Въпреки това се представя информация, доказваща клиничната полза от радиофармацевтичния прекурсор тогава, когато същият е прикрепен към съответните носещи молекули.

3. ХОМЕОПАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В този раздел се определят специалните разпоредби относно прилагането на модули 3 и 4 по отношение на хомеопатичните лекарствени продукти съгласно определението в член 1, параграф 5.

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 се прилагат към документите, подадени в съответствие с член 15, по опростената процедура за регистрация на хомеопатични лекарствени продукти по член 14, параграф 1, както и към документите за издаване на разрешение за други хомеопатични лекарствени продукти съгласно член 16, параграф 1, като се вземат предвид следните изменения.

а) Терминология

Латинското име на хомеопатичния източник, описано в досието на заявление за разрешение за търговия, трябва да е в съответствие с латинското име в Европейската фармакопея или при липса на такова, в официална фармакопея на държава членка. Когато е уместно, се представя(т) и традиционното(ите) име(на), използвано(и) във всяка държава членка.

б) Контрол на изходните материали

Подробностите и документите по изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровините и междинните

продукти до крайното разреждане, предназначено за включване в крайния лекарствен продукт, се придружават от допълнителни данни за хомеопатичния източник и се прилагат към материалите в заявлението.

Общите изисквания за качество се прилагат за всички изходни материали и суровини, както и за междинните етапи на производствения процес до крайното разреждане, предназначено за включване в крайния лекарствен продукт. Ако това е възможно, се изисква количествен анализ в случай на присъствие на токсични компоненти, както и ако качеството не може да се контролира при крайното разреждане поради високата степен на разреждане. Всяка фаза на производствения процес — от изходните материали до крайното разреждане, предназначено за включване в крайния лекарствен продукт — се описва подробно.

В случай че в производствения процес съществува фаза разреждане, всички стъпки, включени във фазата разреждане, се извършват в съответствие с методите на производство на хомеопатични продукти, установени в съответната монография от Европейската фармакопея или, при липса на такава, в официална фармакопея на държава членка.

в) Контролни тестове на крайния лекарствен продукт

За крайните хомеопатични лекарствени продукти се прилагат общите изисквания за качество, като заявителят представя надлежна обосновка за всяко отклонение от тях.

Провеждат се изпитване за идентичност и количествен анализ на всички съставки със значение от гледна точка на токсикологията. Ако може да се представи обосновка, че за дадени съставки със значение от гледна точка на токсикологията не е възможно да се проведе изпитване за идентичност и/или количествен анализ, например поради степента на разреждането им в крайния лекарствен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разреждане.

г) Тестове за стабилност

Стабилността на крайния лекарствен продукт трябва да се докаже. Данните за стабилност на хомеопатичните източници обикновено се пренасят върху разрежданията/тритурациите, получени от тях. Ако не може да се проведе изпитване за идентичност или количествен анализ на активното вещество, например поради степента на разреждане,

може да се вземат под внимание данните за стабилност на лекарствената форма.

Модул 4

Разпоредбите на модул 4 се прилагат при опростената регистрация на хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14, параграф 1, заедно със следните спецификации.

Трябва да се представи обосновка за всякаква липсваща информация, например трябва да се представи обосновка защо доказването на приемливо ниво на безопасност може да бъде подкрепено въпреки липсата на някои проучвания.

4. РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Към заявленията за растителни лекарствени продукти се прилага пълно досие, в което се включват следните конкретни подробности.

Модул 3

Разпоредбите на модул 3, включително за съответствие с монография(и) от Европейската фармакопея, с прилагат за разрешаването на растителни лекарствени продукти. Взема се под внимание състоянието на научните знания към момента, когато се подава заявлението.

Вземат се под внимание следните специфични за растителните лекарствени продукти аспекти:

(1) Растителни вещества и растителни препарати

За целите на настоящото приложение термините „растителни вещества и растителни препарати“ се считат за равностойни на термините „herbal drugs and herbal drug preparations“ (растителни лекарства и растителни лекарствени препарати) съгласно определението в Европейската фармакопея.

По отношение на номенклатурата на растителното вещество се представят ботаническото научно име на растението (род, вид, вариетет и автор) и хемотипът (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителното вещество, другите имена (синоними, посочени в други фармакопеи) и лабораторният код.

По отношение на номенклатурата на растителния препарат се представят научното описание на растението (род, вид, разновидност и автор), както и хемотипът (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителния препарат, съотношението на растителното вещество към растителния препарат, разтворителя(ите) на екстракта, останалите наименования (синоними, упоменати в други фармакопеи) и лабораторният код.

За да се документира разделът за структурата на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, се представят физичната форма, описание на съставките с известно терапевтично действие или маркери (молекулна формула, относителна молекулна маса, структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимия, молекулната формула и относителната молекулна маса), както и други съставки.

За да се документира разделът за производителя на растителното вещество, се представят името, адресът и отговорността на всеки доставчик, включително подизпълнителите, и всяко предложено място или съоръжение, включен(о) в производството/събирането и изпитването на растителното вещество, когато това е целесъобразно.

За да се документира разделът за производителя на растителния препарат, се представят името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, и всеки предложен производствен обект или съоръжение, включен(о) в производството и изпитването на растителния препарат, когато това е целесъобразно.

По отношение на описанието на производствения процес и контрола по време на производство на растителното вещество се представя информация, с която да се опише по подходящ начин производството на растенията и събирането на растенията, включително географският източник на лекарственото растение, както и условията за отглеждане, събиране, сушене и съхранение.

По отношение на описанието на производствения процес и контрола по време на производство на растителния препарат се представя информация, с която да се опише по подходящ начин производственият процес на растителния препарат, включително описание на обработката, разтворителите и реагентите, етапите на пречистване и стандартизацията.

По отношение на разработването на производствения процес се представя кратко резюме с описание на разработването на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, като се взимат под внимание предложеният път на въвеждане и предложената употреба. По целесъобразност се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на

растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, използвани в подкрепящите библиографски данни, с растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, съдържащи се като активно(и) вещество(а) в растителния лекарствен продукт.

По отношение на изясняване на структурата и на други характеристики на растителното вещество се представя информация за ботаническото, макроскопското, микроскопското и фитохимичното охарактеризиране, както и за биологичната активност, ако е необходимо.

По отношение на изясняване на структурата и на други характеристики на растителния препарат се представя информация относно фито- и физикохимичното охарактеризиране, както и за биологичната активност, ако е необходимо.

Представят се спецификации за растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и).

Представят се аналитичните процедури, използвани за изпитване на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

По отношение на валидирането на аналитичните процедури се представя информация за валидирането на анализа, включително експериментални данни относно аналитичните процедури, използвани за изпитване на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

По отношение на анализите на партиди се представя описание на партидите и на резултатите от анализите на партиди за растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, включително на веществата, описани във фармакопеи.

Представя се обосновка за спецификациите на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

Представя се информация за сравнителните еталони или сравнителните материали, използвани за изпитване на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

Когато растителното вещество или растителният препарат са предмет на монография, заявителят може да кандидатства за сертификат за

пригодност, издаден от Европейския директорат по качеството на лекарствата.

(2) Растителни лекарствени продукти

По отношение на разработването на фармацевтичния състав се представя кратко резюме с описание на разработването на растителния лекарствен продукт, като се вземат предвид предложеният път на въвеждане и предложената употреба. По целесъобразност се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепящите библиографски данни, с растителния лекарствен продукт, за който се подава заявление.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ СИРАЦИ

— Когато се касае за лекарствен продукт сирак по смисъла на Регламент (ЕО) № 141/2000, може да се прилагат общите разпоредби от част II-6 (извънредни обстоятелства). В такъв случай заявителят обосновава в резюмето на клиничните данни и в резюмето на неклиничните данни поради какви причини не е възможно да се представи пълна информация и представя обосновка относно съотношението полза/риск за въпросното лекарство сирак.

