EUROPSKA
KOMISIJA

Bruxelles, 26.4.2023.
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

PRILOZI

Prijedlogu DIREKTIVE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

o zakoniku Unije o lijekovima za humanu primjenu i o stavljanju izvan snage Direktive 2001/83/EZ i Direktive 2009/35/EZ

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

PRILOG I.

INFORMACIJE IZ ZAHTJEVA

(1) Naziv ili tvrtka i stalna adresa podnositelja zahtjeva, i kada je primjenjivo proizvođača.

(2) Naziv lijeka.

(3) Kvalitativni i kvantitativni podaci za sve sastojke lijeka, uključujući navođenje međunarodnog nezaštićenog naziva (INN) koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, ako takvo ime postoji za lijek, ili upućivanje na odgovarajući kemijski naziv.

(4) Procjena rizika za okoliš u skladu sa zahtjevima iz članaka 22. i 23.

(5) Za lijek za humanu primjenu koji sadržava genetski modificirane organizme ili se od njih sastoji, procjena rizika za okoliš s identifikacijom i karakterizacijom mogućih opasnosti za zdravlje ljudi i životinja i okoliš. Procjena se provodi u skladu s elementima opisanima u članku 8. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004] te zahtjevima iz Priloga II. ovoj Direktivi na temelju načela utvrđenih u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća[1] uzimajući u obzir specifičnosti lijekova.

(6) Opis proizvodnog postupka.

(7) Terapijske indikacije, kontraindikacije i nuspojave.

(8) Doziranje, farmaceutski oblik, način i put primjene te očekivani rok valjanosti.

(9) Razloge zbog kojih je potrebno poduzeti posebne mjere opreza kod čuvanja lijeka, njegovog davanja pacijentu te odlaganja u otpad uz naznaku svih mogućih opasnosti koje lijek predstavlja za okoliš.

(10) Opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač.

(11) Pisanu potvrdu da je proizvođač lijeka, provodeći inspekcije u skladu s člankom 160., provjerio da se proizvođač djelatne tvari pridržavao načela dobre proizvođačke prakse. Pisana potvrda mora sadržavati informaciju o datumu inspekcije i izjavu o ishodu inspekcije kojom se potvrđuje da je proizvodnja u skladu s načelima dobre proizvođačke prakse.

(12) Rezultati:

- (a) farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja,
- (b) nekliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja,
- (c) kliničkih ispitivanja.

(13) Prema potrebi, dokazi iz drugih izvora kliničkih podataka (neintervencijskih kliničkih studija, registara).

(14) Sažetak farmakovigilancijskog sustava podnositelja zahtjeva koji mora sadržavati sljedeće elemente:

[1] Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom uvođenju u okoliš genetski modificiranih organizama i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ – Deklaracija Komisije (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

(a) dokaz da podnositelj zahtjeva ima na raspolaganju kvalificiranu osobu odgovornu za farmakovigilanciju,

(b) države članice u kojima kvalificirana osoba ima prebivalište i obavlja svoje dužnosti,

(c) podaci za kontakt kvalificirane osobe,

(d) izjava koju je potpisao podnositelj zahtjeva da podnositelj ima potrebna sredstva za ispunjavanje zadataka i odgovornosti iz poglavlja VI.,

(e) uputa na lokaciju gdje se čuva glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu za lijek.

(15) Plan upravljanja rizikom s opisom sustava upravljanja rizikom kojeg će podnositelj uvesti za dotični lijek zajedno sa sažetkom plana.

(16) Izjava kojom se potvrđuje da klinička ispitivanja provedena izvan Europske unije zadovoljavaju etičke zahtjeve Uredbe (EU) br. 536/2014.

(17) Sažetak opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 62., nacrt (mock-up) vanjskog pakiranja lijeka s podacima iz Priloga IV. i unutarnjeg pakiranja lijeka s podacima iz članka 66., zajedno s uputom o lijeku u skladu s člankom 64.

(18) Proizvodnu dozvolu proizvođača.

(19) Kopije sljedećeg:

(a) svih odobrenja za stavljanje u promet, dobivenih u drugoj državi članici ili u trećoj zemlji, sažetka podataka o sigurnosti uključujući podatke sadržane u periodičkim izvješćima o neškodljivosti, ako su dostupni, i izvješća o nuspojavama, zajedno s popisom onih država članica u kojima je zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet predan u skladu s ovom Direktivom i u postupku je obrade;

(b) sažetka opisa svojstava lijeka koje je predložio podnositelj u skladu s člankom 62. ili kako su ga odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 43. i uputa za uporabu lijeka predloženih u skladu s člankom 64. ili kako su ih odobrila nadležna tijela države članice u skladu s člankom 76.;

(c) pojedinosti svake odluke o odbijanju davanja odobrenja za stavljanje u promet bilo u Uniji ili trećoj zemlji, i razloge za takvu odluku.

(20) Preslika uvrštenja lijeka u skupinu lijekova za rijetke bolesti kako su definirani u članku 63. [revidirane Uredbe (EZ) br. 726/2004], zajedno s kopijom relevantnog mišljenja Agencije.

(21) Ako se zahtjev odnosi na antimikrobik, zahtjev sadržava i sljedeće:

a) plan upravljanja uporabom antimikrobika u kojem se posebno navodi sljedeće:

(i) informacije o mjerama za ublažavanje rizika radi smanjenja razvoja antimikrobne rezistencije povezane s uporabom, propisivanjem i primjenom lijeka;

(ii) na koji način nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava pratiti otpornost na antimikrobik;

b) opis posebnih zahtjeva o informacijama navedenih u članku 58.;

c) pojedinosti o veličini pakiranja koja odgovara uobičajenom doziranju i trajanju liječenja.

(22) Ako se zahtjev odnosi na odobrenje za stavljanje u promet generatora radionuklida, pored informacija iz članaka 6. i 7. zahtjev sadržava i:

(a) opis cjelokupnog sustava i detaljan opis sastavnih dijelova sustava koji mogu utjecati na sastav ili kakvoću priprave kćeri nuklida, i

(b) podatke o kakvoći i količini eluata ili sublimata.

(23) Potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi.

PRILOG II.

ANALITIČKI, FARMAKOTOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LIJEKOVA SADRŽAJ

Uvod i opća načela

Uvod i opća načela

DIO I.	Zahtjevi za standardnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet
1.	Modul 1: Administrativni podaci
1.1.	Sadržaj
1.2.	Obrazac prijave
1.3.	Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku
1.3.1.	Sažetak opisa svojstava lijeka
1.3.2.	Označivanje i uputa o lijeku
1.3.3.	Nacrti (mock-up) i uzorci
1.3.4.	Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama
1.4.	Podaci o stručnjacima
1.5.	Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva
1.6.	Procjena rizika za okoliš
2.	Modul 2: Sažeci
2.1.	Sveukupni sadržaj
2.2.	Uvod
2.3.	Izvješće stručnjaka o kakvoći
2.4.	Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji
2.5.	Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji
2.6.	Neklinički sažetak
2.7.	Klinički sažetak
3.	Modul 3: Kemijski, farmaceutski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže kemijske i/ili biološke djelatne tvari
3.1.	Oblik i prikaz
3.2.	Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi
3.2.1.	Djelatna/e tvar(i)
3.2.1.1.	Opći podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama
3.2.1.2.	Postupak proizvodnje djelatne(-ih) tvari
3.2.1.3.	Karakterizacija djelatne(-ih) tvari
3.2.1.4.	Provjera kakvoće djelatne(-ih) tvari

3.2.1.5. Poredbeni standardi ili tvari

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari.

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

3.2.2. Gotovi lijek

3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

3.2.2.4. Provjera pomoćnih tvari

3.2.2.5. Provjera kakvoće gotovog lijeka

3.2.2.6. Poredbeni standardi ili tvari

3.2.2.7. Pakovanje gotovog lijeka

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

4. Modul 4: Izvješća o nekliničkim ispitivanjima

4.1. Oblik i prikaz

4.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

5. Modul 5: Izvješća o kliničkim ispitivanjima

5.1. Oblik i prikaz

5.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

5.2.1. Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima

5.2.2. Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu

5.2.3. Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.4. Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.5. Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti

5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

5.2.6. Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

5.2.7. Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima

Dio II.: Posebni zahtjevi i dokumentacija za davanje odobrenja za stavljanje u promet

1. Provjerena medicinska uporaba

2 Istovrsni lijekovi

3. Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama

4. Sličan biološki lijek

5. Lijekovi s novom kombinacijom djelatnih tvari

6. Dokumentacija za davanje odobrenja u iznimnim okolnostima

7. Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja

Dio III. Posebne grupe lijekova

1. Biološki lijekovi

1.1. Lijekovi iz krvne plazme

1.2. Cjepiva

2. Radiofarmaceutici i prekursori

2.1. Radiofarmaceutici

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

3. Homeopatski lijekovi

4. Biljni lijekovi

5. Lijekovi za liječenje teških i rijetkih bolesti („orphan" lijekovi)

Dio IV. Lijekovi za naprednu terapiju

1. Uvod

2. Definicije

2.1. Lijek za gensku terapiju

2.2. Lijek za terapiju somatskim stanicama

3. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 3.

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

3.2.2. Posebni zahtjevi

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

3.3.1. Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali

3.3.2. Posebni zahtjevi

3.3.2.1. Polazni materijali

3.3.2.2. Proizvodni proces

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

3.3.2.4. Pomoćne tvari

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

3.3.2.6. Referentni materijali

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode

3.4.1. Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007

3.4.2. Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007

4. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 4.

4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

4.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

4.2.1. Farmakologija

4.2.2. Farmakokinetika

4.2.3. Toksikologija

4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

4.3.1. Farmakologija

4.3.2. Farmakokinetika

4.3.3. Toksikologija

5. Posebni zahtjevi koji se odnose na modul 5

5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima

5.2.2. Farmakodinamička ispitivanja na ljudima

5.2.3. Studije o sigurnosti

5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama

5.3.1. Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula

5.3.2. Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama

5.3.3. Studije o sigurnosti

5.4. Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva

5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja

5.4.2. Farmakodinamička ispitivanja

5.4.3. Studije o sigurnosti

Uvod i opća načela

(1) Podaci i dokumenti koji prate zahtjev za davanje odobrenja u skladu s člancima 8. i 10., stavkom 1. prilažu se u skladu sa zahtjevima propisanima ovim Prilogom i smjernicama koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 2 B, Obavijest podnositeljima zahtjeva, Lijekovi za humanu primjenu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Zajednički tehnički dokument (ZTD).

(2) Pojedinosti i dokumenti prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Europska zajednica; Modul 2 sadrži sažetak o kakvoći, neklinički i klinički sažetak, Modul 3 sadrži kemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži neklinička izvješća, dok Modul 5 sadrži klinička izvješća. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH([2]) regije (Europska zajednica, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula prilaže se strogo sukladno s formatom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja potanko opisanom u svesku 2 B gore spomenute obavijesti podnositeljima zahtjeva.

(3) Izgled ZTD-a Europske zajednice primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za davanje odobrenja bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizirani, međusobno priznavanje ili nacionalni) ili temelji li se na potpunom ili skraćenom postupku. Također je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove kemijske tvari (NCE), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, cjepiva, biljne lijekove itd.

(4) Prilikom pripreme dokumentacije za davanje odobrenja, podnositelji su također dužni voditi računa o znanstvenim smjernicama koje se odnose na kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost lijekova namijenjenih za humanu primjenu koje je usvojilo Povjerenstvo za izvorne lijekove (CPMP) i objavila Europska agencija za procjenu lijekova (EMEA) i druge smjernice Zajednice koje se odnose na lijekove a objavila ih je Komisija u različitim svescima Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.

(5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kakvoću (kemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opće monografije i opća poglavlja Europske farmakopeje.

(6) Postupak proizvodnje mora biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 91/356/EEZ o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu primjenu([3]) i načelima i smjernicama o DPP-u, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Europskoj zajednici, svezak 4.

(7) Dokumentacija mora sadržavati sve podatke bitne za ocjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljne ili nepovoljne za taj lijek. Osobito, potrebno je

[2] Međunarodna konferencija o usklađivanju tehničkih uvjeta za registraciju lijekova za humanu primjenu.
[3] SL L 193, 17.7.1991., str. 30.

navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmako-toksikološkom ili kliničkom ispitivanju ili pokusu koji se odnosi na lijek i/ili završenim pokusima koji se odnose na terapijske indikacije koje nisu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.

(8) Svi klinički pokusi, koji se provode unutar Europske zajednice, moraju biti u skladu s propisanim uvjetima Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih uz primjenu dobre kliničke prakse u provođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenima za humanu primjenu([4]). Vodeći računa o tome tijekom ocjene dokumentacije, klinički pokusi provedeni izvan Europske zajednice, a koji se odnose na lijekove namijenjene uporabi u Europskoj zajednici, moraju se dizajnirati, provoditi i uključiti u izvješća u skladu s etičkim načelima i načelima dobre kliničke prakse, temeljeno na načelima jednakima odredbama Direktive 2001/20/EZ. Potrebno ih je provoditi u skladu s etičkim načelima koja su sadržana, primjerice, u Helsinškoj deklaraciji.

(9) Nekliničke (farmako-toksikološke) studije trebaju se provoditi u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Vijeća 87/18/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu načela dobre laboratorijske prakse i ocjene njihove primjene u ispitivanju kemijskih tvari([5]) i 88/320/EEZ o pregledu i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP)([6]).

(10) Države članice također su dužne osigurati da se svi pokusi na životinjama provode u skladu s Direktivom Vijeća 86/609/EEZ od 24. studenoga 1986. o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja za pokuse i druge znanstvene svrhe.

(11) S ciljem praćenja ocjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nisu sadržane u izvornom zahtjevu za davanje odobrenja i sve informacije o farmakovigilanciji dostavljaju se nadležnom tijelu. Po izdavanju odobrenja za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu s propisanim uvjetima Uredbe Komisije (EZ) br. 1084/2003([7]) i (EZ) br. 1085/2003([8]) ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i uvjetima iz sveska 9 izdanja Komisije Pravila za lijekove u Europskoj zajednici.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

— Dio I. opisuje format zahtjeva za davanje odobrenja, sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje, uputu o lijeku i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).

[4] SL L 121, 1.5.2001., str. 34.
[5] SL L 15, 17.1.1987., str. 29.
[6] SL L 145, 11.6.1988., str. 35.
[7] Vidjeti str. 1. ovog Službenog lista
[8] Vidjeti str. 1. ovog Službenog lista

— Dio II. sadrži ograničenja kod „Posebnih zahtjeva za davanje odobrenja”, tj. u slučaju dobro poznate medicinske uporabe, istovrsnih lijekova, novih kombinacija poznatih tvari, sličnih bioloških lijekova, iznimnih okolnosti i mješovitim zahtjevima (djelomično bibliografska, a djelomično vlastita ispitivanja).

—Dio III. bavi se „Posebnim uvjetima zahtjeva za davanje odobrenja” za biološke lijekove (Glavna dokumentacija o plazmi; Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.

— Dio IV. obrađuje „Lijekove za naprednu terapiju” i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sustav ljudskih autolognih ili alogenih stanica, ili ksenogenični sustav) i lijekove za staničnu terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I.

ZAHTJEVI ZA STANDARDNU DOKUMENTACIJU ZA DAVANJE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1. MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. **Sadržaj**

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja Modula 1 do 5 dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

1.2. **Obrazac prijave**

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za davanje odobrenja te naziv(i) djelatne/ih tvari, zajedno s farmaceutskim oblikom, opisom puta primjene, dozom i konačnom vrstom i veličinom pakiranja.

Navodi se naziv i adresa podnositelja zahtjeva zajedno s nazivom i adresom proizvođača i lokacija uključenih u različite dijelove proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e djelatne/ih tvari) te, gdje je primjenjivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnositelj zahtjeva određuje vrstu zahtjeva i navodi uzorke, ako su oni priloženi.

U Prilogu administrativnih podataka dodaju se preslike proizvodne dozvole prema članku 40., zajedno s popisom zemalja u kojima je dano odobrenje za stavljanje lijeka u promet, preslikama svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člankom 11. koje su odobrile države članice te popis zemalja u kojima je podnijet zahtjev.

Prema obrascu prijave, podnositelji su dužni navesti, među ostalim, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonsku osnovu zahtjeva, predloženog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođača/e, podatke o statusu lijeka za rijetke i teške bolesti, stručni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku uporabu.

1.3. Sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku

1.3.1. *Sažetak opisa svojstava lijeka*

Podnositelj zahtjeva predlaže sažetak opisa svojstava lijeka, u skladu s člankom 11.