— Когато заявител, подаващ заявление за разрешение за търговия за лекарство сирак, се позове на разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), подточка ii) и на част II-1 от настоящото приложение (добре установена медицинска употреба), системната и документирана употреба на въпросното вещество може да препраща — чрез дерогация — към употребата на това вещество в съответствие с разпоредбите на член 5 от настоящата директива.

ЧАСТ IV

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА МОДЕРНА ТЕРАПИЯ

1. ВЪВЕДЕНИЕ

При разрешенията за търговия за лекарствени продукти за модерна терапия, по смисъла на определението в член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007, се следват изискванията относно формàта (модули 1, 2, 3, 4 и 5), описани в част I от настоящото приложение.

Прилагат се техническите изисквания за модули 3, 4 и 5 за биологичните лекарствени продукти, описани в част I от настоящото приложение. Специфичните изисквания за лекарствените продукти за модерна терапия, описани в раздели 3, 4 и 5 от настоящата част, обясняват по какъв начин изискванията от част I се прилагат към лекарствените

продукти за модерна терапия. В допълнение там, където е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Поради специфичното естество на лекарствените продукти за модерна терапия при определяне на степента, до която в заявлението за разрешение за търговия да бъдат включени данни относно качеството, клинични и неклинични данни, може да се използва основан на риска подход в съответствие с научните насоки по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, посочени в раздел 4 от „Въведение и общи принципи“.

Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Рисковите фактори, които може да бъдат разглеждани, включват: произход на клетките (автоложни, алогенни, ксеногенни), способност на клетките да пролиферират и/или да се диференцират и да предизвикат имунна реакция, ниво на клетъчна манипулация, замърсяване на клетките с биоактивни молекули или структурни материали, естество на лекарствените продукти за генна терапия, степен на способност за репликация на вируси или микроорганизми, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност и начин на приложение или употреба.

В анализа на риска под внимание може да бъдат взети и други относими налични неклинични и клинични данни или опит с други, свързани лекарствени продукти за модерна терапия.

Всяко едно отклонение от изискванията на настоящото приложение се обосновава научно в модул 2 от заявлението. Когато се прилага описаният по-горе анализ на риска, същият се включва и описва в модул 2. В такъв случай използваната методология, естеството на установените рискове и изводите от основания на риска подход спрямо програмата за разработване и оценка се обсъждат, като се описват всички отклонения от изискванията на настоящото приложение вследствие на анализа на риска.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

За целите на настоящото приложение освен определенията, съдържащи се в Регламент (ЕО) № 1394/2007, се прилагат и определенията от раздели 2.1 и 2.2.

2.1. **Лекарствен продукт за генна терапия**

Лекарствен продукт за генна терапия означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана при или прилагана на хора с оглед на регулиране, поправяне, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;

б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантната нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни болести.

2.2. **Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки**

Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, относими за предвидената клинична употреба, или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и);

б) представя се като притежаващ свойства за лечение, профилактика или диагностициране на заболяване или се използва при или прилага на хора с оглед на фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

За целите на буква а) манипулациите, изброени по-специално в приложение I към Регламент (ЕО) № 1394/2007, не се считат за съществени манипулации.

3. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 3

3.1. **Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

Представя се описание на системата за проследимост, която притежателят на разрешението за търговия възнамерява да създаде и поддържа с цел да гарантира, че отделният продукт и неговите изходни материали и суровини, включително всички вещества, които може да се съдържат в него и влизат в контакт с клетките или тъканите, могат да бъдат проследени по време на осигуряването на материалите, производството,

опаковането, съхранението, транспортирането и доставянето до болничното заведение, лечебното заведение или частния медицински кабинет, където се използва продуктът.

Системата за проследимост е допълваща и съвместима с изискванията, определени в Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета([16]), що се отнася до човешките клетки и тъкани, различни от кръвни клетки, и в Директива 2002/98/ЕО, що се отнася до човешките кръвни клетки.

3.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

3.2.1. *Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали*

3.2.1.1. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и)

Крайният лекарствен продукт се състои от секвенция(и) на нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и), приготвена(и) в крайната първична опаковка за предвидената медицинска употреба. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и).

3.2.1.2. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ генетично модифицирани клетки

Крайният лекарствен продукт се състои от генетично модифицирани клетки, приготвени в крайната първична опаковка за предвидената медицинска употреба. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от клетки, генетично модифицирани с помощта на един от продуктите, описани в раздел 3.2.1.1 по-горе.

[16] ОВ L 102, 7.4.2004 г., стр. 48.

3.2.1.3. При продукти, състоящи се от вируси или вирусни вектори, изходните материали са компонентите, от които е получен вирусният вектор, т.е. основната култура за вирусния вектор или плазмидите, използвани за трансфекция на пакетажните клетки, и основната клетъчна банка за линията на пакетажните клетки.

3.2.1.4. При продукти, състоящи се от плазмиди, невирусни вектори и генетично модифициран(и) организъм(ми), различни от вируси или вирусни вектори, изходните материали са компонентите, използвани за генериране на производителната клетка, т.е. плазмидът, бактерията гостоприемник и основната клетъчна банка от рекомбинантни бактериални клетки.

3.2.1.5. При генетично модифицирани клетки изходните материали са компонентите, използвани за получаване на генетично модифицираните клетки, т.е. изходните материали за получаване на вектора, самият вектор и човешките или животинските клетки. Принципите на добрата производствена практика се прилагат надолу по веригата, считано от системата от банки, използвана за производството на вектора.

3.2.2. *Специфични изисквания*

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, раздели 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания:

а) представя се информация за всички изходни материали, използвани за производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетичното модифициране на човешки или животински клетки и доколкото е приложимо, за последващото култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се взема предвид евентуалното отсъствие на етапи на пречистване;

б) за продуктите, съдържащи микроорганизъм или вирус, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния щам;

в) свързаните с процеса примеси и свързаните с продукта примеси се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват вирусните замърсители с потенциал за репликация, ако векторът е разработен като такъв без възможност за репликация;

г) за плазмидите се прави количествено определяне на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта;

д) за генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, както и преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение.

За генетично модифицираните клетки в допълнение на специфичните изисквания за лекарствени продукти за генна терапия се прилагат изискванията за качество за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство (вж. раздел 3.3).

3.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.3.1. *Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали*

Крайният лекарствен продукт се състои от активното вещество, приготвено в неговата първична опаковка за предвидената медицинска употреба и в неговата окончателна комбинация за комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия.

Активното вещество се състои от клетките и/или тъканите, получени чрез инженерство.

Допълнителните вещества (напр. скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули и/или други компоненти), които са комбинирани с манипулирани клетки, от които те представляват неделима част, се считат за изходен материал, дори и да не са от биологичен произход.

Материалите, използвани по време на производството на активното вещество (напр. хранителна среда, растежни фактори), които не са предназначени да формират част от активното вещество, се считат за суровини.

3.3.2. *Специфични изисквания*

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, раздели 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания:

3.3.2.1. Изходни материали

а) Представя се обобщена информация за даряването, доставянето и контрола на човешките тъкани и клетки, използвани като изходни материали, в съответствие с Директива 2004/23/ЕО. Ако като изходен

материал се използват болестно променени клетки или тъкани (напр. ракови тъкани), тяхната употреба се мотивира.

б) Ако се оформят пулове от популации от алогенни клетки, се описват стратегиите за оформяне на тези пулове и мерките за осигуряване на проследимост.

в) При валидирането на производствения процес, при охарактеризирането на активното вещество и на крайния продукт, при разработването на анализи, при определянето на спецификациите и при изпитванията за стабилност се обръща внимание на потенциалната вариабилност, дължаща се на човешките или животинските тъкани и клетки.

г) За продукти на основата на ксеногенни клетки се представя информация за произхода на животните (като напр. географски произход, отглеждане, възраст), специфичните критерии за приемане, мерките за предотвратяване и проследяване на инфекциите при животните източници/донори, изследването на животните за инфекциозни агенти, включително вертикално предавани микроорганизми и вируси, както и доказателства, че предвидените за животните помещения са подходящи.