1.3.2. *Označivanje i uputa o lijeku*

Navode se prijedlozi tekstova za unutarnje i vanjsko pakiranje kao i za uputu o lijeku. Oni moraju biti u skladu sa svim obvezatnim dijelovima navedenima u V. poglavlju o označivanju lijekova za humanu primjenu (članak 63.) i o uputi o lijeku (članak 59.).

1.3.3. *Nacrti (mock-up) i uzorci*

Podnositelj zahtjeva dužan je priložiti uzorak i/ili nacrt unutarnjeg i vanjskog pakiranja, označivanje i upute o lijeku za predmetni lijek.

1.3.4. *Sažeci opisa svojstava lijeka koji su već odobreni u državama članicama*

Kao prilog administrativnim podacima obrasca zahtjeva prilažu se preslike svih sažetaka opisa svojstava lijeka u skladu s člancima 11. i 21. koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenjivo, te popis zemalja u kojima je zahtjev podnijet.

1.4. Podaci o stručnjacima

U skladu s člankom 12. stavkom 2., stručnjaci moraju dati iscrpna izvješća o svojim zapažanjima u vezi s dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju za davanje odobrenja, a temeljeno na Modulima 3, 4 i 5 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, neklinička odnosno klinička dokumentacija). Stručnjaci su dužni obraditi kritične točke koje se odnose na kakvoću lijeka i istraživanja provedena na životinjama i ljudima te iznijeti sve podatke bitne za ocjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvješća stručnjaka o kakvoći, nekliničkog izvješća (podataka iz ispitivanja provedenih na životinjama) i kliničkog izvješća koji će biti dio Modula 2. dokumentacije za davanje odobrenja. Modul 1. uključuje izjavu potpisanu od strane stručnjaka, zajedno s kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom

iskustvu. Stručnjaci moraju posjedovati odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između stručnjaka i podnositelja zahtjeva.

1.5. **Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva**

Posebni uvjeti za različite vrste zahtjeva obrađeni su u dijelu II. ovog Priloga.

1.6. **Procjena rizika za okoliš**

Gdje je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za davanje odobrenja uključuje procjenu rizika za okoliš koja sadrži pregled mogućih opasnosti koje bi korištenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za okoliš te prijedloge za odgovarajući način označivanja. Potrebno je voditi računa o opasnostima za okoliš vezanima uz otpuštanje određenih lijekova koji sadrže ili se sastoji od GMO-a (genetski modificiranih organizama) uzimajući u obzir članak 2. Direktive 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ([9]).

Podaci koje se odnose na opasnost za okoliš navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Komisija vezano uz primjenu spomenute Direktive.

Podaci se sastoje od:

— uvoda,

— preslike pisane ili pisanih suglasnosti za namjerno otpuštanjem GMO-a u okoliš u istraživačke i razvojne svrhe u skladu s dijelom B Direktive 2001/18/EZ,

— podataka koje propisuju prilozi II. do IV. Direktivi 2001/18/EZ, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO-a, te sve dodatne podatke o predmetnom GMO-u ili proizvodu bitnom za ocjenu opasnosti za okoliš,

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

— izvješća o procjeni rizika za okoliš (ERA) pripremljenoga na temelju podataka navedenih u prilozima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ i u skladu s Prilogom II. Direktivi 2001/18/EZ,

— vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA-i, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identificiranje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputu o lijeku,

— odgovarajuće mjere informiranja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora s datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnositelja zahtjeva.

2. MODUL 2: SAŽECI

Ovaj Modul sadrži sažetke kemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, nekliničkih podataka i kliničkih podataka prikazanih u modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za davanje odobrenja, te izvješća/preglede opisane u članku 12. ove Direktive.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične točke. Navode se činjenični sažeci uključujući tablične prikaze. Ta izvješća sadrže poveznice s tabličnim prikazima ili s podacima sadržanima u glavnoj dokumentaciji Modula 3 (kemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4. (neklinička dokumentacija) i Modula 5. (klinička dokumentacija).

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu s oblikom, sadržajem i sustavom brojčanog označivanja opisanima u svesku 2 obavijesti podnositeljima zahtjeva. Pregledi i sažeci moraju biti u skladu s ovdje utvrđenim temeljnim načelima i uvjetima:

2.1. **Sveukupni sadržaj**

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja znanstvene dokumentacije priložene u modulima 2 do 5.

2.2. **Uvod**

Navode se podaci o farmakološkoj skupini, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet.

2.3. Izvješće stručnjaka o kakvoći

Izvješće stručnjaka o kakvoći sadrži pregled podataka vezanih uz kemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja vezana uz kakvoću, te dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji

Nužno je priložiti cjelovitu i kritičku ocjenu nekliničkog vrednovanja lijeka na životinjama/in vitro. To uključuje raspravu i obrazloženje strategije korištene pri ispitivanju i nepridržavanje odgovarajućih smjernica.

Osim u slučaju bioloških lijekova uključuje se ocjena onečišćenja i razgradnih produkata, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim učincima. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u kiralnosti, kemijskom obliku i profilu onečišćenja između tvari korištene u nekliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

Za biološke lijekove, ocjenjuje se usporedivost materijala korištenih u nekliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne tvari podliježu posebnoj procjeni sigurnosti primjene.

Treba odrediti obilježja lijeka prema rezultatima nekliničkih ispitivanja, te razmotriti moguće posljedice nađenog na sigurnost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj uporabi kod ljudi.

2.5. Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji

Svrha kliničkog izvješća jest kritička analiza kliničkih podataka iz kliničkog sažetka i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, provedbu ispitivanja i odluke vezane uz ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i ocjenu koristi i rizika temeljenih na zaključcima kliničkih ispitivanja. Također treba protumačiti način na koji nalazi o djelotvornosti i sigurnosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak opisa svojstava lijeka i drugi pristupi optimirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti probleme koji se mogu pojaviti kao i sva neriješena pitanja u vezi djelotvornosti ili sigurnosti primjene.

2.6. Neklinički sažetak

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja provedenih na životinjama/in vitro navode se kao činjenični pisani i tablični sažeci, sljedećim redom:

— Uvod

— Sažetak farmakoloških podataka

— Tablični prikaz sažetka farmakoloških podataka

— Sažetak farmakokinetičkih podataka

— Tablični prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka

— Sažetak toksikoloških podataka

— Tablični prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. Klinički sažetak

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvaća rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

— Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize

— Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije

— Sažetak o kliničkoj djelotvornosti

— Sažetak o kliničkoj sigurnosti

— Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja

3. MODUL 3: KEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI PODACI O LIJEKOVIMA KOJI SADRŽE KEMIJSKE I/ILI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI

3.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 3 obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj

— Podaci o lijeku

— *Djelatna tvar*

Opći podaci

— Nomenklatura

— Struktura

— Osnovna svojstva

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Provjera kakvoće sirovina

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

— Razvoj proizvodnog postupka

Karakterizacija

— Potvrda strukture i druge osobine

— Onečišćenja

Provjera kakvoće djelatne tvari

— Zahtjev kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti

— Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja

— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Gotovi lijek*

Gotovi lijek Opis i sastav lijeka

Farmaceutski razvoj

— Sastavnice lijeka

— Djelatna tvar

— Pomoćne tvari

— Lijek

— Razvoj formulacije

— Predoziranje

— Fizikalno-kemijska i biološka svojstva

— Razvoj proizvodnog postupka

— Unutarnje pakovanje

— Mikrobiološka svojstva

— Podaci o kompatibilnosti

Proizvodnja

— Proizvođač(i)

— Proizvodna receptura

— Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole

— Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda

— Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka

Provjera kakvoće pomoćnih tvari

— Zahtjevi kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

— Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla

— Nove pomoćne tvari

Provjera kakvoće gotovog lijeka

— Zahtjev(i) kakvoće

— Analitički postupci

— Validacija analitičkih postupaka

— Rezultati analize serija

— Karakterizacija onečišćenja

— Obrazloženje zahtjeva kakvoće

Poredbeni standardi ili tvari

Unutarnje pakovanje

Stabilnost

— Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti

— Protokol i obveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja

— Rezultati ispitivanja stabilnosti

— *Dodaci*

— Prostori i oprema (samo za biološke lijekove)

— Procjena sigurnosti kontaminacije stranim tvarima

— Pomoćne tvari

— *Dodatne informacije Europske zajednice*

— Shema validacije proizvodnog postupka lijeka

— Medicinski proizvod

— Ovjernica/e o prikladnosti Europske farmakopeje

— Lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste tvari životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE postupak)

— Literaturni podaci

3.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

1. Kemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za djelatne tvari i za gotovi lijek sve bitne podatke o: razvoju, proizvodnom postupku, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za provjeru kakvoće, stabilnost kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.

2. Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na djelatnu/e tvari odnosno one koje se odnose na gotov lijek.

3. Ovaj Modul, uz to, navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korištenima tijekom proizvodnje djelatne/ih tvari i o pomoćnim tvarima koje su u sastavu gotovog lijeka.

4. Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i provjeri kakvoće djelatne tvari i gotovog lijeka opisuju se s dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovnu provedbu istih postupaka, koji se provode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim znanstvenim dostignućima i trebaju biti validirani. Navode se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajuće detaljnim upućivanjem na monografije i opća poglavlja.

5. Monografije Europske farmakopeje primjenjive su na sve tvari, pripravke i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih tvari, svaka država članica može zahtijevati pridržavanje vlastite nacionalne farmakopeje.

   Ipak, ako se radi o tvari iz Europske farmakopeje ili iz farmakopeje neke države članice proizvedenoj postupkom prema kojem zaostaju onečišćenja koja se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti ta onečišćenja i njihove najviše dopuštene granice te opisati prikladni postupak ispitivanja. U slučajevima kada bi zahtjev kakvoće propisan monografijom Europske farmakopeje ili nacionalnom farmakopejom neke države članice mogao biti nedostatan za provjeru kakvoće tvari, nadležna tijela mogu od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zahtijevati prikladnije zahtjeve kakvoće. Nadležna tijela obavješćuju o tome tijela nadležna za dotičnu farmakopeju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za dotičnu farmakopeju dostaviti pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

   U slučaju analitičkih postupaka uključenih u Europsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem odjeljku prikladno uputiti na monografiju/e i opće/a poglavlje/a.

6. Ako polazni materijali sirovine, djelatne tvari ili pomoćne tvari nisu opisane ni u Europskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost s monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva prilaže presliku monografije zajedno s podacima o validaciji analitičkih postupaka sadržanih u monografiji te prijevodom, gdje je to prikladno.

7. Ako je djelatna tvar i/ili sirovina odnosno polazni materijal ili pomoćna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu Europske farmakopeje o prikladnosti koja se, ako je izdana od strane Europskog ravnateljstvo za kakvoću lijekova, prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da ovjernice o prikladnosti monografije Europske farmakopeje zamjenjuju odgovarajuće podatke iz odgovarajućih dijelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnositelju zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja ovjernice o prikladnosti od strane Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova.

8. U slučaju potpuno definirane djelatne tvari, proizvođač djelatne tvari ili podnositelj zahtjeva mogu organizirati da

   i. detaljan opis proizvodnog postupka;

   ii. kontrolu kakvoće tijekom proizvodnje; i

iii. validaciju proizvodnog postupka

proizvođač djelatne tvari dostavi u zasebnom dokumentu izravno nadležnim tijelima, kao Glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari.

U ovom slučaju proizvođač je, pak, dužan podnositelju zahtjeva dostaviti sve podatke, koji ovom potonjem mogu biti nužni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnositelju zahtjeva da će osigurati ujednačenu kakvoću svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti zahtjeve kakvoće bez prethodne obavijesti podnositelju zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se nadležnim tijelima; isti dokumenti i podaci također se dostavljaju podnositelju zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Glavne dokumentacije o djelatnoj tvari.

9. Posebne mjere vezane uz sprečavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije (tvari porijeklom od preživača): u svakoj fazi proizvodnog postupka, podnositelj zahtjeva mora dokazati usklađenost korištenih materijala s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije. Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o usklađenosti s odgovarajućom monografijom Europske farmakopeje koju je izdalo Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji služe kao dokaz te usklađenosti.

10. Za strane tvari koje uobičajeno nisu prisutne u lijeku, navode se podaci o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju stranim tvarima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama kao i odgovarajućom općom monografijom i općim poglavljem Europske farmakopeje.

11. Ako se u nekoj fazi proizvodnog postupka i provjere kakvoće lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.

12. Ako je u skladu s člankom 1. stavkom 8. drugim podstavkom ili člankom 1. stavkom 9. drugim podstavkom Uredbe (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća([10]) proizvod reguliran ovom Direktivom, dokumentacija za odobrenje za stavljanje na tržište uključuje, prema potrebi, rezultate ocjenjivanja sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim

[10] Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ (SL L 117, 5.5.2017., str. 1.).

općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi sadržane u proizvođačevoj EU izjavi o sukladnosti ili relevantnoj potvrdi koju je izdalo prijavljeno tijelo, a koja je omogućila proizvođaču da stavi oznaku CE na medicinski proizvod.

Ako dokumentacija ne uključuje rezultate ocjenjivanja sukladnosti iz prvog podstavka i ako je za ocjenjivanje sukladnosti proizvoda, ako se on zasebno upotrebljava, potrebno sudjelovanje prijavljenog tijela u skladu s Uredbom (EU) 2017/745, tijelo zahtijeva od podnositelja zahtjeva da iznese svoje mišljenje o sukladnosti dijela proizvoda s relevantnim općim zahtjevima sigurnosti i učinkovitosti utvrđenima u Prilogu I. toj Uredbi koje izdaje prijavljeno tijelo imenovano u skladu s tom Uredbom za dotičnu vrstu proizvoda.

3.2.1. *Djelatna/e tvar(i)*

3.2.1.1. Opći podaci i podaci o

polaznim materijalima i sirovinama

a) Navode se podaci o nazivlju djelatne tvari, uključujući preporučeni međunarodni nezaštićeni naziv (INN), naziv iz Europske farmakopeje ako postoji, kemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereokemiji, molekulska formula, i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoloških lijekova, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Treba uključiti i popis fizikalno-kemijskih i drugih bitnih svojstava djelatne tvari, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

b) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve tvari iz kojih se proizvodi ili ekstrahira djelatna tvar.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve tvari biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, stanice ili tekućine (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnološke stanične tvorevine (stanični supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući matične stanice).

Biološki lijek jest lijek čija je djelatna tvar biološkog porijekla. Tvar biološkog porijekla jest tvar proizvedena ili ekstrahirana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i provjeru kakvoće zahtijeva kombinaciju fizikalno-kemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s proizvodnim postupkom i njegovom provjerom. Sljedeći lijekovi smatraju

se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i ljudske plazme, prema definicijama iz stavaka 4., odnosno 10. članka 1.; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Uredbi (EEZ) br. 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju prema definiciji iz dijela IV. ovog Priloga.

Sve druge tvari koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji djelatne(ih) tvari ali iz koje se djelatna tvar ne dobiva izravno, poput reagensa, hranjivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za kromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. Postupak proizvodnje djelatnih tvari

a) Opis postupka proizvodnje djelatne tvari obvezuje podnositelja zahtjeva na proizvodnju djelatne tvari. Da bi se na prikladan način opisao proizvodni postupak i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila Agencija.

b) Treba dostaviti popis svih tvari potrebnih za proizvodnju djelatne tvari, navodeći gdje se u postupku koristi koja tvar. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Navodi se popis sirovina uključujući podatke o njihovoj kakvoći i provjeri kakvoće.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

c) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni podaci.

Treba opisati i dostaviti porijeklo polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora dokazati da je djelatna tvar u skladu s Uputama o smanjivanju rizika prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Pri korištenju banaka stanica, valja dokazati da se karakteristike stanica koje se koriste u proizvodnji i nakon nje nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke stanica, pulovi seruma ili plazme i druge tvari biološkog porijekla te, kada god je moguće, tvari iz kojih su ove dobivene, ispituju se na prisutnost stranih tvari.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristi samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba potvrditi validacijom.

Kada god je moguće, proizvodnja cjepiva treba se temeljiti na sustavu sjemenskih sojeva i na provjerenim staničnim bankama. Kod bakterijskih i virusnih cjepiva karakteristike zaraznih tvari treba dokazati na sjemenskim sojevima. Uz to, za živa cjepiva atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dostatan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove koji se dobivaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijima i postupcima prikupljanja, prijevozu i skladištenju ishodnih tvari u skladu s odredbama Dijela III. ovog Priloga.

Treba opisati proizvodne pogone i opremu.

d) Treba navesti ispitivanja i kriterije prihvaćanja koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, podatke o kakvoći i provjeri intermedijera te validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, kako je to prikladno.

e) Ako je prisutnost potencijalno patogenih stranih tvari neizbježna, odgovarajući materijali koristi se samo ako daljnja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivacija, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o ocjeni sigurnosti od kontaminacije virusima.

f) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tijekom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje djelatne tvari.

3.2.1.3. Karakterizacija djelatnih tvari

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima djelatne/ih tvari.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture djelatne/ih tvari pomoću fizikalno-kemijskih i/ili imunokemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o onečišćenjima.

3.2.1.4. Kontrola djelatnih tvari

Treba navesti detaljne podatke o zahtjevu kakvoće koji se koristi u rutinskoj provjeri djelatne/ih tvari, obrazložiti odabir zahtjeva kakvoće i opis metoda ispitivanja te podatke o validaciji metoda.

Treba priložiti rezultate analize pojedinih serija proizvedenih tijekom razvoja.

3.2.1.5. Referentne norme i materijali

Poredbeni standardi trebaju biti utvrđeni i detaljno opisani. Ako je primjenjivo, treba koristiti kemijske i biološke referentne standarde iz Europske farmakopeje.

3.2.1.6. Primarno pakovanje djelatne tvari

Treba priložiti opis primarnog spremnika te njihove zahtjeve kakvoće.

3.2.1.7. Stabilnost djelatne(-ih) tvari

a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;

b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku

c) Treba priložiti protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja

3.2.2. *Gotovi lijek*

3.2.2.1 Opis i sastav gotovog

lijeka

Treba priložiti opis gotovog lijeka i njegovog sastav. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u jediničnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

— djelatne tvari,

— sastojke pomoćne tvari, kakva god bila njihova priroda ili korištena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvante, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske tvari itd.,

— vanjske sastojke lijeka koje pacijenti gutaju ili uzimaju na kakav drugi način (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, filmom obložene tablete itd.),

— ovi podaci trebaju biti dopunjeni svim relevantnim podacima vezanima uz vrstu spremnika i, gdje je to prikladno, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim proizvodima pomoću kojih će se lijek koristiti ili davati i koji će se isporučivati s lijekom.

„Uobičajena terminologija", koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova, znači sljedeće, bez obzira na primjenu drugih odredbi članka 8. stavka 3. točke (c):

— za tvari koje su obuhvaćene Europskom farmakopejom ili, ako ne tamo, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se glavni naslov tvari iz zaglavlja dotične monografije, i citira odgovarajuća farmakopeja,

— za druge tvari, navodi se međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, točan znanstveni naziv; tvari koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni točan znanstveni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobivanja, dopunjeno, gdje je to prikladno, drugim relevantnim podacima,

za boje, navodi se oznaka „E" koju im je dodijelila Direktiva Vijeća 78/25/EEZ od 12. prosinca 1977. o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na bojila koja se mogu dodavati lijekovima([11]) i/ili Direktive Europskog parlamenta i Vijeća 94/36/EZ od 30. lipnja 1994. o bojilima koja se koriste u hrani([12]) .

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava djelatne(ih) tvari u gotovom lijeku, nužno je navesti, ovisno o farmaceutskom obliku, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku djelatnu tvar.

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

Za djelatne tvari prisutne u obliku spoja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekule.

Za lijekove s novom djelatnom tvari, kvantitativni sastav djelatne tvari koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sustavno izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom djelatnom tvari, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način.

Za tvari koje se ne mogu molekulski definirati, treba koristiti jedinice biološke aktivnosti, koje trebaju biti međunarodne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu tvar nisu definirane međunarodne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje biološku aktivnost, uz upotrebu jedinica Europske farmakopeje gdje je to moguće.

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj

Ovo poglavlje treba biti posvećeno podacima o ispitivanjima tijekom razvoja provedenim da se utvrdi jesu li doza, formulacija, proizvodni postupak, primarno pakovanje, mikrobiološka svojstva i upute za korištenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za davanje odobrenja.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih provjera kakvoće prema propisanom zahtjevu kakvoće. Trebaju se identificirati i opisati kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu utjecati na reproducibilnost proizvedenih serija lijeka, djelotvornost lijeka i njegovu kakvoću. Dodatni potporni podaci, prema potrebi, trebaju se vezati na odgovarajuće dijelove Modula 4 (izvješća nekliničkih ispitivanja) i Modula 5 (izvješća kliničkih ispitivanja) dokumentacije za davanje odobrenja.

a) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti djelatne i pomoćnih tvari te ključne fizičko-kemijske karakteristike djelatne tvari koje mogu utjecati na djelotvornost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih djelatnih tvari u slučaju lijekova s kombinacijom djelatnih tvari.

b) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih tvari, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka.

c) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka.

d) Svako predoziranje u sastavu lijeka treba biti opravdano.

e) Treba obratiti pozornost i dokumentirati sve fizičko-kemijske i biološke parametre bitne za djelotvornost gotovog lijeka.

f) Potrebno je priložiti podatke o odabiru i poboljšanjima proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korištenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korištenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.

g) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti unutarnjeg pakovanja za čuvanje, isporuku i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i unutarnjeg pakovanja.

h) Mikrobiološka svojstva lijeka s obzirom na sterilne i nesterilne pripravke trebaju biti u skladu s propisanim u Europskoj farmakopeji.

i) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podatka na označivanju lijeka, potrebno je potvrditi kompatibilnosti gotovog lijeka s otapalom(-ima) ili dozirnim priborom.

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

a) Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka za davanje odobrenja prema članku 8. stavku 3. točki (d) na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korištenih postupka.

U tu svrhu, opis obuhvaća najmanje sljedeće:

— navod o svim djelovima postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće zahtjeve kakvoće, tako da se može procijeniti da li bi korišteni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,

— u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguravanje homogenosti gotovog lijeka,

— rezultate provedenih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod,

— za sterilne lijekove, podatke o korištenim postupcima sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku,

— detaljnu proizvodnu recepturu.

Također je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i provjeru kakvoće.

b) Potrebno je uključiti podatke o ispitivanjima koja se provode u međufazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka s recepturom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotovi lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih djelatnih tvari (ili svih pomoćnih tvari koje imaju iste zahtjeve kao djelatne tvari).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kakvoća gotovog lijeka ovisi o ispitivanjima koja se provode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definiran njegovim postupkom proizvodnje.

c) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične dijelove proizvodnje ili kritična ispitivanja sadržaja korištena u proizvodnom postupku.

3.2.2.4. Kontrola pomoćnih tvari

a) Potrebno je navesti sve tvari koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih tvari, uz navod gdje se koja tvar koristi u postupku proizvodnje. Navode se i podaci o kakvoći i provjeri kakvoće tih tvari. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, udovoljavati propisanim uvjetima Direktive 78/25/EEZ i/ili 94/36/EZ. Uz to, boje moraju udovoljavati kriterijima čistoće utvrđenima u Direktivi 95/45/EZ s izmjenama.

b) Za sve pomoćne tvari potrebno je priložiti zahtjeve kakvoće i obrazloženja. Treba opisati i na odgovarajući način validirati metode analize.

c) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla.

Što se tiče posebnih mjera sprječavanja prijenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnositelj zahtjeva mora i za pomoćne tvari dokazati da je

lijek proizvedenu skladu s Uputama o smanjivanju opasnosti prijenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Europske unije.

Usklađenost s navedenim Uputama može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, ovjernice o sukladnosti s odgovarajućom monografijom o prijenosu spongiformne encefalopatije Europske farmakopeje, ili dostavljanjem znanstvenih podataka koji podupiru tu usklađenost.

d) Nove pomoćne tvari:

Za pomoćne tvari koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i provjeri kakvoće, uz pozivanje na podatke o sigurnosti primjene kako nekliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za djelatnu tvar.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju s detaljnim kemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na djelatnu(-e) tvar(i) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim tvarima mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom obliku opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnositelj zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne tvari, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnositelju zahtjeva kako bi ga on mogao predati nadležnom tijelu.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih tvari treba priložiti u Modulu 4 dokumentacije.

Klinička ispitivanja trebaju biti dio Modula 5.

3.2.2.5. Kontrola gotovog lijeka

U svrhu provjere kakvoće gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine tvari koja je bila podvrgnuta istim uvjetima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja djelatne tvari u gotovom lijeku smije biti ± 5 % u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o zahtjevima kakvoće (za puštanje u promet i u roku valjanosti), obrazloženje izbora zahtjeva kakvoće, opis analitičkih postupaka i podatke o validaciji.

3.2.2.6. Referentne norme i materijali

Potrebno je identificirati i detaljno opisati poredbene pripravke i standarde koji se koriste za provjeru kakvoće gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o djelatnoj tvari.

3.2.2.7. Spremnik i zatvaranje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutarnjeg pakovanja i načina zatvaranja, uključujući popis svih materijala koji dolaze u doticaj s lijekom te njihove zahtjeve kakvoće. Zahtjevi kakvoće moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (s validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale vanjskog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale vanjskog pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

a) Potrebno je dostaviti sažetak provedenih vrsta ispitivanja stabilnosti, korištenih protokola te rezultata ispitivanja;

b) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korištenim analitičkim postupcima i validaciju ovih postupaka trebaju biti prikazani u odgovarajućem obliku. za cjepiva treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenjivo;

c) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon davanja odobrenja.

4. MODUL 4: IZVJEŠĆA O NEKLINIČKIM ISPITIVANJIMA

4.1. **Oblik i prikaz**

Opći sadržaj Modula 4. obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj

— Izvješća o ispitivanjima

— *Farmakologija*

— Farmakodinamika, primarna

— Farmakodinamika, sekundarna

— Farmakologija sigurnosti primjene

— Farmakodinamičke interakcije

— *Farmakokinetika*

— Analitičke metode i izvješća o validaciji

— Apsorpcija

— Raspodjela

— Metabolizam

— Izlučivanje

— Farmakokinetičke interakcije (nekliničke)

— Ostala farmakokinetička ispitivanja

— *Toksikologija*

— Toksičnost pojedinačne doze

— Toksičnost ponovljenih doza

— Genotoksičnost

— *In vitro*

— In vivo (uključujući potporne toksikološko-kinetičke evaluacije)

— Kancerogenost

— Dugotrajna ispitivanja

— Kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja

— Ostala ispitivanja

— Ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj

— Plodnost i rani embrionalni razvoj

— Embrio-fetalni razvoj

— Prenatalni i postnatalni razvoj

— ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati

— Lokalna podnošljivost

— *Ostala ispitivanja toksičnosti*

— Antigenost

— Imunotoksičnost

— Mehanistička ispitivanja

— Ovisnost

— Metaboliti

— Onečišćenja

— Ostalo

— Literaturni podaci

4.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

(1) Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

a) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične učinke koji mogu nastati u predloženim uvjetima primjene u ljudi; navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;

b) farmakološka svojstva lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene u ljudi. Svi rezultati ispitivanja moraju biti vjerodostojni i primjenjivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u vrednovanju rezultata.

Dodatno, kliničaru je potrebno dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobiveni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu biti prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja mora obrazložiti podnositelj.

Pri uspostavi programa ispitivanja valja uzeti u obzir sljedeće:

sva ispitivanja koja zahtijevaju opetovanu primjenu lijeka budu tako provedena, da se vodi računa o mogućoj indukciji i interferenciji antitijela;

treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embrio-fetalne i perinatalne toksičnosti, te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale tvari koje nisu djelatne tvari razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

3. Toksikologija i farmakokinetika pomoćne tvari koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici mora biti ispitana.

4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tijekom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1. *Farmakologija*

Farmakološka ispitivanja moraju slijediti dva različita pristupa.

— Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku uporabu treba primjereno istražiti i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike moraju biti opisane do takvih pojedinosti koje omogućuju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr., krivulja doza-učinak, krivulja vrijeme-učinak itd. Dobivene rezultate, kada je moguće, potrebno je usporediti s podacima koji se odnose na tvar ili tvari sa sličnim terapijskom djelovanjem.

— Drugo, treba ispitati moguće neželjene farmakodinamičke učinke tvari na fiziološke funkcije. Ispitivanja trebaju biti izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a ispitivač mora utvrditi njihovu valjanost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene tvari treba istražiti.

Za farmakodinamičku interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija djelatnih tvari mogu biti potaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog učinka. U prvom slučaju farmakodinamička ispitivanja trebaju pokazati interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je znanstveno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentiranje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani učinci kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih učinaka potrebno je istražiti.

4.2.2. *Farmakokinetika*

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put djelatne tvari i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja apsorpcije, raspodjele, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene tvari.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu biti provedena fizikalnim, kemijskim ili biološkim metodama, kao i promatranjem stvarne farmakodinamičke aktivnosti same tvari.

Podaci o raspodjeli i izlučivanju neophodni su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko potrebni za utvrđivanje doze za ljude, te za kemoterapijske tvari (antibiotike itd.) i tvari čija uporaba ovisi o njihovim nefarmakodinamičkim učincima (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu se provoditi s prednošću uporabe humanog materijala u usporedbi s materijalom životinjskog podrijetla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Nužna su farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki djelatnih tvari. U slučaju novih kombinacija poznatih tvari, koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, farmakokinetička ispitivanja možda nisu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih učinaka opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program mora biti izrađen na način koji će omogućiti usporedbu i ekstrapolaciju podataka dobivenih ispitivanjima životinja i ljudi.

4.2.3. *Toksikologija*

a) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze djelatne tvari ili više tvari koje se nalaze u lijeku, u omjerima i fizičko-kemijskom stanju u kojima su nazočni u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti mora se provesti u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

b) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljene doze trebaju otkriti fiziološke i/ili anatomsko-patološke promjene izazvane opetovanom primjenom ispitivane djelatne tvari ili kombinacije djelatnih tvari te odrediti povezanost promjena s doziranjem.

Općenito je potrebno obaviti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dva do četiri tjedna, i drugo dugotrajano ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja ovisit će o uvjetima kliničke primjene. Njegova svrha je opisati moguće nuspojave na koje treba obratiti pozornost u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija.

c) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala jest otkrivanje promjena koje neka tvar može prouzročiti u genetskom materijalu

pojedinaca ili stanica. Mutagene tvari mogu predstavljati opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, s mogućnošću nasljednih poremećaja, i s rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja obvezatna su za svaku novu tvar.

d) Karcinogenost

Ispitivanja za otkrivanje karcinogenih učinaka obično su obvezatna:

1. Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska uporaba očekivano traje kroz dulje razdoblje pacijentova života, bilo neprekidno, ili s povremenim prekidima.

2. Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi njihove moguće karcinogenosti, npr. zbog proizvoda iz iste kategorije ili slične strukture, ili na temelju dokaza iz istraživanja toksičnosti ponovljenih doza.

3. Ispitivanja spojeva kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna, jer postojeća karcinogenost za više vrsta sugerira opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugoročno primjenjivati u ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog tumorskog učinka.

e) Reproduktivna i razvojna toksičnost

Istraživanje mogućeg narušavanja muških i ženskih reproduktivnih funkcija kao i štetnih učinaka na potomstvo provodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvaćaju ispitivanje učinaka na mušku ili žensku reproduktivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih učinaka u svim stadijima razvoja, od začeća do spolne zrelosti kao i prikrivene učinke, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tijekom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Ovisno o indikaciji lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tijekom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se provode na dvije vrste sisavaca, od kojih jedna ne može biti iz roda glodavaca. Perinatalna i postnatalna ispitivanja provode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom u ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Također je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze.

Prilikom određivanja plana ispitivanja valja uzeti u obzir razinu znanstvenih spoznaja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

f) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je utvrditi da li su lijekovi (i djelatna tvar i pomoćne tvari) podnošljivi na dijelovima tijela, koji mogu doći u kontakt s lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj uporabi. Program ispitivanja treba biti takav da se bilo koji mehanički učinak primjene ili samo fizičko-kemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamičkih učinaka.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je provoditi s lijekom koji je namijenjen za ljudsku uporabu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne tvari u kontrolnoj/kontrolnim skupini/skupinama. Ako je potrebno trebaju se uključiti kontrolne skupine s pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrsta, trajanje, učestalost i način primjene, doze) ovisit će o predmetu istraživanja i predloženim uvjetima primjene u kliničkoj uporabi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba provesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u in vitro uvjetima čiji su rezultati usporedive kvalitete i primjenjivosti u svrhu procjene sigurnosti.