д) За продукти на основата на клетки, получени от генетично модифицирани животни, се описват специфичните характеристики на клетките, дължащи се на генетичната модификация. Дава се подробно описание на метода на създаване на трансгенното животно и на неговото охарактеризиране.

е) За генетичната модификация на клетки се прилагат техническите изисквания, посочени в раздел 3.2.

ж) Описва се и се обосновава схемата на изпитване на евентуалните допълнителни вещества (скелети, матрици, медицински изделия, биоматериали, биомолекули или други компоненти), които са комбинирани с клетки, получени чрез клетъчно инженерство, и които представляват неразделна част от тях.

з) За скелети, матрици, изделия, които попадат в обхвата на определението за медицинско изделие или за активно имплантируемо медицинско изделие, се представя информацията, изисквана съгласно раздел 3.4 за оценка на комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия.

3.3.2.2. Производствен процес

а) Производственият процес се валидира с цел гарантиране на повторяемостта на партидите и на процеса, функционалната цялост на клетките по време на производството и на транспортирането до момента на прилагане или използване, както и подходящия стадий на диференциация.

б) Ако клетките се култивират директно във или върху матрица, скелет или изделие, се представя информация за валидирането на процеса на клетъчно култивиране по отношение на клетъчния растеж, функцията и интегритета на комбинацията.

3.3.2.3. Охарактеризиране и стратегия за контрол

а) Представя се относима информация за охарактеризиране на клетъчната популация или на клетъчната смес по отношение на идентичност, чистота (напр. странични микробни агенти и клетъчни примеси), жизнеспособност, потенция, кариология, туморогенност и адекватност за предвидената лекарствена употреба. Доказва се генетичната стабилност на клетките.

б) Представя се информация за качеството и когато е възможно, количествена информация за свързаните с продукта и с процеса примеси, както и за всеки материал, който по време на производството може да доведе до появата на продукти от разграждане. Степента на определяне на примесите се обосновава.

в) Ако някои тестове за освобождаване не може да бъдат извършени за активното вещество или за крайния продукт, а само за основните междинни продукти и/или като тестове по време на производството, това се обосновава.

г) При наличие на биологично активни молекули (като растежни фактори, цитокини) като компоненти на продукта, получен на основата на клетки, тяхното въздействие и взаимодействие с другите компоненти на активното вещество се охарактеризира.

д) Когато триизмерната структура е част от предвидената функция, стадият на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и където е приложимо, генерираната извънклетъчна матрица се дават като част от охарактеризирането на съответните продукти на основата на клетки. Когато е необходимо, физикохимичното охарактеризиране се допълва от неклинични изпитвания.

3.3.2.4. Помощни вещества

За помощните вещества, използвани в лекарствени продукти на основата на клетки или тъкани (напр. компоненти на транспортната среда), се

прилагат изискванията за новите помощни вещества, определени в част I от настоящото приложение, освен ако има данни относно взаимодействията между клетките или тъканите и помощните вещества.

3.3.2.5. Проучване на разработването

В описанието на програмата за разработване се обръща внимание на избора на материали и процеси. По-специално се разглежда целостта на клетъчната популация в крайния фармацевтичен състав.

3.3.2.6. Сравнителни материали

Документира се и се описва сравнителен еталон, приложим и специфичен за активното вещество и/или крайния продукт.

3.4. Специфични изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия

3.4.1. *Лекарствен продукт за модерна терапия, съдържащ медицински изделия, съгласно посоченото в член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

Представя се описание на физическите характеристики, на действието на продукта и описание на методите за проектиране на продукта.

Описва се взаимодействието и съвместимостта между гените, клетките и/или тъканите и структурните компоненти.

3.4.2. *Комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия съгласно определението в член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

За клетъчната или тъканната част на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия се прилагат специфичните изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продукти на тъканното инженерство, определени в раздел 3.3, а при генетично модифицирани клетки — специфичните изисквания за лекарствените продукти за генна терапия, определени в раздел 3.2.

Медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие може да е неразделна част от активното вещество. Когато медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие е комбинирано с клетките по време на производството си или при прилагането или въвеждането на крайните продукти, клетките се считат за неразделна част от крайния продукт.

Представя се информация във връзка с медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие (което е неразделна част от активното вещество или от крайния продукт), която е относима за оценката на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия. Тази информация включва:

а) информация относно избора и предвидената функция на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие и демонстрация на съвместимостта на изделието с другите компоненти на продукта;

б) доказателства за съответствие на частта на медицинското изделие със съществените изисквания, определени в приложение I към Директива 93/42/ЕИО на Съвета([17]), или за съответствие на частта на активното имплантируемо медицинско изделие със съществените изисквания, определени в приложение 1 към Директива 90/385/ЕИО на Съвета([18]);

в) когато е приложимо, доказателства за съответствие на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие с изискванията относно СЕГ/ТСЕ, определени в Директива 2003/32/ЕО на Комисията([19]);

г) когато са налични, резултатите от всяко оценяване на частта на медицинското изделие или на частта на активното имплантируемо медицинско изделие от нотифициран орган в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО.

Нотифицираният орган, извършил оценяването, посочено в буква г) от настоящия раздел, представя при поискване на компетентния орган, оценяващ заявлението, всякаква информация, свързана с резултатите от оценяването в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО. Това може да включва информация и документи, съдържащи се в съответното заявление за оценяване на съответствието, когато такива са необходими за оценяване на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия като цяло.

4. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 4

4.1. **Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

Възможно е поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на лекарствените продукти за модерна терапия изискванията на

[17] ОВ L 169, 12.7.1993 г., стр. 1.
[18] ОВ L 189, 20.7.1990 г., стр. 17.
[19] ОВ L 105, 26.4.2003 г., стр. 18.

част I, модул 4 от настоящото приложение относно фармакологичното и токсикологичното изпитване на лекарствените продукти не винаги да бъдат целесъобразни. Техническите изисквания в раздели 4.1, 4.2 и 4.3 по-долу пояснят по какъв начин изискванията в част I от настоящото приложение се прилагат за лекарствените продукти за модерна терапия. Когато е целесъобразно и като се взема предвид спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия, са определени допълнителни изисквания.

Мотивацията за неклинична разработка и критериите, използвани за избор на съответните видове и модели (*in vitro* и *in vivo*), се представят и обосновават в обзора на неклиничните данни. Избраният(те) модел(и) на организми може да включва(т) животни, които са имунокомпрометирани, нокаутни, хуманизирани или трансгенетични. Разглежда се използването на хомоложни модели (напр. клетки на мишки, анализирани у мишки) или модели, имитиращи заболявания, особено при изследвания за имуногенност и имунотоксичност.

Освен изискванията от част I се представят безопасността, уместността и биосъвместимостта на всички структурни компоненти (като матрици, скелети и изделия) и на допълнителните вещества (като клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали и химически вещества), съдържащи се в крайния продукт. Вземат се предвид техните физични, механични, химични и биологични свойства.

4.2. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия**

С цел определяне на степента и вида на неклиничните изследвания, необходими за определяне на уместното ниво на неклиничните данни за безопасност, се отчитат дизайнът и видът на лекарствения продукт за генна терапия.

4.2.1. *Фармакология*

а) Представят се изследвания *in vitro* и *in vivo* във връзка с предлаганата терапевтична употреба (напр. изследвания на фармакодинамиката от типа „доказване на концепцията“), в които са използвани модели и съответните животински видове с цел да се покаже, че секвенцията от нуклеинова киселина достига до предвидената цел (прицелен орган или прицелни клетки) и изпълнява своята предвидена функция (степен на експресия и функционална активност). Представят се продължителността на действие на секвенцията от нуклеинова киселина и предлаганата схема на дозиране в клиничните изследвания.

б) Прицелна чувствителност: когато лекарственият продукт за генна терапия е предназначен да има селективна или целево ограничена функционалност, се представят изследвания, които да потвърдят спецификата и продължителността на функционалността и действието в прицелните клетки и тъкани.

4.2.2. *Фармакокинетика*

а) Изследванията на биоразпределението включват анализи на персистенцията, клирънса и мобилизацията. Изследванията на биоразпределението освен това се занимават и с риска от предаване на зародишната линия.

б) Заедно с оценката на риска за околната среда се представят проучвания на вирусоотделянето и риска от предаване на трети страни, освен ако в заявлението не е надлежно обосновано друго въз основа на вида на съответния продукт.

4.2.3. *Токсикология*

а) Оценява се токсичността на крайния лекарствен продукт за генна терапия. Освен това в зависимост от вида на продукта и като се вземат предвид индивидуалните изпитвания на активното вещество и на помощните вещества, и се оценява ефектът *in vivo* на продуктите, свързани със секвенцията на експресирана нуклеинова киселина, които нямат предназначение по отношение на физиологичната функция.

б) Изследванията за токсичност при еднократна доза може да се съчетаят с фармакологични и фармакокинетични проучвания за безопасност, напр. за изучаване на персистенцията.

в) Когато се предвижда продуктът да се прилага при човека многократно, се представят изследвания за токсичност при многократно прилагана доза. Начинът и схемата на приложение отразяват в голяма степен планираната клинична дозировка. В случаите, когато прилагането на еднократна доза може да доведе до продължителна функционалност на секвенцията на нуклеинова киселина у човека, се предвиждат изследвания за токсичност при многократно прилагана доза. Продължителността на изследванията може да бъде по-голяма от тази на стандартните изследвания за токсичност в зависимост от персистенцията на лекарствения продукт за генна терапия и очакваните възможни рискове. Представя се обосновка на продължителността.

г) Изследва се генотоксичността. Стандартните изследвания за генотоксичност обаче се провеждат само когато такива са необходими за изпитването на конкретен примес или компонент на системата за доставка.

д) Изследва се канцерогенността. Не се изисква провеждането на стандартните изследвания за канцерогенност при гризачи, наблюдавани през целия им живот. В зависимост от вида на продукта

обаче туморогенният потенциал се оценява в рамките на съответните *in vivo/in vitro* модели.

е) Репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм: Представят се изследвания на ефектите върху фертилитета и общата репродуктивна функция. Предоставят се изследвания на ембрионалната/феталната и перинаталната токсичност и изследвания на предаването на зародишната линия, освен ако в заявлението не е надлежно обосновано друго въз основа на вида на съответния продукт.

ж) *Допълнителни изследвания за токсичност*

— Изследвания за интеграция: за всеки лекарствен продукт за генна терапия се представят изследвания за интеграция, освен ако отсъствието на такива изследвания не е научно обосновано, напр. поради това, че секвенциите на нуклеинова киселина няма да проникнат в ядрата на клетките. При лекарствените продукти за генна терапия, за които не се очаква да са способни да се интегрират, не се провеждат изследвания за интеграция, ако данните за биоразпределението сочат риск от предаване на зародишната линия.

— Имуногенност и имунотоксичност: изследват се потенциалните ефекти на имуногенност и имунотоксичност.

4.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство

4.3.1. *Фармакология*

а) Първичните фармакологични изследвания трябва да са подходящи за доказване на концепцията. Изследва се взаимодействието на продуктите на основата на клетки с обкръжаващата ги тъкан.

б) Определя се количеството продукт, необходимо за постигане на желания ефект/ефективната доза, и в зависимост от вида на продукта — честотата на дозиране.

в) Вторичните фармакологични изследвания се вземат предвид с цел оценка на потенциалните физиологични ефекти, които не са свързани с желания терапевтичен ефект на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки, на продукта, получен чрез тъканно инженерство, или на допълнителните вещества, тъй като освен представляващите интерес протеини могат да бъдат секретирани и биологично активни

молекули или представляващите интерес протеини могат да имат нежелани целеви местоположения.

4.3.2. *Фармакокинетика*

а) Не се изискват конвенционални фармакокинетични изследвания за анализ на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията. Параметри като жизнеспособност, продължителност на живот, разпределение, растеж, диференциация и миграция обаче се изследват, освен ако не е надлежно обосновано друго въз основа на вида на съответния продукт.

б) За лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и продукти, получен чрез тъканно инженерство, които системно произвеждат биоактивни молекули, се изследват разпределението, продължителността и степента на експресия на тези молекули.

4.3.3. *Токсикология*

а) Оценява се токсичността на крайния продукт. Взема се предвид индивидуалното изпитване на активното(ите) вещество(а), помощните вещества, допълнителните вещества и всякакви свързани с процеса примеси.

б) Продължителността на наблюденията може да бъде по-голяма, отколкото при стандартните изследвания за токсичност и се вземат предвид очакваният жизнен цикъл на лекарствения продукт, както и неговият фармакодинамичен и фармакокинетичен профил. Представя се обосновка на продължителността.

в) Не се изискват конвенционални изследвания за канцерогенност и генотоксичност, освен по отношение на туморогенния потенциал на продукта.

г) Изследват се потенциалното имуногенно и потенциалното имунотоксично действие.

д) При продукти на основата на клетки, които съдържат животински клетки, се разглеждат и свързаните с тях специфични опасения за безопасността, като предаване на човека на ксеногенни патогени.

5. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 5

5.1. **Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

5.1.1. Специфичните изисквания в настоящия раздел на част IV са в допълнение към изискванията, определени в част I, модул 5 от настоящото приложение.

5.1.2. Когато клиничното приложение на лекарствени продукти за модерна терапия изисква специална съпътстваща терапия и предполага хирургични процедури, се анализира и описва терапевтичната процедура като цяло. Представя се информация за стандартизирането и оптимизирането на тези процедури по време на клиничното разработване.

Когато медицинските изделия, използвани по време на хирургични процедури за прилагане, имплантиране или поставяне на лекарствения продукт за модерна терапия, могат да окажат въздействие върху ефикасността или безопасността на продукта за модерна терапия, се представя информация за тези изделия.

Определят се специализираните експертни познания, необходими за извършване на дейностите по прилагане, имплантиране, поставяне или за последващите дейности. Когато е необходимо, се представя планът за обучение на медицинските специалисти по процедурите по употреба, прилагане, имплантиране или поставяне на тези продукти.

5.1.3. Като се има предвид че поради естеството на лекарствените продукти за модерна терапия процесът на тяхното производство може да се промени по време на клиничното разработване, може да се изискват допълнителни изследвания за доказване на съпоставимостта.

5.1.4. По време на клиничното разработване се прави необходимото по отношение на рисковете, възникващи от потенциални инфекциозни агенти или от използването на материал, получен от животински източници, и на мерките, предприети за тяхното намаляване.

5.1.5. Изборът на доза и схемата на употреба се определят чрез изследвания за установяване на дозата.

5.1.6. Ефикасността на предлаганите показания се подкрепя с подходящи резултати от клинични изследвания, използващи клинично значими клинични крайни точки за предвидената употреба. При някои клинични състояния може да бъдат изискани доказателства за дългосрочната ефикасност. Представя се стратегията за оценка на дългосрочната ефикасност.

5.1.7. В плана за управление на риска се включва стратегия за дългосрочно последващо проследяване на безопасността и ефикасността.

5.1.8. За комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия проучванията за безопасност и ефикасност се планират за комбинирания продукт като цяло и се извършват с него.

5.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

5.2.1. *Фармакокинетични изследвания при хора*

Фармакокинетичните изследвания при хора съдържат следните аспекти:

а) изследвания на вирусоотделянето с цел информация относно екскрецията на лекарствения продукт за генна терапия;

б) изследвания на биоразпределението;

в) фармакокинетични изследвания на лекарствения продукт и на частите на генната експресия (напр. експресирани протеини или геномни подписи).

5.2.2. *Фармакодинамични изследвания при хора*

При фармакодинамичните изследвания при хора се разглеждат експресията и функцията на секвенцията на нуклеинова киселина след прилагане на лекарствения продукт за генна терапия.

5.2.3. *Проучвания за безопасност*

При проучванията за безопасност се разглеждат следните аспекти:

а) поява на компетентен вектор за репликацията;

б) поява на нови щамове;

в) пресортиране на съществуващи геномни секвенции;

г) неоплазмена пролиферация вследствие на инсерционна мутагенност.