Za kemijske tvari koje se primjenjuju na kožu (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), treba se procijeniti senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (određivanje na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. MODUL 5: IZVJEŠĆA O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

5.1. Oblik i prikaz

Opći sadržaj Modula 5. obuhvaća sljedeće dijelove:

— Sadržaj izvješća o kliničkim ispitivanjima

— Tablični popis svih kliničkih studija

— Izvješća o kliničkim ispitivanjima

— *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*

— Izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti

— Izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije

— Izvješće o ispitivanju in vitro – in vivo korelacije

— Izvješća o bioanalitičkim i analitičkim metodama

— *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

— Izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme

— Izvješća o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija

— Izvješća o ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali

— *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

— Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima

— Izvješća o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na bolesnicima

— Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog čimbenika

— Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog čimbenika

— Izvješća o farmakokinetičkom ispitivanju populacije

— *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

— Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima

— Izvješća o farmakodinamičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim ispitivanjima na bolesnicima

— *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti primjene*

— Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

— Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima

— Izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrirane analize, meta-analize i vezane analize

— Ostala izvješća o ispitivanjima

— *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

— Literaturni podaci

5.2. **Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi**

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće.

a) Klinički podaci koji se navode prema članku 8. stavku 3. točki i. i članku 10. stavku 1. moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i znanstveno valjanog mišljenja o tome udovoljava li lijek kriterije za davanja odobrenja za stavljanje u promet. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, što znači i povoljne i nepovoljne.

b) Kliničkim ispitivanjima uvijek moraju prethoditi odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se provode na životinjama u skladu s uvjetima Modula 4 ovog Priloga. Ispitivač se mora upoznati sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja te mu stoga podnositelj zahtjeva mora osigurati barem upute za ispitivača koje sadrže sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkih pokusa uključujući kemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetske i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, s dostatnim podacima kojima se može opravdati priroda, opseg i duljina trajanja predloženog ispitivanja; cjelokupna farmakološka i toksikološka izvješća dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla trebaju se istražiti prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prijenos infektivnih agensa.

c) Nositelji odobrenja moraju se pobrinuti da vlasnici podataka iz ključnih dokumenata o kliničkim pokusima (uključujući test liste), osim medicinskih dosjea ispitanika, iste čuvaju:

— najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,

— ili najmanje dvije godine nakon davanja posljednjeg odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Europskoj zajednici i kada u Europskoj zajednici više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za davanje takvog odobrenja,

— ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinsku dokumentaciju ispitanika čuva se u skladu s važećim propisima i najduljim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna praksa.

Dokumenti se mogu čuvati i dulje, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa naručiteljem kliničkog ispitivanja. Naručitelj kliničkog ispitivanja obavješćuje bolnicu, ustanovu odnosno privatnu praksu o tome da dokumente više nije potrebno čuvati.

Naručitelj kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko lijek ima odobrenje za stavljanje u promet. Dokumentacija sadržava: protokol, uključujući obrazloženje, ciljeve i statistički plan i metodologiju ispitivanja, s uvjetima pod kojima je ono provedeno i vođeno, te pojedinosti o korištenom ispitivanom lijeku, referentnom lijeku i/ili placebu; standardne operativne postupke; sva pisana mišljenja o planu i procedurama; uputu za ispitivača; test liste za svakog sudionika ispitivanja; završno izvješće; potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje, Završno izvješće zadržava naručitelj kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka valjanosti odobrenja za promet predmetnog lijeka.

Uz to, za ispitivanja koja se provode unutar Europske zajednice, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan se pobrinuti za arhiviranje dokumentacije u skladu s odredbama Direktive 2001/20/EZ i primjenu detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima bilježi se.

Pristup nadležnih tijela svim podacima i dokumentima moguć je na zahtjev.

d) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju moraju biti dovoljno iscrpni da bi se na temelju njih moglo objektivno prosuditi o:

— planu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uvjetima pod kojima je isto provedeno i vođeno, pojedinosti o primijenjenom ispitivanom lijeku,

— potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje,

— popisu ispitivača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto provođenja ispitivanja te informacije o svakom pojedinačnom bolesniku, uključujući test liste za svakog sudionika ispitivanja,

— završno izvješće s potpisom ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

e) Gore navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se nadležnim tijelima. Ipak, u dogovoru s nadležnim tijelima, podnositelj zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. Cjelovita se dokumentacija u tom slučaju dostavlja na zahtjev.

Ispitivač u svojim zaključcima na temelju eksperimentalnih dokaza iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene lijeka u uobičajenim uvjetima korištenja, njegovu podnošljivosti, djelotvornost i sve korisne informacije vezane uz indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tijekom liječenja te klinički simptomi predoziranja. Kod izvješćivanja o rezultatima multicentričnog ispitivanja, glavni ispitivač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o sigurnosti primjene i djelotvornosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

f) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja trebaju biti sažeta tako da ukazuju na:

1) broj i spol liječenih ispitanika;

2) odabir i dobnu raspodjelu po skupinama bolesnika koji su ispitivani te usporednim test skupinama;

3) broj bolesnika preuranjeno isključenih iz ispitivanja te razlozi za takvo isključenje;

4) ako su provedena kontrolirana ispitivanja pod gore navedenim uvjetima, je li kontrolna skupina:

— nije primala terapiju,

— primala placebo,

— primala drugi lijek poznatog učinka,

— primala drugu terapiju;

5) učestalost uočenih nuspojava;

6) detalje koji se odnose na bolesnike koji mogu imati povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, trudnice ili žene s menstruacijom, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebno postupanje;

7) parametre ili kriterije ocjene djelotvornosti i rezultate pod uvjetima tih parametara;

8) statističku ocjenu rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih čimbenika.

g) Uz to, ispitivač uvijek navodi svoja opažanja o:

1) bilo kojem znaku navikavanja, ovisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod bolesnika;

2) bilo kojoj interakciji koja je bila opažena s drugim lijekom istodobno primijenjenim;

3) kriterijima koji određuju isključivanje određenih bolesnika iz ispitivanja;

4) bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tijekom ispitivanja ili unutar razdoblja praćenja.

h) Podaci koji se odnose na novu kombinaciju djelatnih tvari moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o sigurnosti primjene i djelotvornosti kombinacije.

i) Potpuno ili djelomično izostavljanje podataka mora biti obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tijekom provođenja ispitivanja, moraju se započeti neklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

j) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, trebaju biti priloženi detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. *Izvješća o bio-farmaceutskim ispitivanjima*

Treba priložiti izvješća o ispitivanju bioraspoloživosti, izvješća o usporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvješća o in vitro i in vivo korelacijskom ispitivanju te bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, ocjenu bioraspoloživosti treba provesti kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka prema članku 10. stavku 1. točki (a).

5.2.2. *Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu*

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal jesu proteini, stanice, tkiva i pripadajući materijali dobiveni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju in vitro ili ex vivo za ocjenu farmakokinetičkih značajki djelatne tvari.

U tom smislu, prilažu se izvješća o ispitivanju vezanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija djelatne tvari te ispitivanjima u kojima su korišteni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. *Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima*

a) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

— apsorpcija (brzina i opseg),

— raspodjela,

— metabolizam,

— izlučivanje.

Opisuju se klinički bitne značajke, uključujući utjecaj kinetičkih podataka na režim doziranja posebno kod bolesnika koji imaju povećani rizik, te razlike između ljudi i životinjskih vrsta korištenih u nekliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize temeljene na rijetkim uzorcima tijekom kliničkog ispitivanja mogu također upućivati na pitanja o doprinosima unutarnjih i vanjskih čimbenika na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Izvješća o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i bolesnicima, izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se ocjenjuje učinak intrinzičkih i ekstrinzičkih čimbenika te izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji trebaju biti dani.

b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.4. *Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima*

a) Treba biti prikazan farmakodinamički učinak u korelaciji s djelotvornošću uključujući:

— odnos doze i odgovora i njegov vremenski tijek,

— opravdanost doziranja i uvjete primjene,

— mehanizam učinka, ako je moguće.

Treba opisati i farmakodinamički učinak koji nije povezan s djelotvornošću.

Opis farmakodinamičkih učinaka kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koji posebni potencijalni terapeutski učinak.

b) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istodobno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o provedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se dokazale moguće promjene farmakološkog učinka.

Potrebno je ispitati farmakodinamičke interakcije djelatne tvari i drugih lijekova ili tvari.

5.2.5. *Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti*

5.2.5.1. Izvješća o kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

Općenito, klinička ispitivanja treba provesti kao „kontrolirana klinička ispitivanja" ako je moguće, randomizirana i ako je prikladno, u usporedbi s placebom i u usporedbi s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba biti opravdan. Tretiranje kontrolnih skupina će se razlikovati od slučaja do slučaja i, također, će ovisiti o

etičkim okolnostima i terapijskom području; prema tome, u nekim slučajevima, može biti primjerenije usporediti djelotvornost novog lijeka s lijekom s utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego s učinkom placeba.

(1) Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se učinak lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba poduzeti korake kako bi se izbjegla pristranost, uključujući metode slučajnog odabira i maskiranja.

(2) Plan ispitivanja mora sadržavati temeljit opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje bolesnika (uključujući proračune vrijednosti ispitivanja), stupanj važnosti, koji će se koristiti, te opis statističke jedinice. Mjere poduzete kako bi se izbjegla pristranost, posebno metode slučajnog odabira, trebaju biti dokumentirane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolirano ispitivanje.

Podaci o sigurnosti primjene trebaju biti ocijenjeni vodeći računa o smjernicama Komisije, s osobitim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim štetnim događajima, događajima koji rezultiraju izuzećem ispitanika i smrtnim ishodima. Svaki bolesnik ili skupina bolesnika s povećanim rizikom trebaju biti identificirani i posebnu pažnju treba obratiti potencijalno osjetljivim bolesnicima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacija s poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije sigurnosti primjene za moguću primjenu lijeka treba biti opisana.

5.2.5.2. Izvješća o nekontroliranim kliničkim ispitivanjima, izvješća o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostala izvješća o kliničkim ispitivanjima

Treba priložiti ova izvješća.

5.2.6. *Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet*

Ako lijek već ima odobrenje za stavljanje u promet u trećim zemljama, trebaju biti priloženi podaci vezani za nuspojave predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar(i), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.2.7. *Test liste i popis podataka o pojedinim bolesnicima*

Pri podnošenju zahtjeva u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje Agencija, test liste i pojedinačni popisi podataka o bolesnicima slažu se prema istom redoslijedu kao i izvješća iz kliničkih ispitivanja te se označuju prema ispitivanju.

DIO II.

POSEBNI ZAHTJEVI I DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA

Neki lijekovi pokazuju posebna svojstva koja zahtijevaju prilagodbu svih uvjeta iz zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet navedenih u dijelu I. ovog Priloga. Kako bi se uzele u obzir ove posebne situacije, podnositelji zahtjeva trebaju slijediti odgovarajući i prilagođeni oblik dokumentacije za davanje odobrenja.

1. PROVJERENA MEDICINSKA UPORABA

Na lijekove čija(-e) djelatna(-e) tvar(i) ima(ju) „provjerenu medicinsku uporabu” prema članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki ii., poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnositelj zahtjeva prilaže module 1, 2 i 3 kako opisuje dio I. ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 iscrpni znanstveni literaturni podaci obuhvaćaju nekliničke i kliničke značajke.

Za dokazivanje provjerene medicinske uporabe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

a) Čimbenici koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila provjerena medicinska uporaba sastojaka lijeka su:

— trajanje razdoblja u kojem se tvar već koristi,

— količina tvari koja se koristi,

— stupanj znanstvenog zanimanja za primjenu tvari (koji se odražava u objavljenim znanstvenim radovima), i

— usklađenost znanstvenih ocjena.

Stoga za uspostavu provjerene medicinske uporabe za različite tvari mogu biti potrebna različita vremenska razdoblja. U svakom slučaju, pak, razdoblje potrebno za uspostavu provjerene medicinske uporabe sastojaka lijeka ne smije biti kraće od jednog desetljeća od prve sustavne i dokumentirane uporabe te tvari kao lijeka u Zajednici.

b) Dokumentacija koju dostavlja podnositelj zahtjeva treba obuhvaćati sve aspekte ocjene sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti, te referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene znanstvene radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek, mora biti priložena. U smislu odredbi o „provjerenoj medicinskoj uporabi" posebno je nužno razjasniti da i „literaturne reference" na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani uz ispitivanja i pokuse, mogu poslužiti kao valjani dokaz sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korištenje tih izvora informacija.

c) Osobitu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima te priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljiva razina sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti iako neka ispitivanja nedostaju.

d) Izvješća stručnjaka o nekliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji moraju objasniti važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži odobrenje. Mora se prosuditi može li se ispitivani lijek smatrati sličnim lijeku za koji je dano odobrenje za stavljanje u promet usprkos razlikama koje postoje.

e) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnositelj zahtjeva treba staviti poseban naglasak na ove izvore.

2. ISTOVRSNI LIJEKOVI

a) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki i. (istovrsni lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga, pod uvjetom da je podnositelj zahtjeva dobio suglasnost nositelja izvornog odobrenja za stavljanje u promet, za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.

b) Zahtjevi koji se temelje na članku 10. stavku 1. točki (a) podtočki iii. (istovrsni, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 dijela I. ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspoloživost i

bioekvivalenciju s izvornim lijekom, pod uvjetom da ovaj potonji nije biološki lijek (vidjeti dio II., 4. Slični biološki lijekovi).

Nekliničke/kliničke izvješća/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

— utemeljenost tvrdnje o istovrsnosti,

— sažetak o onečišćenjima u serijama djelatne(-ih) tvari, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je prikladno i razgradni produkti koji nastaju tijekom skladištenja) predloženih za uporabu u lijeku koji bi se stavljao u promet, zajedno s ocjenom tih onečišćenja,

— ocjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije”,

— najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za dotičnu tvar i za predmetni zahtjev. Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,

— svaku tvrdnju u sažetku opisa svojstava lijeka koja nije poznata ili izvedena iz svojstava lijeka i/ili njegove terapijske skupine treba razmotriti u nekliničkim/kliničkim izvješćima/sažecima i potkrijepiti objavljenim radovima i/ili dodatnim ispitivanjima,

— kada je primjenjivo, podnositelj zahtjeva treba dostaviti dodatne podatke koji dokazuju jednakovrijednost svojstava sigurnosti primjene i djelotvornosti različitih soli, estera ili derivata odobrene djelatne tvari uz tvrdnje o istovrsnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako djelatna tvar istovrsnog lijeka sadrži isti djelatni dio molekule kao i izvorni odobreni lijek u obliku druge soli/estera kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekule koje bi mogle izmijeniti profil sigurnosti/djelotvornosti. Ako to nije slučaj, ovaj spoj smatra se novom djelatnom tvari.

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drukčije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. SLIČAN BIOLOŠKI LIJEK

Odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke iii. ne moraju biti dostatne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju istovrsnih (generičkih) lijekova nisu dostatni za dokazivanje sličnosti dvaju bioloških lijekova, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet biološkog lijeka definiranog u dijelu I. stavku 3.2. ovog Priloga, koji se referira na izvorni lijek kojem je dano odobrenje za stavljanje u promet u Zajednici, neovisni podnositelj podnese nakon isteka razdoblja zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup.

— Podaci koje se dostavljaju nisu ograničeni na module 1, 2 i 3 (farmaceutski, kemijski i biološki podaci), nadopunjeni podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih nekliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim znanstvenim smjernicama.

— Zbog različitosti bioloških lijekova, nadležna tijela određuju potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o posebnim značajkama svakog pojedinog lijeka.

Opća načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje Agencija, vodeći računa o značajkama predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da izvorno odobreni lijek ima više od jedne indikacije, djelotvornost i sigurnost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LIJEKOVI S NOVOM KOMBINACIJOM DJELATNIH TVARI

Zahtjevi na temelju članka 10. stavka 1. točke (b) odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije djelatne tvari koje prethodno nisu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za novu kombinaciju djelatnih tvari podnosi se cjelokupna dokumentacija (moduli 1 do 5). Kada je primjenjivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i ocjeni sigurnosti kontaminacije slučajnim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA DAVANJE ODOBRENJA U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Ako, prema članku 22., podnositelj zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti dostaviti opsežne podatke o djelotvornosti i sigurnosti primjene u uobičajenim uvjetima uporabe, jer:

— indikacije kojima je namijenjen predmetni lijek su tako rijetke da se od podnositelja ne može razumno očekivati prikupljanje opsežnih dokaza, ili

— uz sadašnju razinu znanstvene spoznaje, nije moguće osigurati opsežne podatke, ili

— prikupljanje takvih podataka bilo bi suprotno općenito prihvaćenim načelima medicinske etike,

odobrenje za stavljanje lijeka u promet može se izdati, uz određivanje nekih posebnih obveza.