5.3. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки**

5.3.1. *Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирана(и) активна(и) биомолекула(и)*

За лекарствените продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирана(и) активна(и) биомолекула(и), се представя фармакокинетичният профил (по-специално разпределението, продължителността и количеството на експресия) на тези молекули, ако това е възможно.

5.3.2. *Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки*

По време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и дългосрочното прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки.

5.3.3. *Проучвания за безопасност*

При проучванията за безопасност се разглеждат следните аспекти:

а) разпределение и прикрепване след прилагане;

б) ектопично прикрепване;

в) онкогенна трансформация и достоверност на клетъчните/тъканните линии.

5.4. **Специфични изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство**

5.4.1. *Фармакокинетични изследвания*

Когато конвенционалните фармакокинетични изследвания не са подходящи за продуктите, получени чрез тъканно инженерство, по време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и разграждането на компонентите на получения чрез тъканно инженерство продукт.

5.4.2. *Фармакодинамични изследвания*

Фармакодинамичните изследвания се разработват и адаптират според спецификата на продуктите, получени чрез тъканно инженерство. Представят се доказателства за „доказване на концепцията“ и кинетиката на продукта за получаване на целевата регенерация, възстановяване или замяна. Вземат се предвид подходящите фармакодинамични маркери, свързани с предвидената(ите) функция(и) и структура.

5.4.3. *Проучвания за безопасност*

Прилага се раздел 5.3.3.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

УСЛОВИЯ ЗА КВАЛИФИКАЦИЯ НА КВАЛИФИЦИРАНО ЛИЦЕ

1. Квалифицираното лице трябва да притежава диплома за завършено висше образование в една или повече от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

2. Квалифицираното лице трябва да е придобило практически опит на пълно работно време в продължение на най-малко две години в едно или повече предприятия, които които притежават разрешение за производство, като е придобило достатъчно познания в областта на производството, изпитването, веригите на доставки, добрата производствена практика и системите за качество на фармацевтичните продукти, както и на регулаторните процеси и съдържанието на досиетата, за да гарантира качеството на лекарствените продукти.

3. Квалифицираното лице трябва да притежава диплома, сертификат или друго удостоверение за професионална квалификация, получено след завършен университетски курс на обучение или курс, признат за равностоен от съответната държава членка, с продължителност от най-малко четири години на теоретично и практическо обучение, по една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

   Минималната продължителност на университетския курс може да бъде обаче три и половина години, когато курсът е последван от период на теоретично и практическо обучение от поне една година и включва стаж от поне шест месеца в аптека, отворена за граждани, удостоверен с изпит на университетско ниво.

   Когато в държава членка съществуват едновременно два университетски курса или два курса, признати от държавата за равностойни, и ако единият от тях продължава четири години, а другият — три години, тригодишният курс, завършващ с получаване на диплома, сертификат или друго удостоверение за професионална квалификация, получено след завършен университетски курс или признатия му равностоен курс, се счита за отговарящ на условието за продължителност съгласно втора алинея, доколкото дипломите, сертификатите или другите удостоверения за професионална квалификация, получени при завършването на двата курса, са признати за равностойни от въпросната държава.

   Курсът трябва да включва теоретично и практическо обучение, обхващащо най-малко на следните основни предмети:

   а) експериментална физика

   б) обща и неорганична химия

   в) органична химия

   г) аналитична химия

   д) фармацевтична химия, включително анализ на медицински продукти

   е) обща и приложна биохимия (медицинска)

   ж) физиология

   з) микробиология

   и) фармакология

й) фармацевтични технологии

к) токсикология

л) фармакогнозия (изучаване на състава и ефектите на естествените активни вещества от растителен и животински произход).

Обучението по тези предмети следва да бъде така балансирано, че да позволи на съответното лице да изпълнява задълженията, определени в член 153.

Доколкото някои дипломи, сертификати или други удостоверения за професионална квалификация, посочени в първа алинея, не отговарят на критериите, установени в настоящия параграф, компетентният орган на държавата членка трябва да осигури съответното лице да предостави удостоверение за адекватни знания по въпросните предмети.

4. Квалифицираното лице трябва да е придобило практически опит в продължение на най-малко две години в едно или повече предприятия или организации с нестопанска цел, които притежават разрешение за производство на лекарствени продукти, в дейности като качествен анализ на лекарствените продукти, количествен анализ на активните вещества и извършване на тестовете и проверките, необходими за гарантиране на качеството на лекарствените продукти.

5. Лице, осъществяващо дейностите на лицето, посочено в член 152, от момента на начало на прилагане на Втора директива 75/319/ЕИО на Съвета[20] в държава членка, без да отговаря на разпоредбите на настоящото приложение, има право да продължи да осъществява тези дейности в Съюза.

6. Титулярят на диплома, сертификат или друго удостоверение за професионална квалификация, издадени при завършването на университетски курс — или на курс, признат от съответната държава членка като равностоен — по научна дисциплина, позволяваща му да осъществява дейностите на лицето, посочено в член 48, в съответствие със законодателството на тази държава членка, може — в случай че е започнал курса преди 21 май 1975 г. — да се счита за квалифициран да изпълнява в същата държава членка задълженията на лицето, посочено в член 152, при условие че преди това е осъществявал следните дейности в продължение на най-малко две години преди 21 май 1985 г. след нотифицирането на настоящата директива, в едно или повече предприятия или организации с нестопанска цел, които притежават разрешение за производство: надзор на производството или количествен и качествен анализ на активните вещества, както и извършването на необходимите тестове и проверки под прекия контрол на лицето, посочено в член 152, с цел гарантиране на качеството на лекарствените продукти.

[20] Втора директива 75/319/ЕИО на Съвета от 20 май 1975 г. относно сближаването на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с лекарствените продукти (ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 13). Директивата вече не е в сила.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

ДАННИ ВЪРХУ ЕТИКЕТА

Върху външната опаковка или, когато няма външна опакова, върху първичната опаковка на лекарствените продукти се посочват следните данни:

а) наименованието на лекарствения продукт, включително изписано с брайлова азбука, следвано от неговата концентрация и лекарствена форма и ако е целесъобразно, дали е предназначен за кърмачета, деца или възрастни; когато лекарственият продукт съдържа до три активни вещества, се включва международното непатентно наименование (INN) или, ако такова не съществува, общоприетото име;

б) посочване на активните вещества, изразени количествено и качествено за дозова единица или, според формата на прилагане — за даден обем или маса, като се използват общоприетите им имена;

в) лекарствената форма и съдържанието като маса, обем или брой на дозите на лекарствения продукт;

г) списък на помощните вещества, които имат признато действие или ефект и са включени в подробното ръководство, издадено съгласно член 68;

д) начинът на приложение и ако е необходимо, пътят на въвеждане. Предвижда се място за отбелязване на предписаната доза;

е) специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява на място далече от досега и погледа на деца;

ж) специално предупреждение, ако това е необходимо във връзка с лекарствения продукт;

з) дата на изтичане на срока на годност, посочена ясно (месец/година);

и) специални предпазни мерки при съхранение, ако има такива;

й) специфични предпазни мерки при изхвърляне на неизползваните лекарствени продукти или отпадъците, получени от лекарствени продукти, когато е целесъобразно, както и препратка към въведена подходяща система за събирането им;

к) името и адресът на притежателя на разрешението за търговия и когато е приложимо, името на представителя, упълномощен от притежателя да го представлява;

л) номерът на разрешението за търговия за целите на пускането на пазара на лекарствения продукт;

м) партидният номер на производителя;

н) при лекарствени продукти, които се отпускат без лекарско предписание — указания за употреба;

о) за лекарствени продукти, различни от радиофармацевтиците, посочени в член 67, параграф 1 — показатели за безопасност, които дават възможност търговците на едро и лицата, притежаващи

разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението:

i) да проверяват автентичността на лекарствения продукт, и

ii) да идентифицират отделните опаковки,

- както и средство, позволяващо проверка дали външната опаковка е била подправена.

ПРИЛОЖЕНИЕ V

СЪДЪРЖАНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратката характеристика на продукта съдържа в реда, посочен по-долу, следната информация:

(1) наименование на лекарствения продукт, следвано от концентрацията и лекарствената форма;

(2) качествен и количествен състав по отношение на активните вещества и на помощните вещества, знанието за които е съществено за правилното прилагане на лекарствения продукт. Използва се общоприетото име или химичното описание;

(3) лекарствена форма;

(4) клинични данни:

а) терапевтични показания;

б) дозировка и начин на приложение при възрастни и когато е необходимо, при деца;

в) противопоказания;

г) специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, а в случай на имунни лекарствени продукти — специални предпазни мерки, които да се вземат от лицата, които боравят с такива лекарствени продукти и ги прилагат на пациенти, както и предпазни мерки, които да се предприемат от пациента;

д) взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия;

е) употреба при бременност и кърмене;

ж) въздействие върху способността за шофиране и за работа с машини;

з) нежелани ефекти;

и) предозиране (симптоми, спешни процедури, антидоти);

(5) фармакологични свойства:

а) фармакодинамични свойства;

б) фармакокинетични свойства;

в) неклинични данни за безопасност;

(6) фармацевтични данни:

а) списък на помощните вещества;

б) основни несъвместимости;

в) срок на годност, при необходимост — след разтваряне на лекарствения продукт или след отваряне на първичната опаковка за първи път;

г) специални предпазни мерки при съхранение;

д) естество и съдържание на опаковката;

е) специални предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или на отпадъчни материали, получени от такъв лекарствен

продукт, ако е целесъобразно. За антимикробни лекарствени продукти в допълнение към предпазните мерки — предупреждение, че неправилното изхвърляне на лекарствения продукт допринася за антимикробната резистентност;

(7) притежател на разрешението за търговия;

(8) номера на разрешението за търговия;

(9) дата на първото разрешение за търговия или на подновяването на разрешението за търговия;

(10) дата на актуализиране на текста;

(11) за радиофармацевтици — пълни данни за вътрешната радиационна дозиметрия;

(12) за радиофармацевтици — допълнителни подробни инструкции за екстемпорално приготвяне и качествен контрол на такъв препарат и когато е целесъобразно, максималното време на съхранение, през което даден междинен препарат, като елуат или готов за употреба фармацевтичен продукт съответства на спецификациите си.

За разрешения за търговия по членове 9—12 и за последващите промени в тях не е необходимо да се включват частите от кратката характеристика на референтния лекарствен продукт, отнасящи се до показания или дозови форми, които все още са под патентна закрила по времето, когато генеричен или биоподобен лекарствен продукт се пуска на пазара.

ПРИЛОЖЕНИЕ VI

СЪДЪРЖАНИЕ НА ЛИСТОВКАТА

В листовката се съдържа в реда, посочен по-долу, следната информация:

(1) за идентифициране на лекарствения продукт:

а) наименованието на лекарствения продукт, следвано от неговата концентрация и лекарствената форма и ако е целесъобразно, дали е предназначен за кърмачета, деца или възрастни. Включва се и общоприетото име, когато лекарственият продукт съдържа само едно активно вещество и ако наименованието му е свободно избрано име;

б) фармако-терапевтичната група или вида действие, посочени с лесно разбираеми за пациента термини;

(2) терапевтичните показания;

(3) списък с информацията, необходима преди вземане на лекарствения продукт:

а) противопоказания;

б) подходящи предпазни мерки при употреба;

в) форми на взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие (например с алкохол, тютюн, храни), които може да повлияят на действието на лекарствения продукт;

г) специални предупреждения;

(4) необходимите и обичайни указания за правилна употреба, и по-специално:

а) дозировката;

б) начинът на приложение и ако е необходимо, пътят на въвеждане;

в) честотата на приложение, като при необходимост се посочва подходящото време, когато лекарственият продукт може или трябва да бъде приложен;

- и по целесъобразност, в зависимост от естеството на лекарствения продукт:

г) продължителността на лечението, когато то трябва да е ограничено;

д) действията, които да се предприемат в случай на предозиране (като напр. симптоми, спешни процедури);

е) начин на действие в случай на пропускате на една или повече дози;

ж) при необходимост указване на риска от ефекти на абстиненция;

з) специфична препоръка за консултация с лекаря или фармацевта, в зависимост от случая, за всякакви пояснения относно употребата на лекарствения продукт;

(5) описание на нежеланите лекарствени реакции, които може да възникнат при обичайна употреба на лекарствения продукт, и ако е необходимо, действията, които трябва да се предприемат в такъв случай;

(6) препращане към следното:

а) датата на изтичане на срока на годност, посочена на етикета, заедно с предупреждение лекарственият продукт да не се използва след тази дата;

б) когато е целесъобразно, специални предпазни мерки при съхранение;

в) ако е необходимо, предупреждение относно определени видими признаци на влошаване на качеството;

г) пълният качествен състав (по отношение на активните вещества и на помощните вещества) и количественият състав по отношение на активните вещества, като се използват общоприетите имена, за всяка форма на представяне на лекарствения продукт;

д) за всяка форма на представяне на лекарствения продукт — лекарствената форма и съдържанието като маса, обем или дозови единици;

е) информация за това къде е налична листовката във формати, достъпни за лица с увреждания;

ж) името и адреса на притежателя на разрешението за търговия и където е приложимо, името на неговите упълномощени представители в държавите членки;

з) името и адреса на производителя;

(7) датата на последната актуализация на листовката;

(8) за антимикробни средства — предупреждение, че неправилната употреба и изхвърлянето на лекарствения продукт допринасят за антимикробната резистентност.

В списъка, посочен в точка 3:

а) се взема предвид конкретното състояние на определени категории потребители (деца, бременни или кърмещи жени, хора в напреднала възраст, лица със специфични патологични състояния и лица с увреждания);

б) се посочва, ако е целесъобразно, възможното въздействие върху способността за шофиране или за работа с машини;

в) се изброяват помощните вещества, знанието за които е важно за безопасната и ефективната употреба на лекарствения продукт и които са включени в подробното ръководство, посочено в член 77.

ПРИЛОЖЕНИЕ VII

ОБЛАСТИ ЗА АДАПТИРАНИТЕ РАМКИ, ПОСОЧЕНИ В ЧЛЕН 28

Лекарствени продукти, съдържащи бактериофаги, в случаите, когато лекарственият продукт има променлив състав в зависимост от специфичния клиничен контекст

ПРИЛОЖЕНИЕ VIII

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕТО

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 2, параграф 1		Член 1, параграфи 1 и 2
Член 2, параграф 2		Член 1, параграф 4
Член 2, параграф 3		Член 1, параграф 3, и член 142, параграф 1, второ изречение
Член 3, параграфи 1, 2 и 3		Член 1, параграф 5, букви а), б) и в)
Член 3, параграф 7		Член 2, параграфи 1 и 2
Член 4, параграф 4		Член 1, параграф 10, буква а)
Член 110		Член 1, параграф 7
Член 4, параграф 3		Член 1, параграф 9
Член 4, параграф 5		Член 1, параграф 8
Член 5, параграф 1		Член 3, параграф 1
Член 5, параграф 2		Член 3, параграф 2
Член 5, параграф 3		Член 3, параграф 3
Член 5, параграф 4		Член 3, параграф 4
Член 6, параграф 1		Член 5
Член 6, параграф 2		Член 16, параграф 1
Член 7		Член 16, параграф 2
Член 6, параграф 1		Член 5, параграф 1
Член 8, параграф 3		Член 6, параграф 2 и приложение I
Член 8, параграф 3, втора и трета алинея		Член 6, параграфи 3 и 4