Te obveze mogu obuhvaćati sljedeće:

— podnositelj zahtjeva dužan je dovršiti ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su temelj za ponovnu procjenu omjera koristi/rizika,

— predmetni lijek izdaje se samo na liječnički recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi liječnički nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlaštena osoba,

— uputa o lijeku i sve medicinske informacije upućuju liječnika na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedostatni.

7. MJEŠOVITI ZAHTJEVI ZA DAVANJE ODOBRENJA

Mješoviti zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet su oni zahtjevi gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvješća ograničenih nekliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je proveo podnositelj zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u dijelu I. ovog Priloga. Nadležno tijelo odlučuje o prihvaćanju predloženog oblika zahtjeva od slučaja do slučaja.

DIO III.

POSEBNE GRUPE LIJEKOVA

Ovaj Dio navodi posebne uvjete vezane uz svojstva određenih lijekova.

1. BIOLOŠKI LIJEKOVI

1.1. **Lijekovi iz krvne plazme**

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i iznimno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim uz polazne materijale i sirovine” za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se nadomjestiti Glavnom dokumentacijom o plazmi ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

a) Načela

U smislu ovog priloga:

— Glavna dokumentacija o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za davanje odobrenja, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korištene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih dijelova pomoćnih tvari i djelatne/ih tvari, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Direktivi 2000/70/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 16. studenoga 2000. o izmjeni Direktive Vijeća 93/42/EZ u pogledu medicinskih proizvoda koji sadrže postojane derivate ljudske krvi ili ljudske plazme([13]) .

— Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Glavne dokumentacije o plazmi.

— Podnositelj zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nositelj odobrenja predaje Glavnu dokumentaciju o plazmi Agenciji ili nadležnom tijelu. Ako podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja nije i vlasnik Glavne dokumentacije o plazmi, Glavna dokumentacija o plazmi treba biti dostupna podnositelju zahtjeva odnosno nositelju odobrenja, kako bi ju predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnositelj zahtjeva odnosno nositelj odobrenja preuzima odgovornost za lijek.

— Nadležno tijelo koje ocjenjuje dokumentaciju za davanje odobrenja ne odlučuje o zahtjevu prije nego Agencija izda ovjernicu.

— Dokumentacija za davanje odobrenja, koja sadrži derivate dobivene iz krvne plazme mora se referirati na Glavnu dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

b) Sadržaj

U skladu s odredbama članka 109., izmijenjenima Direktivom 2002/98/EZ, koja se odnosi na zahtjeve za darovatelje i ispitivanje darovanog materijala, Glavna dokumentacija o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

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

1. Porijeklo plazme

i. i. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući provjeru i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;

ii. podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje darovane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući provjeru i odobravanje;

iii. kriterije odabira/isključenja darovatelja krvi/plazme;

(iv) postojanje sustava koji omogućuje sljedljivost svakog darovanog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

(2) Kakvoća i sigurnost plazme

i. i. usklađenost s monografijama Europske farmakopeje;

ii. ispitivanje darovane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korištenih metoda;

iii. tehničke karakteristike vrećica za krv i plazmu, uključujući podatke o korištenim otopinama antikoagulansa;

iv. uvjeti skladištenja i transporta plazme;

v. v. postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karanteni;

vi. karakterizacija pool-ova plazme.

(3) Postojanje sustava između proizvođača lijekova dobivenih iz plazme i/ili ustanova za frakcioniranje/obradu plazme s jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme s druge strane koji određuje uvjete njihove suradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Osim toga, Glavna dokumentacija o plazmi sadrži popis lijekova za koje vrijedi taj dokument, bilo da su lijekovi dobili odobrenja za stavljanje u promet ili su u postupku dobivanja takvog odobrenja, uključujući lijekove

koji se spominju u članku 2. Direktive 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi primjene dobre kliničke prakse u izvođenju kliničkih pokusa na lijekovima namijenjenim ljudskoj uporabi.

c) Ocjena i ovjeravanje

— Što se tiče lijekova koji još nisu odobreni, podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže Glavnu dokumentaciju o plazmi ako ista još ne postoji.

— Glavna dokumentacija o plazmi podliježe znanstvenoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja Agencija. Pozitivna ocjena rezultirat će potvrdom o sukladnosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o plazmi, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Glavna dokumentacija o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.

— Naknadno uvedene promjene Glavne dokumentacije o plazmi moraju slijediti postupak ocjene propisan Uredbom Komisije (EZ) br. 542/95([14]) o ispitivanju izmjena uvjeta za davanje odobrenja koje je predmet Uredbe Vijeća (EEZ) br. 2309/93 od 22. srpnja 1993. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu i o osnivanju Europske agencije za ocjenu lijekova([15]) . Uvjeti za ocjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom (EZ) br. 1085/2003.

— Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo odobrenje za stavljanje u promet uzima u obzir ovjernicu, obnovljenu ovjernicu ili izmjene Glavne dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).

— Iznimno od odredbi druge alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čije je odobrenje za stavljanje u promet ograničeno na pojedine države članice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. **Cjepiva**

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

Kada se cjepiva koja se primjenjuju kod ljudi, i iznimno od odredbi Modula 3 o djelatnim tvarima, temelje na sustavu Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva, primjenjuju se sljedeći uvjeti.

Dokumentacija za davanje odobrenja za sva cjepiva osim onog protiv ljudske gripe obvezno uključuje Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva za svako antigensko cjepivo koje je djelatna tvar toga cjepiva.

a) Načela

U smislu ovog priloga:

— Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva označava zasebni dio dokumentacije za davanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i kemijske prirode za svaku djelatnu tvar koja je dio ovog lijeka. Ovaj zasebni dio može biti zajednički jednom ili više monovalentnih i/ili kombiniranih cjepiva koje prilaže isti podnositelj zahtjeva ili nositelj odobrenja za stavljanje u promet.

— Cjepivo može sadržavati jedan ili više antigena. U cjepivu ima jednak broj djelatnih tvari i antigena.

— Kombinirano cjepivo sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprječavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.

— Monovalentno cjepivo je cjepivo koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju samo jedne zarazne bolesti.

b) Sadržaj

Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Djelatna tvar) Modula 3 o podacima o kakvoći, kao što je navedeno u dijelu I. ovog Priloga:

Djelatna tvar

1. Opći podaci, uključujući usklađenost s odgovarajućim monografijama Europske farmakopeje.

2. Podaci o proizvodnji djelatne tvari: ovaj naslov mora obuhvaćati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, te ocjenu sigurnosti kontaminacije stranim tvarima, prostore i opremu.

3. Karakterizacija djelatne tvari.

4. Provjera kakvoće djelatne tvari.

5. Poredbeni standardi i tvari.

6. Primarno pakovanje djelatne tvari.

7. Stabilnoat djelatne tvari.

c) Ocjena i ovjeravanje

— Za nova cjepiva, koja sadrže novo antigensko cjepivo, podnositelj zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje u promet uključujući sve Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva koje odgovaraju svakom pojedinom antigenskom cjepivu koje je dio novog cjepiva, gdje već ne postoji glavna dokumentacija za pojedino antigensko cjepivo. Agencija obavlja znanstvenu i tehničku ocjenu svake Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva. Pozitivna ocjena rezultira ovjernicom o usklađenosti s europskim zakonodavstvom za svaku Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva, uz koju se izdaje izvješće o ocjeni. Ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Odredbe prve alineje primjenjuju se i na svako cjepivo koje se sastoji od nove kombinacije antigenskih cjepiva, bez obzira na to je li jedno ili više ovih antigenskih cjepiva dio cjepiva koja su već odobrena u Zajednici ili ne.

— Izmjene sadržaja Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva za cjepivo odobreno u Zajednici podliježu znanstvenoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja Agencija u skladu s postupkom koji utvrđuje Uredba Komisije (EZ) br. 1085/2003. U slučaju pozitivne ocjene, Agencija izdaje ovjernicu o usklađenosti sa zakonodavstvom Zajednice za Glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva. Izdana ovjernica vrijedi na čitavom području Zajednice.

— Iznimno od odredbi prve, druge i treće alineje ove točke (ocjena i ovjeravanje), ako Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva odgovara samo cjepivu koje je predmet davanja odobrenja za stavljanje u promet koje nije/neće biti izdano u skladu s postupkom Zajednice i pod uvjetom da odobreno cjepivo uključuje antigenska cjepiva koja nisu bila ocijenjena prema postupku Zajednice, znanstvenu i tehničku ocjenu spomenute Glavne dokumentacije o antigenu cjepiva i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo odobrenje za stavljanje u promet.

— Kao drugi korak u odnosu na odredbe prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje daje ili je dalo odobrenje za stavljanje u promet, dužno

je uzeti u obzir ovjernicu, ponovljenu ovjernicu ili izmjenu Glavne dokumentacije o antigenucjepiva za dotični lijek/lijekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. **Radiofarmaceutici**

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za davanje odobrenja koji se temelje na članku 6. stavku 2. i članku 9. potrebno je prirediti cjelovitu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

a) U smislu radiofarmaceutskog kompleta, koji se radioobilježava nakon dostavljanja od proizvođača, djelatnom tvari se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog kompleta uključuje pojedinosti o proizvodnji kompleta i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Potrebni zahtjevi radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s općom monografijom ili posebnim monografijama Europske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Također treba opisati i strukturu radioobilježene tvari.

Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije.

U generatoru se i „majka" i „kći" radionuklida smatraju djelatnim tvarima.

b) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim onečišćenjima, nosaču, uporabi i specifičnoj aktivnosti.

c) Polazni materijali uključuju ciljne tvari za zračenje.

d) Treba uzeti u obzir kemijsku/radiokemijsku čistoću i njezin odnos prema bio-distribuciji.

e) Treba opisati čistoću radionuklida, radiokemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.

f) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku" i „kći" radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za „majku" radionuklida i za druge dijelove sustava generatora.

g) Zahtjev da se sadržaj djelatne tvari izrazi kao masa svih djelatnih tvari može se primijeniti samo na radiofarmaceutske komplete. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.

h) Što se tiče kompleta, zahtjevi kakvoće gotovog lijeka uključuju ispitivanje svojstava lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiokemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene tvari. Treba identificirati i odrediti sadržaj svake tvari za radioobilježavanje.

i) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne komplete i radioobilježene lijekove. Treba dokumentirati stabilnost tijekom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznom spremniku.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korištenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena sigurnosti i djelotvornosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentirati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena apsorbiranih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sustavu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenjivo, ili pak u kliničkim sažecima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne učinkovitosti radioobilježavanja ili in vivo disocijacije radioobilježenog konjugata, tj. pitanja vezana uz djelovanje nastalo u pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, također je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okoliša zračenju.

Osobito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to izvedivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je već spomenuto (alineje (a) do (i)), gdje je to izvedivo.

Modul 4

U svezi toksičnosti pojedinačne i ponovljene doze, navode se rezultati ispitivanja provedenih u skladu s odredbama vezanim uz dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama Vijeća 87/18/EEZ i 88/320/EEZ, osim ako je obrazloženo drukčije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima.

Treba prikazati podatke koji se odnose na kemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg „hladnog" nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnima u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radioobilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LIJEKOVI

Ovaj odjeljak utvrđuje posebne odredbe o primjeni modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu članka 1. stavka 5.

Modul 3

Odredbe Modula 3. odnose se na dokumente podnijete u skladu s člankom 15. za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., kao i na dokumente za davanje odobrenja za ostale homeopatske lijekova iz članka 16. stavka 1., sa sljedećim izmjenama.

a) Nazivlje

Latinski naziv homeopatskog izvora naveden u dokumentaciji uz zahtjev za davanje odobrenja mora biti usklađen s latinskim nazivom iz Europske farmakopeje ili, ako takav ne postoji, sa službenom farmakopejom države

članice. Gdje je to bitno, daju se tradicionalni nazivi koji se koriste u svakoj državi članici.

b) Provjera polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, tj. o svim korištenim materijalima uključujući sirovine i poluproizvode sve do konačnog razrjeđenja, koji se ugrađuje u gotov lijek, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskom izvoru.

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake proizvodnog postupka sve do konačnog razrjeđenja, koje se ugrađuje u gotov lijek. Ako je moguće, potrebno je provesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kakvoća ne može provjeriti na konačnom razrjeđenju, zbog visokog stupnja razrijeđenja. Svaki korak proizvodnog postupka, od polaznih materijala sve do konačnog razrjeđivanja koje se ugrađuje u gotov lijek, mora biti iscrpno opisan.

U slučaju da se obavlja razrjeđivanje, ovi koraci trebaju se provoditi u skladu s metodama homeopatske proizvodnje, propisanim u odgovarajućoj monografiji Europske farmakopeje ili, ako takva ne postoji, službenoj farmakopeji države članice.

c) Provjera kakvoće na gotovom lijeku

Opće zahtjeve kakvoće potrebno je primijeniti na homeopatski proizvod, dok svako izuzeće treba biti dobro opravdano od strane podnositelja.

Potrebno je provesti identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja. Ako se može opravdati da identifikacija i/ili određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značaja nije moguće provestizbog njihovog razrjeđenja u gotovom lijeku, kakvoću treba potvrditi kroz cjelovitu validaciju postupaka proizvodnje i razrjeđivanja.

d) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvora općenito se odnose i na njihova razrijeđenja/triturate. Ako zbog stupnja razrjeđenja nije moguće provesti identifikaciju i određivanje sadržaja djelatnih tvari, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz članka 14. stavka 1., sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka mora biti obrazloženo, tj. valja navesti obrazloženje zašto se može prihvatiti dokaz prihvatljive razine sigurne primjene unatoč tome što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LIJEKOVI

Zahtjevi za davanje odobrenja za biljne lijekove trebaju sadržavati potpunu dokumentaciju s uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usklađenost s monografijom/monografijama Europske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Također se uzimaju u obzir najnovije znanstvene spoznaje važeće u vrijeme podnošenja zahtjeva.

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

(1) Biljne tvari i biljni pripravci

U smislu ovog Priloga, pojmovi „biljne tvari i pripravci" smatraju se istoznačnim izrazima kao i „biljne droge ili pripravci biljnih droga", u skladu s definicijom Europske farmakopeje.

Što se tiče nazivlja biljne tvari, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljne tvari, ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Što se tiče nazivlja biljnog pripravka, navodi se binomni znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo), dijelovi biljaka, definicija biljnog pripravka, omjer biljne tvari i biljnog pripravka, ekstrakcijsko otapalo(-a), ostali nazivi (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz dijela o građi biljnih droga i pripravaka treba priložiti, gdje je primjenjivo fizički oblik, opis sastavnica poznatog terapijskog djelovanja ili markera (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereokemiju,), kao i druge sastavnice.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljne tvari treba priložiti, tamo gdje je prikladno, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, te svaku predloženu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju/prikupljanje i ispitivanje biljne tvari.

Za prikaz dijela o proizvodnji biljnog pripravka, tamo gdje je prikladno, navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, te svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili objekt uključen u proizvodnju i ispitivanje biljnog pripravka.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljnu tvar, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i skupljanja biljaka, uključujući zemljopisno porijeklo ljekovite biljke i uvjete uzgoja, žetve, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljni pripravak, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog pripravka, uključujući opis proizvodnog postupka, otapala i reagense, faze pročišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja proizvodnog postupka, tamo gdje je to prikladno, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradit će se rezultati koji uspoređuju fito-kemijski sadržaj biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, gdje je to izvedivo, korišteni u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne tvari i biljni pripravci, gdje je to izvedivo, sadržani kao djelatna tvar/tvari u biljnim lijekovima za koje je podnijet zahtjev.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljne tvari, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitokemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog pripravka, treba priložiti podatke o fitokemijskoj i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenjivo, navode se zahtjevi kakvoće za biljnu tvar/tvari i biljni pripravak/pripravke.

Gdje je primjenjivo, navode se analitički postupci korišteni u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče validacije analitičkih postupaka, gdje je primjenjivo navode se podaci o validaciji analitičkih postupaka, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim postupcima korištenima pri ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenjivo navodi se opis serija i rezultati analize serija biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka, uključujući i za farmakopejske tvari.