	Член 7 и член 8	Член 6, параграф 5
	Член 9	Член 6, параграф 6
Член 12		Член 7
Член 10, параграф 1, първа алинея		Член 9, параграф 1
Член 10, параграф 2, буква б), трето изречение		Член 9, параграф 3, втора алинея
Член 10, параграф 3, първа алинея		Член 9, параграф 3
Член 10, параграф 2, буква б), второ изречение		Член 9, параграф 4
Член 10, параграф 3		Член 10
Член 10, параграф 4		Член 11
Член 10а		Член 13
Член 10в		Член 14
Член 17, параграф 1, първа алинея		Член 30
Член 17, параграф 1, втора алинея		Член 33, параграфи 1 и 2, член 35
Член 17, параграф 2		Член 33, параграф 3
Член 18		Член 33, параграф 4
Член 19, параграф 1		Член 29, параграф 1, букви а), б) и в)
	Член 23, параграф 1	Член 48, параграфи 1 и 2
	Член 23, параграф 2, първа алинея, уводното изречение и букви а) и б)	Член 48, параграф 3
	Член 23, параграф 2, втора алинея	Член 48, параграф 4
	Член 23, параграф 3, втора алинея	Член 48, параграф 5
	Член 24	Член 48, параграф 6
	Член 28, параграф 1, втора алинея	Член 49, параграф 1

	Член 28, параграф 2	Член 49, параграф 2
	Член 28, параграф 3, първо изречение	Член 49, параграф 3
	Член 29, трета алинея	Член 49, параграф 4
Член 20, първа алинея		Член 8
Член 21		Член 43
Член 21а, първа алинея		Член 44, параграф 1, букви
Член 21а, втора алинея		Член 44, параграф 2
Член 22		Член 45, параграфи 1 и 2
Член 26, параграф 1		Член 47, параграф 1, букви а), б) и в)
Член 26, параграфи 2 и 3		Член 47, параграфи 2 и 3
Член 6, параграф 1а		Член 56, параграф 1
Член 23а, първа алинея		Член 56, параграф 2
Член 8, параграф 2		Член 56, параграф 6
Член 23а, трета алинея		Член 56, параграф 9
Член 25		Член 61
Член 70		Член 50
Член 71, параграф 1		Член 51, параграф 1, букви а)—г)
Член 71, параграф 2		Член 51, параграф 3
Член 71, параграф 3		Член 51, параграф 4
Член 71, параграфи 4 и 5		Член 51, параграфи 5 и 6
Член 72		Член 52
Член 73		Член 53
Член 74		Член 54
Член 74а		Член 55

Член 11, първа алинея, уводно изречение		Член 62, параграф 1
Член 11, втора алинея		Член 62, параграф 2
Член 11, четвърта алинея		Член 62, параграф 3
Член 58		Член 63, параграф 1
Член 63, параграф 2, първа алинея, първо изречение		Член 63, параграф 2
Член 58		Член 63, параграф 4
Член 59, параграф 1, първа алинея, уводно изречение		Член 64, параграф 1
Член 59, параграф 1, трета алинея		Член 64, параграф 2
Член 59, параграф 3		Член 64, параграф 3
Член 54, уводно изречение		Член 65, параграф 1
Член 54а		Член 67
Член 66		Член 68, параграфи 1, 2 и 3
Член 67		Член 68, параграф 4
Член 56		Член 70
Член 56а		Член 71
Член 57		Член 72
Член 62		Член 73
Член 63, параграф 1, първа и втора алинея		Член 74, параграфи 1 и 2
Член 63, параграф 2, първа алинея, второ изречение		Член 74, параграф 3
Член 63, параграф 3, второ изречение		Член 74, параграф 4
Член 63, параграф 3, първо изречение		Член 75, уводното изречение и букви а) и б)
Член 61		Член 76

Член 60		Член 78
Член 64		Член 79
Член 65		Член 77
Член 10, параграф 5		Член 81, параграф 2, буква г)
Член 10, параграф 6		Член 85
Член 27		Член 37
Член 28, параграф 1		Член 34, параграфи 1 и 2, член 36, параграфи 1 и 2
Член 28, параграф 2		Член 36, параграфи 5 и 6
Член 28, параграф 3		Член 34, параграф 5
Член 28, параграфи 4 и 5		Член 34, параграфи 6 и 7, член 36, параграфи 6 и 8
Член 29, параграфи 1, 2 и 3		Член 38, параграфи 1, 2 и 3
Член 29, параграф 4, първо изречение		Член 38, параграф 4
Член 29, параграф 6		Член 38, параграф 5
Член 30, параграф 1		Член 39
Член 30, параграф 2		Член 40
Член 32, параграфи 1, 2 и 3		Член 41, параграфи 1, 2 и 3
Член 32, параграф 4, първа алинея, уводното изречение и букви а)—г)		Член 41, параграф 4, първа алинея, уводното изречение и букви а)—г)
Член 32, параграф 4, втора и трета алинея		Член 41, параграф 4, втора и трета алинея
Член 32, параграф 5		Член 41, параграф 5
Член 33		Член 42
Член 81, трета алинея		Член 56, параграф 3, втора алинея
	Член 33	Член 59
	Член 35	Член 60

Член 34		Член 42
	Член 36, параграф 1	Член 86, параграф 1
	Член 36, параграф 2	Член 86, параграф 2
	Член 36, параграф 3	Член 86, параграф 3
	Член 36, параграф 5	Член 86, параграф 4
Член 22а, първа алинея, уводното изречение и букви а) и б)		Член 87, параграф 1, първа алинея, уводното изречение и букви а) и б)
Член 22а, втора алинея		Член 87, параграф 1, втора алинея
Член 22а, параграфи 2 и 3		Член 87, параграфи 2 и 3
Член 22б		Член 88
Член 22в		Член 89
Член 23, параграфи 1, 2 и 3		Член 90, параграфи 1, 2 и 3
Член 23, параграф 4, първа алинея		Член 90, параграф 4, първо изречение
Член 23, параграф 4, втора алинея		Член 90, параграф 5
Член 23б, параграф 1		Член 92, параграф 2
Член 23б, параграф 2		Член 92, параграф 3, първо и второ изречение
Член 23б, параграф 2а		Член 92, параграф 4, уводното изречение и букви
Член 35		Член 93
	Член 45, параграф 1	Член 94, параграф 1
	Член 46, параграф 3	Член 94, параграф 3
	Член 46, параграф 4	Член 94, параграф 4
	Член 46, параграф 5	Член 94, параграф 5
Член 31, параграф 1, първа алинея		Член 95, параграф 1, първа алинея, първо изречение

		Член 95, параграф 1, първа алинея, второ изречение
Член 31, параграф 1, втора и пета алинея		Член 95, параграф 1, втора и пета алинея
Член 31, параграфи 2, 3 и 4		Член 95, параграфи 2, 3 и 4
Член 101		Член 96
Член 102, първа алинея, букви а)—д)		Член 97, параграф 1
Член 102, втора алинея		Член 97, параграф 2
Член 103		Член 98
Член 104, параграфи 1 и 2		Член 99, параграфи 1, 2 и 3
Член 104, параграф 3, първа алинея		Член 99, параграф 4
Член 104, параграф 3, втора алинея		Член 99, параграф 5
Член 104, параграф 4		Член 99, параграф 6
Член 104а		Член 100
Член 105		Член 101
Член 106		Член 102, параграф 1, уводното изречение и букви а)—в) и д)
Член 107л		Член 103
Член 106а		Член 104
Член 107		Член 105, параграфи 1—5
Член 107а, параграф 1, първа алинея, първо изречение		Член 106, параграф 1, първа алинея, първо изречение
Член 107а, параграф 1, първа алинея, второ изречение		Член 106, параграф 1, първа алинея, трето изречение
Член 107а, параграф 1, втора алинея		Член 106, параграф 1, втора алинея
Член 107а, параграфи 2—6		Член 106, параграфи 2—6

Член 107б, параграф 1, първа алинея		Член 107, параграф 1, първа алинея
Член 107б, параграф 1, втора и трета алинея		Член 107, параграф 2
Член 107б, параграфи 2 и 3		Член 107, параграфи 3 и 4
Член 107в		Член 108
Член 107г		Член 109
Член 107д		Член 110
Член 107е		Член 111
Член 107ж		Член 112
Член 107з		Член 113
Член 107и		Член 114
Член 107й		Член 115
Член 107к		Член 116
Член 107м		Член 117
Член 107н		Член 118
Член 107о		Член 119
Член 107п		Член 120
Член 107р		Член 121
Член 108		Член 122
Член 108а		Член 123
Член 108б		Член 124
Член 13		Член 125
Член 14		Член 126
Член 15		Член 127
Член 39		Член 128