Gdje je primjenjivo, navodi se obrazloženje zahtjeva kakvoće biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

Gdje je primjenjivo, navode se podaci o poredbenim tvarima ili materijalima korištenima u ispitivanju biljnih tvari i biljnog pripravka/pripravaka.

U slučajevima gdje je biljna tvar ili biljni pripravak propisan monografijom, podnositelj zahtjeva može zatražiti ovjernicu o prikladnosti koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova.

(2) Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenjivo, obrađuju se rezultati usporedbe fitokemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

5. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE TEŠKIH I RIJETKIH BOLESTI („ORPHAN” LIJEKOVI)

— U slučaju lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EZ) br. 141/2000, mogu se primijeniti opće odredbe dijela II-6 (iznimne okolnosti). Podnositelj zahtjeva dužan je tada u nekliničkim i kliničkim sažecima navesti razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke te dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za predmetne lijekove za liječenje teških i rijetkih bolesti.

— Ako se podnositelj zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za liječenje teških i rijetkih bolesti poziva na odredbe članka 10. stavka 1. točke (a) podtočke ii. i dijela II-1 ovog Priloga (provjerena medicinska uporaba), sustavna i dokumentirana uporaba predmetne tvari

može se odnositi – iznimno – na uporabu te tvari u skladu s odredbama članka 5. ove Direktive.

DIO IV.

LIJKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u točki (a) članka 2. stavka 1. Uredbe (EZ) br. 1394/2007 trebaju slijediti zahtjeve za oblik dokumentacije (moduli 1., 2., 3., 4. i 5.) kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za module 3., 4. i 5. za biološke lijekove kako je navedeno u dijelu I. ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u odjeljcima 3., 4. i 5. ovog dijela obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Pored toga, prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđeni su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup temeljen na riziku kako bi se utvrdio opseg kvalitete nekliničkih ili kliničkih podataka koji se trebaju uvrstiti u zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje u promet, u skladu sa znanstvenim smjernicama o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijekova iz točke 4.„Uvod i opća načela”.

Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Čimbenici rizika koji se mogu razmatrati uključuju: podrijetlo stanica (autologno, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije te pokretanja imunološke reakcije, razinu manipulacije stanica, kombinaciju stanica s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, razina integracije sljedova nukleinske kiseline ili gena u genomu, dugoročna učinkovitost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korištenja.

Pri analizi rizika mogu se također uzeti u obzir relevantni raspoloživi neklinički i klinički podaci ili iskustvo s drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba biti znanstveno opravdano u modulu 2. dokumentacije zahtjeva. Gore spomenutu analizu rizika, kada bude primijenjena, treba uključiti i opisati u modulu 2. U tom slučaju treba razmotriti metodologiju koje se treba pridržavati, narav identificiranih rizika teimplikacije koje pristup temeljen na riziku ima na razvoj i program ocjene, te opisati svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Uredbom (EZ) br. 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.

2.1. **Lijek za gensku terapiju**

Lijek za gensku terapiju znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadrži djelatnu tvar koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje ljudima radi reguliranja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske slijeda;

(b) njegov se terapijski, preventivan ili dijagnostički učinak izravno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

Lijekovi za gensku terapiju ne uključuju cjepiva protiv zaraznih bolesti.

2.2. **Lijek za terapiju somatskim stanicama**

Lijek za terapiju somatskim stanicama znači biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

(a) sadrži ili se sastoji od stanica ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku uporabu, ili stanica ili tkiva koja nisu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primatelja i davatelja;

(b) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnosticiranje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih stanica ili tkiva.

Za potrebe točke (a), manipulacije navedene u Prilogu I. Uredbi (EZ) br. 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 3.

3.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Potrebno je opisati sustav sljedivosti koji nositelj odobrenja za stavljanje u promet namjerava uspostaviti i održavati kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve tvari koje dolaze u dodir sa stanicama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz podrijetlo, proizvodnju, pakiranje, skladištenje, prijevoz te isporuku bolnici, instituciji ili privatnoj praksi u kojoj se lijek koristi.

Sustav sljedivosti treba biti komplementaran s Direktivom 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća([16]) u pogledu ljudskih stanica i tkiva koje nisu krvne stanice i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i s Direktivom 2002/98/EZ u pogledu ljudskih krvnih stanica.

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam (mikroorganizme) ili virus(viruse)

Gotov lijek treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulirane u njegov primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati slijed(sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane stanice

Gotov lijek treba sadržavati genetski modificirane stanice formulirane u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu. Gotov lijek se može kombinirati s medicinskim proizvodom ili s aktivnim medicinskim proizvodom za ugradnju.

Djelatna tvar treba sadržavati stanice genetski modificirane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju biti komponente iz kojih se dobiva virusni vektor tj. matični sjemenski

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

virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju pakirnih stanica, i matična banka stanica stanične linije za pakiranje.

3.2.1.4. U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje proizvodne stanice, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke stanica rekombinantnih mikrobnih stanica.

3.2.1.5. U slučaju genetski modificiranih stanica, polazni materijali trebaju biti komponente koje se koriste za dobivanje genetski modificiranih stanica, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske stanice. Načela dobre proizvođačke prakse trebaju se primjenjivati počevši od sustava banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je osigurati informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju djelatne tvari, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih stanica i ako je potrebno, naknadnu kulturu stanica i čuvanje genetski modificiranih stanica, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za pročišćavanje;

(b) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i stanica, ovisnosti staničnog ciklusa o mikroorganizmu ili virusu, patogenosti i značajkama roditeljskog soja;

(c) onečišćenja vezana uz postupak i onečišćenja vezana uz proizvod treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno onečišćenje koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;

(d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tijekom cjelokupnog roka valjanosti lijeka;

(e) za genetski modificirane stanice treba ispitati značajke stanica prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja.

Za genetski modificirane stanice, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uvjeti kakvoće za lijekove za terapiju somatskim stanicama i lijekove tkivnog inženjerstva (vidjeti odjeljak 3.3.).

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva

3.3.1. *Uvod: gotov proizvod, djelatna tvar i polazni materijali*

Gotov lijek treba sadržavati djelatnu tvar formuliranu u konačni primarni spremnik za predviđenu medicinsku uporabu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinirane lijekove za naprednu terapiju.

Djelatna tvar se sastoji od uzgojenih stanica i/ili tkiva.

Dodatne tvari (npr. potporne strukture, mediji, naprave, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinirane s manipuliranim stanicama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog podrijetla.

Materijali korišteni tijekom proizvodnje djelatne tvari (npr. podloge, čimbenici rasta) koji ne čine dio djelatne tvari smatraju se sirovinama.

3.3.2. *Posebni zahtjevi*

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u dijelu I. ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

(a) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i stanica koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu s Direktivom 2004/23/EZ. Korištenje nezdravih stanica ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.

(b) Ako se objedinjuje alogena populacija stanica, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se osigurala sljedivost.

(c) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i stanica obuhvaća se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije djelatne tvari i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kakvoće i stabilnosti.

(d) Za ksenogene proizvode koji se temelje na stanicama potrebno je osigurati informacije o podrijetlu životinja (kao npr. zemljopisnom podrijetlu, brizi o

životinjama, dobi), posebne kriterije odobravanja, mjere za sprečavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davatelja, ispitivanje životinja na zarazneagense, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.

(e) Za proizvode koji se temelje na stanicama dobivenim od genetski modificiranih životinja treba opisati posebne značajke stanica povezane s genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i značajki transgeničkih životinja.

(f) Za genetsku modifikaciju stanica primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.

(g) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih tvari (potpornih struktura, medija, naprava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombiniraju s uzgojenim stanicama čiji su sastavni dio.

(h) Za potporne strukture, medije i naprave koje odgovaraju definiciji medicinskog proizvoda ili aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o ocjeni kombiniranog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proizvodni proces

(a) Potrebno je validirati proizvodni proces kako bi se osigurala dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost stanica tijekom proizvodnje i prijevoza, sve do trenutka primjene i korištenja, te ispravno stanje diferencijacije.

(b) Ako se stanice uzgajaju izravno u ili na mediju, potpornoj strukturi ili napravi potrebno je osigurati informacije o validaciji procesa stanične kulture u vezi s rastom stanica, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

(a) Potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji stanične populacije ili stanične mješavine obzirom na identitet, čistoću (slučajni mikrobni agensi i stanične kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorogenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku uporabu. Genetska stabilnost stanice treba biti dokazana.

(b) Potrebno je osigurati kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o onečišćenjima koja su povezana s proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unijeti razgradne produkte tijekom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja onečišćenja.

(c) Ako se određena ispitivanja ne mogu provesti na djelatnoj tvari ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproizvodima i/ili kao ispitivanje tijekom procesa, to je potrebno opravdati.

(d) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. čimbenici rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na stanicama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje s drugim komponentama djelatne tvari.

(e) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija stanica i, prema potrebi, generirani izvanstanični matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na stanicama. Prema potrebi, fizikalno-kemijsku karakterizaciju treba nadopuniti nekliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne tvari

Za pomoćne tvari korištene u lijekovima koji se temelje na stanicama ili tkivu (npr. komponente transportnog medija), primjenjuju se zahtjevi vezani uz nove pomoćne tvari, kako je predviđeno u dijelu I. ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između stanica ili tkiva i pomoćnih tvari.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba obuhvatiti izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost stanične populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba dokumentirati i odrediti značajke referentnog standarda koje su relevantne i specifične za djelatnu tvar i/ili gotov proizvod.

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode

3.4.1. *Lijekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinske proizvode kako je predviđeno u članku 7. Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Potrebno je opisati fizičke značajke i učinkovitost proizvoda te metode oblikovanja proizvoda.

Potrebno je opisati međudjelovanje i usklađenost gena, stanica i/ili tkiva te strukturne komponente.

3.4.2. *Kombinirani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članku 2. stavku 1. točki (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007*

Za stanični ili tkivni dio kombiniranog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva utvrđeni u odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modificiranih stanica primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u odjeljku 3.2.

Medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju može biti sastavni dio djelatne tvari. Kada se medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju kombinira sa stanicama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je osigurati informacije vezane uz medicinski proizvod ili aktivni medicinski proizvod za ugradnju (koji je sastavni dio djelatne tvari ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

(a) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju i dokaz o njihovoj usklađenosti s drugim komponentama proizvoda;

(b) dokaz o sukladnosti dijela medicinskog proizvoda s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I. Direktivi Vijeća 93/42/EEZ([17]), ili o sukladnosti dijela aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu 1. Direktivi Vijeća 90/385/EEZ([18]);

(c) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog proizvoda ili medicinskog proizvoda za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE navedenim u Direktivi komisije 2003/32/EZC([19]) ;

(d) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog proizvoda ili dijela medicinskog proizvoda za ugradnju koju je izvršilo prijavljeno tijelo, u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili Direktivom 90/385/EEZ.

Na zahtjev nadležnog tijela koje ocjenjuje zahtjev prijavljeno tijelo koje je izvršilo ocjenu iz točke (d) ovog odjeljka treba staviti na raspolaganje sve informacije vezane uz rezultate ocjene u skladu s Direktivom 93/42/EEZ ili

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

Direktivom 90/385/EEZ. To može uključivati informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za ocjenu sukladnosti kada je to potrebno za ocjenu kombiniranog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 4

4.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

Zahtjevi iz dijela I. modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti prikladna zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz niže navedenih odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I. ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U nekliničkom izvješću trebaju se razmotriti i obrazložiti razlozi za neklinički razvoj i kriteriji za odabir relevantnih vrsta i modela (*in vitro* i *in vivo*). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imuno-kompromitirane, knockout životinje, životinje s ljudskim obilježjima ili transgenične životinje. Potrebno je razmotriti korištenje homolognih modela (npr. mišjih stanica koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Dodatno zahtjevima iz dijela I., potrebno je osigurati sigurnost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su mediji, potporne strukture i naprave) i sve dodatne tvari (kao što su stanični proizvodi, biomolekule, biomaterijali i kemijske tvari), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, kemijska i biološka svojstva.

4.2. **Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju**

Kako bi se odredio opseg i tip nekliničkih ispitivanja nužnih za određivanje prikladne razine sigurnosnih podataka potrebno je uzeti u obzir dizajn i tip lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. *Farmakologija*

(a) Potrebno je osigurati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku uporabu (tj. farmakodinamička ispitivanja ‚o dokazu koncepta') koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li slijed nukleinske kiseline doseže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili stanice) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (razinu ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije slijeda nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.

(b) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je osigurati ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim stanicama i tkivima.

4.2.2. *Farmakokinetika*

(a) Ispitivanja biološke raspodjele trebaju uključivati istraživanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno trebaju obrazložiti rizik transmisije linije zametnih stanica.

(b) U okviru procjene rizika za okoliš potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana uz rasipanje i rizik prijenosa na treće strane, osim ako nije drukčije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. *Toksikologija*

(a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, ovisno o tipu proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje djelatne tvari i pomoćnih tvari, te se ocjenjuje *in vivo* učinak proizvoda povezanih s izraženim slijedom nukleinske kiseline koji nisu namijenjeni za fizioološku funkciju.

(b) Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se kombinirati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. istražila postojanost.

(c) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti kod ponavljane doze kada se planira višekratna primjena kod ljudi. Način i sustav primjene treba pažljivo odražavati planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima jednokratno doziranje može dovesti do produljenja funkcionalnosti slijeda nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ponavljanje toksikoloških ispitivanja. Ovisno o postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivane potencijalne rizike, ova ispitivanja mogu trajati duže nego standardna toksikološka ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.

(d) Potrebno je proučavati geotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja geotoksičnosti treba provesti samo onda kada su ona nužna za ispitivanje specifičnog onečišćenja ili komponente sustava isporuke.

(e) Potrebno je proučavati karcinogenost. Nisu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodavaca. Ipak, ovisno o tipu proizvoda, potrebno je procijeniti mogućost stvaranje tumora kod relevantnih in vivo/in vitro modela.

(f) Reproduktivna i razvojna toksičnost: Potrebno je provesti ispitivanja o učincima na plodnost i opću reproduktivnu funkciju. Potrebno je provesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih stanica, ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(g) *Dodatna ispitivanja toksičnosti*

— Ispitivanja o integraciji: potrebno je provesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako neprovođenje takvih ispitivanja nije znanstveno opravdano, npr. zato što sljedovi nukleinske kiseline ne ulaze u jezgru stanice. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba provesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj raspodjeli upućuju na rizik transmisije linije zametnih stanica.

— Imunogenost i imunotoksičnost: Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.

4.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva**

4.3.1. *Farmakologija*

(a) Primarna farmakološka ispitivanja trebaju biti primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se temelje na stanicama s tkivom koje ih okružuje.

(b) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog učinka/učinkovite doze, i ovisno o tipu proizvoda, učestalost doziranja.

(c) Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se ocijenio potencijal fizioloških učinaka koji nisu povezani sa željenim terapijskim učinkom lijekova za terapiju somatskim stanicama, proizvodima tkivnog inženjerstva ili dodatnih tvari, budući da uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. *Farmakokinetika*

(a) Nisu potrebna konvencionalna farmakokinetička ispitivanja za istraživanje apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je istražiti parametre poput održivosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije valjano opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

(b) Za lijekove za terapiju somatskim stanicama i proizvode tkivnog inženjerstva koji proizvode sistemski aktivne biomolekule potrebno je istražiti raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. *Toksikologija*

(a) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje djelatnih tvari, pomoćnih tvari, dodatnih tvari i svih onečišćenja povezanih s procesom.

(b) Promatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni vijek lijeka, kao i njegov farmakodinamički i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.

(c) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nisu potrebna, osim vezano uz potencijal proizvoda za stvaranje tumora.

(d) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične učinke.

(e) U slučaju proizvoda koji se temelje na stanicama a sadrže životinjske stanice potrebno je obuhvatiti povezane specifične sigurnosne interese kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSE NA MODUL 5

5.1. **Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju.**

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku dijela IV. su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u modulu 5 u dijelu I. ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje kirurške postupke potrebno je u cjelini istražiti i opisati terapijski postupak. Treba osigurati informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tijekom kliničkog razvoja.

Potrebno je osigurati informacije o medicinskim proizvodima koji se koriste tijekom kirurških postupaka za primjenu, ugradnju ili davanje lijeka za naprednu terapiju i koji mogu utjecati na učinak ili sigurnost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definirati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, ugradnju, davanje ili popratne aktivnosti. Prema potrebi, za zdravstvene radnike treba osigurati plan izobrazbe o postupcima primjene, ugradnje ili davanja ovih proizvoda.

5.1.3. S obzirom da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tijekom kliničkog razvoja, moguća su dodatna istpitivanja kako bi se dokazala usporedivost.

5.1.4. Tijekom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korištenja materijala dobivenim od životinjskih izvora te poduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.

5.1.5. Odabir doza i plan uporabe treba definirati u ispitivanjimaza utvrđivanje doza.

5.1.6. Učinkovitost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu uporabu. U određenim kliničkim uvjetima može biti potreban dokaz o dugoročnoj učinkovitost. Treba osigurati strategiju za ocjenjivanje dugoročne učinkovitosti.

5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje sigurnosti i djelotvornosti uključuje se u plan upravljanja rizikom.

5.1.8. Za kombinirane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti treba napraviti za i provesti na kombiniranim proizvodima u cjelini.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. *Farmakokinetička ispitivanja na ljudima*

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće značajke:

(a) studije rasipanja koje obuhvaćaju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;

(b) studije o biološkoj raspodjeli;

(c) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. izraženi proteini ili genomski potpisi).

5.2.2. *Farmakodinamička ispitivanja na ljudima*

Farmakodinamička ispitivanja na ljudima obuhvaćaju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

(a) pojavljivanje replicirajućeg vektora;

(b) pojavljivanje novih sojeva;

(c) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;

(d) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. **Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim stanicama**

5.3.1. *Lijekovi za terapiju somatskim stanicama u kojima je način djelovanja temeljen na proizvodnji definirane aktivne biomolekule/biomolekula*

Za lijekove za terapiju somatskim stanicama u kojima se način djelovanja temelji na proizvodnji definirane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

5.3.2. *Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama*

Biološka raspodjela, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim stanicama uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.3.3. *Studije o sigurnosti*

Studije o sigurnosti se bave sljedećim značajkama:

(a) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;

(b) ektopično usađivanje;

(c) onkogeno preoblikovanje i vjernost staničnog/tkivnog slijeda.

5.4. **Posebni zahtjevi za proizvode tkivnog inženjerstva**

5.4.1. *Farmakokinetička ispitivanja*

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za proizvode tkivnog inženjerstva, biološka raspodjela, postojanost i razgradnja proizvoda tkivnog inženjerstva uzima se u obzir tijekom kliničkog razvoja.

5.4.2. *Farmakodinamička ispitivanja*

Farmakodinamička ispitivanja treba izraditi i prilagoditi specifičnostima proizvoda tkivnog inženjerstva. Treba pružiti ‚dokaz koncepta' i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir prikladni farmakodinamički markeri povezani s predviđenom funkcijom/funkcijama i strukturom.

5.4.3. *Studije o sigurnosti*

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

PRILOG III.

UVJETI ZA KVALIFIKACIJU KVALIFICIRANE OSOBE

1. Kvalificirana osoba mora imati sveučilišnu diplomu iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina ili iz više njih: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.

2. Kvalificirana osoba mora imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine, stečeno na radnom mjestu s punim radnim vremenom u jednom ili više poduzeća koja su ovlašteni proizvođači, te dostatno znanje o proizvodnji, ispitivanju, lancima opskrbe, dobroj proizvođačkoj praksi i sustavima kakvoće lijekova te o regulatornim postupcima i sadržaju dokumentacije za osiguravanje kakvoće lijekova.

3. Odgovorna osoba posjeduje diplomu, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj na temelju završenog sveučilišnog studija ili drugog studija koji je u državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem u trajanju od najmanje četiri godine teorijske i praktične nastave iz jedne od sljedećih znanstvenih disciplina: farmacije, medicine, veterine, kemije, farmaceutske kemije i tehnologije, biologije.

   Međutim, najmanje trajanje sveučilišnog studija može biti tri i pol godine ako je nakon studija slijedilo teorijsko i praktično obrazovanje u trajanju od najmanje jedne godine uključujući i pripravnički staž u trajanju od najmanje šest mjeseci koji je obavljen u ljekarni otvorenoj za stanovništvo, potkrijepljeno ispitom na sveučilišnoj razini.

   Ako istodobno postoje dva sveučilišna studija ili dva druga studija koja su u državi članici izjednačena sa sveučilišnim studijem i ako jedan od njih traje više od četiri godine a drugi više od tri godine, za trogodišnji studij nakon kojeg se izdaje diploma, uvjerenje ili drugi dokaz o stručnoj spremi stečenoj po završenom sveučilišnom studiju ili studija izjednačenog s njim, smatra se se da ispunjava uvjet propisanog trajanja navedenog u drugom podstavku ako diplome, uvjerenja ili druge dokaze o propisanoj stručnoj spremi koji se izdaju nakon završetka oba studija ta država članica priznaje kao jednakovrijedne.

   Studij treba obuhvaćati teoretsku i praktičnu nastavu iz najmanje sljedećih osnovnih predmeta:

(a) eksperimentalna fizika,

(b) opće i anorganske kemije,

(c) organske kemije,

(d) analitičke kemije,

(e) farmaceutske kemije, uključujući analizu lijekova,

(f) opće i primijenjene biokemije (medicinske),

(g) fiziologije,

(h) mikrobiologije

(i) Farmakologija

(j) farmaceutske tehnologije,

(k) Toksikologija

(l) farmakognozije (proučavanje sastava i djelovanja djelatnih tvari prirodnog biljnog i životinjskog podrijetla).

Nastava iz ovih predmeta treba biti organizirana tako da toj osobi omogući ispunjenje uvjeta navedenih u članku 153.

U slučaju da određene diplome, uvjerenja ili drugi dokazi o stručnoj spremi navedeni u prvom podstavku ne udovoljavaju kriterijima propisanim u ovom stavku, nadležno tijelo države članice osigurava da navedena osoba pruži dokaze o odgovarajućem znanju iz tih predmeta.

4. Kvalificirana osoba stekla je praktično iskustvo od najmanje dvije godine u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju lijekova, u području kvalitativne analize lijekova, kvantitativne analize djelatnih tvari i ispitivanja nužnih za osiguravanje kakvoće lijekova.

5. Osoba koja u državi članici radi na poslovima osobe iz članka 152. u trenutku početka primjene Druge direktive Vijeća 75/319/EEZ[20], a da ne udovoljava odredbama ovog Priloga, može i dalje raditi na tim poslovima u Uniji.

6. Nositelj diplome, uvjerenja ili drugog dokaza o formalnim kvalifikacijama stečenima na temelju završenog sveučilišnog studija – ili drugog studija koji je u toj državi članici izjednačen sa sveučilišnim studijem – iz znanstvenog područja koje mu omogućuje obavljanje poslova osobe iz članka 48. u skladu sa zakonima te države može se – ako je započeo studij prije 21. svibnja 1975. – smatrati osposobljenim za obavljanje poslova osobe iz članka 152. u toj državi članici, pod uvjetom da je navedene poslove obavljao najmanje dvije godine prije 21. svibnja 1985. nakon priopćenja ove direktive u jednom ili više poduzeća ili neprofitnih subjekata ovlaštenih za proizvodnju: nadzor proizvodnje ili kvalitativna i kvantitativna djelatnih tvari, te potrebna ispitivanja i provjere pod izravnim nadzorom osobe iz članka 152. u svrhu osiguravanja kakvoće lijekova.

[20] Druga direktiva Vijeća 75/319/EEC od 20. svibnja 1975. o usklađivanju odredbi utvrđenih zakonom i drugim propisima za zaštićene lijekove (SL L 147, 9.6.1975., str. 13.). Direktiva više nije na snazi.

PRILOG IV.

PODACI ZA OZNAČIVANJE

Na vanjskom pakiranju lijekova odnosno ako nema vanjskog pakiranja, na unutarnjem pakiranju moraju biti sljedeći podaci:

(a) naziv lijeka, uključujući i na Brailleovom pismu, jačina i farmaceutski oblik te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima; kada lijek sadrži do tri djelatne tvari, navodi se međunarodno nezaštićeno ime (INN), ili ako ono ne postoji, uobičajeno ime;

(b) kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari, navedenih prema njihovim uobičajenim imenima, izražen po jediničnoj dozi ili ovisno o obliku primjene po danom volumenu ili težini;

(c) farmaceutski oblik i sadržaj po težini, volumenu ili broju doza lijeka;

(d) popis pomoćnih tvari koje imaju poznato da djelovanje ili učinak te koje su navedene u detaljnom vodiču objavljenim u skladu s člankom 68.;

(e) način primjene te, ako je potrebno, put primjene. Treba biti ostavljen prostor za naznaku o propisanoj dozi;

(f) posebno upozorenje da lijek treba čuvati izvan dohvata i pogleda djece;

(g) posebno upozorenje, ako je potrebno;

(h) jasno naznačen istek roka valjanosti (mjesec/godina);

(i) posebne mjere čuvanja, ako ih ima;

(j) posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, kada je potrebno, kao i uputu o prikladnom sustavu prikupljanja koji se primjenjuje;

(k) naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je primjenjivo, naziv predstavnika nositelja odobrenja kojeg je nositelj odobrenja ovlastio da ga predstavlja;

(l) broj odobrenju za stavljanje u promet za stavljanje lijeka na tržište;

(m) broj serije;

(n) za lijekove koji se izdaju bez recepta, upute za uporabu lijeka;

(o) za lijekove osim radiofarmaka, navedene u članku 67. stavku 1., sigurnosne oznake koje omogućavaju veleprodajama i osobama ovlaštenima ili opunomoćenima za opskrbu javnosti lijekovima:

(i) da se može provjeriti autentičnost lijeka, i

(ii) da se može identificirati svako pojedinačno pakovanje,

• kao i pomagalo koje omogućava provjeru je li vanjsko pakovanje krivotvoreno.

PRILOG V.

SADRŽAJ SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Sažetak opisa svojstava lijeka, mora navedenim redoslijedom, sadržavati sljedeće informacije:

(1) naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom;

(2) kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka prema djelatnim tvarima i pomoćnim tvarima koje su bitne za pravilnu primjenu lijeka. Koristi se uobičajeno ime ili kemijski naziv;

(3) farmaceutski oblik;

(4) kliničke podatke:

- (a) terapijske indikacije;
- (b) doziranje i načine primjene za odrasle i ako je to potrebno, za djecu;
- (c) kontraindikacije;
- (d) posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te, u slučaju imunoloških lijekova, posebna mjere opreza za pacijenta i osobe koje primjenjuju ove lijekove i njima rukuju te ih daju pacijentima;
- (e) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija;
- (f) uporaba tijekom trudnoće i dojenja;
- (g) utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima;
- (h) neželjeni učinci;
- (i) predoziranje (simptomi, postupci u hitnim stanjima, protuotrovi).

(5) farmakološka svojstva:

- (a) farmakodinamička svojstva;
- (b) farmakokinetička svojstva;
- (c) pretklinički podaci o sigurnosti primjene.

(6) farmaceutske podatke:

- (a) popis pomoćnih tvari;
- (b) važnije inkompatibilnosti;
- (c) rok valjanosti, kada je to potrebno i nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja;
- (d) posebne mjere pri čuvanju lijeka;
- (e) vrsta i sadržaj spremnika;
- (f) posebne mjere za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječe od lijeka, ako je primjenjivo. U slučaju antimikrobnih lijekova osim mjera opreza upozorenje da neprikladno odlaganje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji.

(7) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

(8) brojevi odobrenja za stavljanje u promet.

(9) datum prvog odobrenja za stavljanje u promet ili obnove odobrenja za stavljanje u promet.

(10) datum revizije teksta sažetka.

(11) za radiofarmaceutike, potpune podatke o internoj radijacijskoj dozimetriji.

(12) za radiofarmaceutike, dodatne detaljne upute za neposrednu pripremu i provjeru kakvoće takvog pripravka i gdje je to potrebno najdulje vrijeme čuvanja tijekom kojega pripravak, kao što je eluat ili oblik spreman za primjenu odgovara specifikacijama.

Za odobrenja za stavljanje u promet izdana na temelju članaka od 9. do 12. i kasnije izmjene nije potrebno uključiti dijelove sažetka opisa svojstava referentnog lijeka koji se odnose na indikacije ili oblike doziranja koji su još uvijek pod patentnom zaštitom u vrijeme stavljanja generičkog lijeka ili biosličnog lijeka na tržište.

PRILOG VI.

SADRŽAJ UPUTE O LIJEKU

Uputa o lijeku mora navedenim redoslijedom sadržavati sljedeće informacije:

(1) za identifikaciju lijeka:

(a) i. naziv lijeka s jačinom i farmaceutskim oblikom te, ako je primjenjivo, je li lijek namijenjen dojenčadi, djeci ili odraslima. Uobičajeno ime se mora navesti ako lijek sadrži samo jednu djelatnu tvar i ako je naziv lijeka novo izumljeno ime;

(b) farmakoterapijska skupina ili način djelovanja lijeka naveden na pacijentu razumljivom jeziku;

(2) terapijske indikacije;

(3) informacije koje je potrebno znati prije uzimanja lijeka:

(a) i. kontraindikacije;

(b) odgovarajuće mjere opreza;

(c) interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija (npr. s alkoholom, duhanom, hranom) koji mogu utjecati na djelovanje lijeka;

(d) posebna upozorenja;

(4) potrebne i uobičajene upute za ispravnu uporabu lijeka, posebno:

(a) i. doziranje;

(b) način i, ako je potrebno, put primjene;

(c) učestalost primjene navodeći, ako je potrebno, odgovarajuće vrijeme u kojem se lijek može ili mora primijeniti,

- te, ako je potrebno, ovisno o prirodi lijeka:

(d) trajanje liječenja, ako liječenje treba biti ograničeno;

(e) v. postupke u slučaju predoziranja (kao što su simptomi i hitne mjere koje treba poduzeti);

(f) mjere koje treba poduzetu u slučaju izostavljanje jedne ili više doza lijeka;

(g) upozorenje, ako je potrebno, na rizik od pojave tegoba kod prestanka uzimanja lijeka;

(h) specifičnu preporuku radi savjetovanja s liječnikom ili ljekarnikom, ako je potrebno, radi pojašnjenja u vezi s primjenom lijeka;

(5) opis nuspojava koje se mogu dogoditi pri uobičajenoj uporabi lijeka i, ako je potrebno, mjere koje je potrebno donijeti u tom slučaju;

(6) upućivanje na sljedeće:

(a) datum isteka roka valjanosti naveden na oznaci uz upozorenje da se lijek ne smije upotrebljavati nakon tog datuma;

(b) posebnim uvjetima čuvanja lijeka, ako su potrebni;

(c) upozorenjem o vidljivim znakovima kvarenja lijeka, ako je potrebno;

(d) potpunim kvalitativnim sastavom (djelatnih i pomoćnih tvari) te kvantitativnim sastavom djelatnih tvari navedenih uobičajenim imenima za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;

(e) farmaceutskim oblikom i sadržajem u težini, volumenu ili doznim jedinicama za svaku vrstu i veličinu pakiranja lijeka;

(f) informacije o tome gdje je uputa dostupna u oblicima pristupačnima osobama s invaliditetom;

(g) nazivom i adresom nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i, gdje je prikladno, nazivom ovlaštenog predstavnika u državama članicama;

(h) naziv i adresa proizvođača,

(7) datum posljednje revizije upute o lijeku.

(8) za antimikrobike, upozorenje da neispravna uporaba i odlaganje lijeka doprinosi antimikrobnoj rezistenciji.

u informacijama iz točke 3.:

(a) uzima se u obzir posebno stanje određenih kategorija korisnika (djece, trudnica ili dojilja, starijih osoba, osoba s posebnim patološkim stanjima i osoba s invaliditetom);

(b) navesti, ako je prikladno, posljedice na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na strojevima;

(c) navode se pomoćne tvari s kojima je važno biti upoznat radi sigurne i učinkovite uporabe lijeka i koje se navode u detaljnom vodiču iz članka 77.

PRILOG VII.

PODRUČJA ZA PRILAGOĐENE OKVIRE IZ ČLANKA 28.

Lijekovi koji sadržavaju fage, u slučajevima kada lijek ima promjenjiv sastav ovisno o posebnom kliničkom kontekstu.

PRILOG VIII.