Член 68		Член 129
Член 69		Член 130
Член 100		Член 131
Член 124		Член 132
Член 16, параграфи 1 и 2		Член 133
Член 16, параграф 3, членове 53, 85 и 119		Член 133, параграф 3
Член 16а		Член 134
Член 16б		Член 135
Член 16в		Член 136
Член 16г		Член 137
Член 16д		Член 138
Член 16е		Член 139
Член 16ж		Член 140
Член 16з, параграф 1		Член 141, параграф 1
Член 16з, параграф 2		Член 141, параграф 2, първа и втора алинея
Член 16з, параграф 2, пета алинея		Член 141, параграф 2, трета алинея
Член 16з, параграфи 3 и 4		Член 141, параграфи 3 и 4
Член 40, параграф 1		Член 142, параграф 1
Член 40, параграф 2, първа алинея		Член 142, параграф 2
Член 40, параграф 2, втора алинея		Член 142, параграф 3, уводното изречение и буква а)
Член 40, параграф 3		Член 142, параграф 4
Член 40, параграф 4		Член 142, параграф 5

Член 41, първа алинея		Член 143, параграф 1, уводното изречение и букви а), б) и в)
Член 41, втора алинея		Член 143, параграф 2
Член 42		Член 144, параграф 1, първа алинея, член 144, параграфи 2
Член 43		Член 144, параграф 1, втора алинея
Член 44		Член 145
Член 45		Член 146
Член 46		Член 147, параграфи 1 и 2
Член 47а		Член 149
Член 52б, параграф 1		Член 150, параграф 1
Член 118б		Член 150, параграф 2
Член 52б, параграф 2		Член 150, параграф 3
Член 48, параграфи 1 и 2		Член 151, параграфи 1 и 2
Член 49, параграф 1		Член 152, параграф 1
Член 51		Член 153, параграфи 1, 2 и 3
Член 52		Член 154
Член 52 а		Член 157
Член 47, първа—четвърта алинея		Член 160
Член 47, пета алинея		Член 161
Член 127		Член 155
Член 46а		Член 156
Член 52 а		Член 157
Член 46б, параграфи 1, 2 и 3		Член 158, параграфи 1, 2 и 3
Член 46б, параграф 4		Член 158, параграф 4

Член 111б		Член 159
Член 76		Член 162
Член 77		Член 163
Член 78		Член 165, параграф 1, второ изречение
Член 79		Член 164
Член 80		Член 166, параграфи 1—4
Член 81		Член 167
Член 82		Член 168
Член 83		Член 169
Член 85а		Член 170
Член 85б, параграф 1		Член 171, параграф 1
Член 85б, параграф 2, първа и трета алинея		Член 171, параграф 2
Член 85б, параграфи 3 и 4		Член 171, параграфи 3 и 4
Член 85в, параграфи 1 и 2		Член 172, параграфи 1 и 2
Член 85в, параграф 6		Член 172, параграф 3
Член 85в, параграф 3		Член 173, параграфи 1 и 2
Член 85в, параграф 4		Член 174, параграф 1
Член 85в, параграф 5		Член 174, параграф 2
Член 85г		Член 174, параграф 3
Член 86		Член 175
Член 87		Член 176, параграфи 1, 2 и 3
Член 88		Член 177
Член 89		Член 178
Член 90		Член 179

Член 91		Член 180
Член 92		Член 181
Член 93		Член 182
Член 94		Член 183
Член 95		Член 184
Член 96, параграф 1		Член 185, параграф 1
Член 96, параграф 2		Член 185, параграф 3
Член 97		Член 186
Член 98		Член 187
Член 111, параграф 1		Член 188, параграфи 1, 2 и 6
Член 111, параграф 1а		Член 188, параграф 3, буква а)
Член 111, параграф 1б, първа алинея		Член 188, параграф 3, буква б)
Член 111, параграф 1б, втора алинея, букви а) и б)		Член 188, параграф 5, букви б), г) и е)
Член 111, параграф 1в		Член 188, параграф 6
Член 111, параграф 1г		Член 188, параграф 5, буква ж)
Член 111, параграф 1ж		Член 188, параграф 7
Член 111, параграф 1з		Член 188, параграф 8
Член 111, параграф 3, първа алинея		Член 188, параграф 9
Член 111, параграф 3, втора алинея		Член 188, параграф 10
Член 111, параграф 3, трета алинея		Член 188, параграф 11
Член 111, параграф 4		Член 188, параграф 12
Член 111, параграф 5, първа алинея		Член 188, параграф 13

Член 111, параграф 6		Член 188, параграф 15
Член 111, параграф 7		Член 188, параграф 16
Член 111, параграф 8		Член 188, параграф 17
Член 111а, първа алинея		Член 190, параграф 1
Член 111а, втора алинея		Член 190, параграф 2
Член 112		Член 191
Член 113		Член 192
Член 114		Член 193
Член 115		Член 194
Член 116, първа алинея		Член 195, параграф 1
Член 116, втора и трета алинея		Член 195, параграфи 3 и 4
Член 118, параграф 1		Член 195, параграф 5
Член 117, параграф 1		Член 196, параграф 1, уводното изречение и букви а)—д)
Член 117, параграфи 2 и 3		Член 196, параграфи 2 и 3
Член 117а, параграфи 1—3		Член 197
Член 118, параграф 2		Член 198
Член 126		Член 199
Член 118а		Член 206
Член 118, буква в)		Член 201, параграф 2
Член 122		Член 202
Член 123		Член 203
Член 125		Член 204
Член 126а, параграфи 1—4		Член 205
Член 126б		Член 208

Член 127б		Член 207
Член 5а		Член 209, параграф 1
Член 8, параграф 2а и параграф 2б, първа алинея		Член 209, параграф 2, първа алинея
Член 8, параграф 2б, втора алинея		Член 209, параграф 2, втора алинея
Член 18а, параграфи 1 и 2		Член 209, параграфи 3 и 4
Член 20, втора алинея		Член 209, параграф 5
Член 40, параграф 1а, първа алинея		Член 209, параграф 6
Член 40, параграф 3а		Член 209, параграф 7
Член 48, параграф 3		Член 209, параграф 8
Член 104, параграф 3, трета алинея		Член 209, параграф 9
Член 127г, параграф 1		Член 209, параграф 10
Член 111в		Член 210
Член 8, параграф 2б		Член 211, параграф 1
Член 20, втора алинея		Член 211, параграф 2
Член 40, параграф 1а		Член 211, параграф 3
Член 40, параграф 3а		Член 211, параграф 4
Член 126в		Член 211, параграф 5
Член 127г		Член 211, параграф 9
Член 127в		Член 212
Член 120		Член 213
Член 121, параграф 1		Член 214, параграф 1
Член 121, параграф 2, първа алинея		Член 214, параграф 2

Член 121, параграф 3, първа алинея		Член 214, параграф 3
Член 121, параграф 4		Член 214, параграф 4
Член 121a		Член 215
Член 8, параграф 3, букви а)—в)		Приложение I, точки 1, 2 и 3
Член 8, параграф 3, букви г)—и)		Приложение I, точки 6—12
Член 8, параграф 3, букви иа)—м)		Приложение I, точки 14—20
Член 9		Приложение I, точка 22
Приложение I		Приложение II
Член 49, параграф 2		Приложение IV, точка 1
Член 49, параграф 2		Приложение IV, точка 4
Член 49, параграф 3, първа алинея		Приложение IV, точка 5
Член 50, параграф 1		Приложение IV, точка 6
Член 50, параграф 2, първа алинея		Приложение IV, точка 7
Член 54		Член 65; Приложение V
Член 11		Приложение VI
Член 59		Приложение VII, точки 1—7