KORELACIJSKA TABLICA

Direktiva 2001/83 (EZ)	Uredba (EZ) br. 1901/2006	Ova Direktiva
članak 2. stavak 1.		članak 1. stavci 1. i 2.
članak 2. stavak 2.		članak 1. stavak 4.
članak 2. stavak 3.		članak 1. stavak 3. i članak 142. stavak 1. druga rečenica
članak 3. stavci 1., 2. i 3.		članak 1. stavak 5. točke (a), (b) i (c)
članak 3. stavak 7.		članak 2. stavci 1. i 2.
članak 4. stavak 4.		članak 1. stavak 10. točka (a)
članak 110.		članak 1. stavak 7.
članak 4. stavak 3.		članak 1. stavak 9.
članak 4. stavak 5.		članak 1. stavak 8.
članak 5. stavak 1.		članak 3. stavak 1.
članak 5. stavak 2.		članak 3. stavak 2.
članak 5. stavak 3.		članak 3. stavak 3.
članak 5. stavak 4.		članak 3. stavak 4.
članak 6. stavak 1.		članak 5.
članak 6. stavak 2.		članak 16. stavak 1.
članak 7.		članak 16. stavak 2.
članak 6. stavak 1.		članak 5. stavak 1.
članak 8. stavak 3.		članak 6. stavak 2. i Prilog I.
članak 8. stavak 3. drugi i treći podstavak		članak 6. stavci 3. i 4.
	članak 7. i članak 8.	članak 6. stavak 5.

	članak 9.	članak 6. stavak 6.
članak 12.		članak 7.
članak 10. stavak 1. prvi podstavak		članak 9. stavak 1.
članak 10. stavak 2. točka (b) treća rečenica		članak 9. stavak 3. drugi podstavak
članak 10. stavak 1. treći podstavak		članak 9. stavak 3.
članak 10. stavak 2. točka (b) druga rečenica		članak 9. stavak 4.
članak 10. stavak 3.		članak 10.
članak 10. stavak 4.		članak 11.
članak 10.a		članak 13.
članak 10.c		članak 14.
članak 17. stavak 1. prvi podstavak		članak 30.
članak 17. stavak 1. drugi podstavak		članak 33. stavci 1. i 2., članak 35.
članak 17. stavak 2.		članak 33. stavak 3.
članak 18.		članak 33. stavak 4.
članak 19. stavak 1.		članak 29. stavak 1. točke (a), (b) i (c)
	članak 23. stavak 1.	članak 48. stavci 1. i 2.
	članak 23. stavak 2. prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b)	članak 48. stavak 3.
	članak 23. stavak 2. drugi podstavak	članak 48. stavak 4.
	članak 23. stavak 3. drugi podstavak	članak 48. stavak 5.
	članak 24.	članak 48. stavak 6.
	članak 28. stavak 1. drugi podstavak	članak 49. stavak 1.
	članak 28. stavak 2.	članak 49. stavak 2.
	članak 28. stavak 3 prva rečenica	članak 49. stavak 3.

	članak 29. treći podstavak	članak 49. stavak 4.
članak 20. prvi podstavak		članak 8.
članak 21.		članak 43.
članak 21.a prvi podstavak		članak 44. stavak 1. točke od (a) do (f)
članak 21.a drugi podstavak		članak 44. stavak 2.
članak 22.		članak 45. stavci 1. i 2.
članak 26. stavak 1.		članak 47. stavak 1. točke (a), (b) i (c)
članak 26. stavci 2. i 3.		članak 47. stavci 2. i 3.
članak 6. stavak 1.a		članak 56. stavak 1.
članak 23.a prvi podstavak		članak 56. stavak 2.
članak 8. stavak 2.		članak 56. stavak 6.
članak 23.a treći podstavak		članak 56. stavak 9.
članak 25.		članak 61.
članak 70.		članak 50.
članak 71. stavak 1.		članak 51. stavak 1. točke od (a) do (d)
članak 71. stavak 2.		članak 51. stavak 3.
članak 71. stavak 3.		članak 51. stavak 4.
članak 71. stavci 4. i 5.		članak 51. stavci 5. i 6.
članak 72.		članak 52.
članak 73.		članak 53.
članak 74.		članak 54.
članak 74.a		članak 55.
članak 11. prvi podstavak uvodna rečenica		članak 62. stavak 1.
članak 11. drugi podstavak		članak 62. stavak 2.

članak 11. četvrti podstavak		članak 62. stavak 3.
članak 58.		članak 63. stavak 1.
članak 63. stavak 2. prvi podstavak prva rečenica		članak 63. stavak 2.
članak 58.		članak 63. stavak 4.
članak 59. stavak 1. prvi podstavak uvodna rečenica		članak 64. stavak 1.
članak 59. stavak 1. treći podstavak		članak 64. stavak 2.
članak 59. stavak 3.		članak 64. stavak 3.
članak 54. uvodna rečenica		članak 65. stavak 1.
članak 54.a		članak 67.
članak 66.		članak 68. stavci 1., 2. i 3.
članak 67.		članak 68. stavak 4.
članak 56.		članak 70.
članak 56.a		članak 71.
članak 57.		članak 72.
članak 62.		članak 73.
članak 63. stavak 1. prvi i drugi podstavak		članak 74. stavci 1. i 2.
članak 63. stavak 2. prvi podstavak druga rečenica		članak 74. stavak 3.
članak 63. stavak 3 druga rečenica		članak 74. stavak 4.
članak 63. stavak 3 prva rečenica		članak 75. uvodna rečenica i točke (a) i (b)
članak 61.		članak 76.
članak 60.		članak 78.
članak 64.		članak 79.
članak 65.		članak 77.

članak 10. stavak 5.		članak 81. stavak 2. točka (d)
članak 10. stavak 6.		članak 85.
članak 27.		članak 37.
članak 28. stavak 1.		članak 34. stavci 1. i 2., članak 36. stavci 1. i 2.
članak 28. stavak 2.		članak 36. stavci 5. i 6.
članak 28. stavak 3.		članak 34. stavak 5.
članak 28. stavci 4. i 5.		članak 34. stavci 6. i 7., članak 36. stavci 6. i 8.
članak 29. stavci 1., 2. i 3.		članak 38. stavci 1., 2. i 3.
članak 29. stavak 4 prva rečenica		članak 38. stavak 4.
članak 29. stavak 6.		članak 38. stavak 5.
članak 30. stavak 1.		članak 39.
članak 30. stavak 2.		članak 40.
članak 32. stavci 1., 2. i 3.		članak 41. stavci 1., 2. i 3.
članak 32. stavak 4. prvi podstavak uvodna rečenica i točke od (a) do (d)		članak 41. stavak 4. prvi podstavak uvodna rečenica i točke od (a) do (d)
članak 32. stavak 4. drugi i treći podstavak		članak 41. stavak 4. drugi i treći podstavak
članak 32. stavak 5.		članak 41. stavak 5.
članak 33.		članak 42.
članak 81. treći podstavak		članak 56. stavak 3. drugi podstavak
	članak 33.	članak 59.
	članak 35.	članak 60.
članak 34.		članak 42.
	članak 36. stavak 1.	članak 86. stavak 1.
	članak 36. stavak 2.	članak 86. stavak 2.

	članak 36. stavak 3.	članak 86. stavak 3.
	članak 36. stavak 5.	članak 86. stavak 4.
članak 22.a prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b)		članak 87. stavak 1. prvi podstavak uvodna rečenica i točke (a) i (b)
članak 22.a drugi podstavak		članak 87. stavak 1. drugi podstavak
članak 22.a stavci 2. i 3.		članak 87. stavci 2. i 3.
članak 22.b		članak 88.
članak 22.c		članak 89.
članak 23. stavci 1., 2. i 3.		članak 90. stavci 1., 2. i 3.
članak 23. stavak 4. prvi podstavak		članak 90. stavak 4 prva rečenica
članak 23. stavak 4. drugi podstavak		članak 90. stavak 5.
članak 23.b stavak 1.		članak 92. stavak 2.
članak 23.b stavak 2.		članak 92. stavak 3. prva i druga rečenica
članak 23.b stavak 2.a		članak 92. stavak 4. uvodna rečenica i točke (a) i (b)
članak 35.		članak 93.
	članak 45. stavak 1.	članak 94. stavak 1.
	članak 46. stavak 3.	članak 94. stavak 3.
	članak 46. stavak 4.	članak 94. stavak 4.
	članak 46. stavak 5.	članak 94. stavak 5.
članak 31. stavak 1. prvi podstavak		članak 95. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica
		članak 95. stavak 1. prvi podstavak druga rečenica
članak 31. stavak 1. od drugog do petog podstavka		članak 95. stavak 1. od drugog do petog podstavka
članak 31. stavci 2., 3. i 4.		članak 95. stavci 2., 3. i 4.

članak 101.		članak 96.
članak 102. prvi podstavak točke od (a) do (e)		članak 97. stavak 1.
članak 102. drugi podstavak		članak 97. stavak 2.
članak 103.		članak 98.
članak 104. stavci 1. i 2.		članak 99. stavci 1., 2. i 3.
članak 104. stavak 3. prvi podstavak		članak 99. stavak 4.
članak 104. stavak 3. drugi podstavak		članak 99. stavak 5.
članak 104. stavak 4.		članak 99. stavak 6.
članak 104.a		članak 100.
članak 105.		članak 101.
članak 106.		članak 102. stavak 1. uvodna rečenica i točke od (a) do (c), (e)
članak 107.l		članak 103.
članak 106.a		članak 104.
članak 107.		članak 105. stavci od 1. do 5.
članak 107.a stavak 1. prvi podstavak prva rečenica		članak 106. stavak 1. prvi podstavak prva rečenica
članak 107.a stavak 1. prvi podstavak druga rečenica		članak 106. stavak 1. prvi podstavak treća rečenica
članak 107.a stavak 1. drugi podstavak		članak 106. stavak 1. drugi podstavak
članak 107.a stavci od 2. do 6.		članak 106. stavci od 2. do 6.
članak 107.b stavak 1. prvi podstavak		članak 107. stavak 1. prvi podstavak
članak 107.b stavak 1. drugi i treći podstavak		članak 107. stavak 2.
članak 107.b stavci 2. i 3.		članak 107. stavci 3. i 4.
članak 107.c		članak 108.
članak 107.d		članak 109.

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

članak 16.a		članak 134.
članak 16.b		članak 135.
članak 16.c		članak 136.
članak 16.d		članak 137.
članak 16.e		članak 138.
članak 16.f		članak 139.
članak 16.g		članak 140.
članak 16.h stavak 1.		članak 141. stavak 1.
članak 16.h stavak 2.		članak 141. stavak 2. prvi i drugi podstavak
članak 16.h stavak 2. peti podstavak		članak 141. stavak 2. treći podstavak
članak 16.h stavci 3. i 4.		članak 141. stavci 3. i 4.
članak 40. stavak 1.		članak 142. stavak 1.
članak 40. stavak 2. prvi podstavak		članak 142. stavak 2.
članak 40. stavak 2. drugi podstavak		članak 142. stavak 3. uvodna rečenica i točka (a)
članak 40. stavak 3.		članak 142. stavak 4.
članak 40. stavak 4.		članak 142. stavak 5.
članak 41. prvi podstavak		članak 143. stavak 1. uvodna rečenica i točke (a), (b) i (c)
članak 41. drugi podstavak		članak 143. stavak 2.
članak 42.		članak 144. stavak 1. prvi podstavak, čl.144. stavci 2. i 3.
članak 43.		članak 144. stavak 1. drugi podstavak
članak 44.		članak 145.
članak 45.		članak 146.
članak 46.		članak 147. stavci 1. i 2.

članak 47.a		članak 149.
članak 52.b stavak 1.		članak 150. stavak 1.
članak 118.b		članak 150. stavak 2.
članak 52.b stavak 2.		članak 150. stavak 3.
članak 48. stavci 1. i 2.		članak 151. stavci 1. i 2.
članak 49. stavak 1.		članak 152. stavak 1.
članak 51.		članak 153. stavci 1., 2. i 3.
članak 52.		članak 154.
članak 52.a		članak 157.
članak 47. od prvog do četvrog podstavka		članak 160.
članak 47. peti podstavak		članak 161.
članak 127.		članak 155.
članak 46.a		članak 156.
članak 52.a		članak 157.
članak 46.b stavci 1., 2. i 3.		članak 158. stavci 1., 2. i 3.
članak 46.b stavak 4.		članak 158. stavak 4.
članak 111.b		članak 159.
članak 76.		članak 162.
članak 77.		članak 163.
članak 78.		članak 165. stavak 1 druga rečenica
članak 79.		članak 164.
članak 80.		članak 166. stavci od 1. do 4.
članak 81.		članak 167.
članak 82.		članak 168.
članak 83.		članak 169.

članak 85.a		članak 170.
članak 85.b stavak 1.		članak 171. stavak 1.
članak 85.b stavak 2. prvi i treći podstavak		članak 171. stavak 2.
članak 85.b stavci 3. i 4.		članak 171. stavci 3. i 4.
članak 85.c stavci 1. i 2.		članak 172. stavci 1. i 2.
članak 85.c stavak 6.		članak 172. stavak 3.
članak 85.c stavak 3.		članak 173. stavci 1. i 2.
članak 85.c stavak 4.		članak 174. stavak 1.
članak 85.c stavak 5.		članak 174. stavak 2.
članak 85.d		članak 174. stavak 3.
članak 86.		članak 175.
članak 87.		članak 176. stavci 1., 2. i 3.
članak 88.		članak 177.
članak 89.		članak 178.
članak 90.		članak 179.
članak 91.		članak 180.
članak 92.		članak 181.
članak 93.		članak 182.
članak 94.		članak 183.
članak 95.		članak 184.
članak 96. stavak 1.		članak 185. stavak 1.
članak 96. stavak 2.		članak 185. stavak 3.
članak 97.		članak 186.
članak 98.		članak 187.
članak 111. stavak 1.		članak 188. stavci 1., 2. i 6.

članak 111. stavak 1.a		članak 188. stavak 3. točka (a)
članak 111. stavak 1.b prvi podstavak		članak 188. stavak 3. točka (b)
članak 111. stavak 1.b prvi podstavak točke od (a) do (e)		članak 188. stavak 5. točke (b), (d) i (f)
članak 111. stavak 1.c		članak 188. stavak 6.
članak 111. stavak 1.d		članak 188. stavak 5. točka (g)
članak 111. stavak 1.g		članak 188. stavak 7.
članak 111. stavak 1.h		članak 188. stavak 8.
članak 111. stavak 3. prvi podstavak		članak 188. stavak 9.
članak 111. stavak 3. drugi podstavak		članak 188. stavak 10.
članak 111. stavak 3. treći podstavak		članak 188. stavak 11.
članak 111. stavak 4.		članak 188. stavak 12.
članak 111. stavak 5. prvi podstavak		članak 188. stavak 13.
članak 111. stavak 6.		članak 188. stavak 15.
članak 111. stavak 7.		članak 188. stavak 16.
članak 111. stavak 8.		članak 188. stavak 17.
članak 111.a prvi podstavak		članak 190. stavak 1.
članak 111.a drugi podstavak		članak 190. stavak 2.
članak 112.		članak 191.
članak 113.		članak 192.
članak 114.		članak 193.
članak 115.		članak 194.
članak 116. prvi podstavak		članak 195. stavak 1.
članak 116. drugi i treći podstavak		članak 195. stavci 3. i 4.
članak 118. stavak 1.		članak 195. stavak 5.

članak 117. stavak 1.		članak 196. stavak 1. uvodna rečenica i točke od (a) do (e)
članak 117. stavci 2. i 3.		članak 196. stavci 2. i 3.
članak 117.a stavci od 1. do 3.		članak 197.
članak 118. stavak 2.		članak 198.
članak 126.		članak 199.
članak 118.a		članak 206.
članak 118.c		članak 201. stavak 2.
članak 122.		članak 202.
članak 123.		članak 203.
članak 125.		članak 204.
članak 126.a stavci od 1. do 4.		članak 205.
članak 126.b		članak 208.
članak 127.b		članak 207.
članak 5.a		članak 209. stavak 1.
članak 8. stavak 2.a i stavak 2.b prvi podstavak		članak 209. stavak 2. prvi podstavak
članak 8. stavak 2.b drugi podstavak		članak 209. stavak 2. drugi podstavak
članak 18.a stavci 1. i 2.		članak 209. stavci 3. i 4.
članak 20. drugi podstavak		članak 209. stavak 5.
članak 40. stavak 1.a prvi podstavak		članak 209. stavak 6.
članak 40. stavak 3.a		članak 209. stavak 7.
članak 48. stavak 3.		članak 209. stavak 8.
članak 104. stavak 3. treći podstavak		članak 209. stavak 9.
članak 127.d stavak 1.		članak 209. stavak 10.
članak 111.c		članak 210.
članak 8. stavak 2.b		članak 211. stavak 1.

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