

32003L0063

L 159/46

AZ EURÓPAI UNIÓ HIVATALOS LAPJA

2003.6.27.

**A BIZOTTSÁG 2003/63/EK IRÁNYELVE****(2003. június 25.)****az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv módosításáról****(EGT vonatkozású szöveg)**

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK BIZOTTSÁGA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel a legutóbb a 2002/98/EK irányelvvel <sup>(1)</sup> módosított, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvre <sup>(2)</sup> és különösen annak 120. cikkére,

mivel:

- (1) Minden emberi felhasználásra szánt, az Európai Közösségben forgalmazott gyógyszernek rendelkeznie kell az illetékes hatóság által kiadott forgalomba hozatali engedéllyel. A forgalomba hozatali engedély megszerzéséhez az adott gyógyszer vizsgálati és kísérleti eredményeiről szóló adatokat és dokumentumokat tartalmazó pályázati dossziét kell benyújtani.
- (2) A 2001/83/EK irányelv I. mellékletében foglalt részletes tudományos és műszaki követelményeket a tudományos és műszaki haladáshoz, különösen a közelmúltban megalkotott jogszabályokból eredő nagyszámú új követelményhez hozzá kell igazítani. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié formáját és tartalmát fejleszteni kell az értékelés megkönnyítése végett, valamint hogy a dosszié bizonyos részei, amelyek több gyógyszer tekintetében közösek, könnyebben használhatóak legyenek.
- (3) A Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) keretében 2000-ben egyetértés született a közös műszaki dokumentum harmonizált formájáról és terminológiájáról, hogy lehetővé váljék az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié egységes felépítése és megjelenése. A közös műszaki dokumentum haladéktalan végrehajtása érdekében a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié tekintetében egységes követelményeket kell bevezetni.
- (4) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié egységes követelményei (harmonizált forma) legyenek alkalmazhatók az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bármely fajtájára, tekintet nélkül a forgalomba hozatali engedély megadásának eljárására. Bizonyos gyógyszerek azonban olyan különleges tulajdonságokkal

rendelkeznek, hogy nem tudnak minden követelménynek megfelelni. Annak érdekében, hogy ilyen helyzeteket is figyelembe lehessen venni, gondoskodni kell a dosszié megjelenésének egyszerűsített változatáról is.

- (5) A biológiai gyógyszerek biztonságossága a kiindulási anyagok szigorú ellenőrzésén alapul. Az emberi donorok megfelelőségére és a vérplazmából származó gyógyszerek esetében az adományozott kiindulási anyagok vizsgálatára vonatkozó követelményeket az emberi vér és vérkomponensek gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, tárolására és elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírások megállapításáról, valamint a 2001/83/EK irányelv módosításáról szóló 2002/98/EK irányelv állapítja meg. A 2001/83/EK irányelv 109. cikkét módosították. A vérplazmából származó gyógyszerek magától értetődően biológiai gyógyszerek, melyek gyártása a kiindulási anyagként felhasznált emberi vérplazma körültekintő kezelésén alapul. Annak érdekében, hogy figyelembe vehető legyen az a körülmény, hogy a legtöbb esetben ugyanazt a vérplazmaanyagot használják több gyógyszer előállításánál is, következésképpen a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié jelentős része azonos lehet nagyszámú, egymástól teljesen különböző vérplazma eredetű gyógyszer dossziéjával, ezért helyénvaló egy új rendszer létrehozása, melynek célja az emberi vérplazma eredetű gyógyszerek jóváhagyási és későbbi módosítási eljárásainak egyszerűsítése. E célból be kell vezetni a plazma-törzsadatok (plasma master file, PMF) fogalmát, különösen annak érdekében, hogy lehetővé váljék a tagállamokbeli szaktudás egyesítése, valamint az EMEA koordinálásán keresztül az egységes értékelés. A PMF-nek önálló dokumentumnak kell lennie, amely elkülönül a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dossziétől, és amely segítségével megvalósítható a vérplazmából származó gyógyszerek gyártásánál felhasznált kiindulási anyagra vonatkozó lényeges információ harmonizált ellenőrzése. A PMF rendszernek kétlépcsős értékelésből kell állnia: első lépcsőben a PMF értékelése a Közösség szintjén történik, amelynek eredményét, azaz az egyes vérplazma törzskönyvek közösségi jogszabályok szerinti megfelelőségi tanúsítványát figyelembe kell vennie minden állam illetékes nemzeti hatóságának, ami a továbbiakban elejét veszi az újbóli értékeléseknek; második lépcsőben a PMF módosított részét tartalmazó, vérplazmából származó kész gyógyszer (a két lényeges tartalmi rész, a vérplazma eredet és vérplazma biztonságossága) értékelésére kerül

<sup>(1)</sup> HL L 33., 2003.2.8., 30. o.<sup>(2)</sup> HL L 311., 2001.11.28., 67. o.

sor. Ez továbbra is a vérplazmából származó gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét kiadó illetékes hatóság feladata marad.

(6) Az emberi felhasználásra szánt vakcinák esetében előfordulhat, hogy ugyanaz az antigén szerepel számos gyógyszerben (vakcinában), s ezáltal az illető antigén bármely változása kihatással lehet több, különböző eljárással engedélyezett vakcinára. Az ilyen vakcinák meglévő értékelési eljárásainak egyszerűsítése érdekében mind az első forgalomba hozatali engedély megadásánál, mind a gyártási folyamatban és a kombinált vakcinákban szereplő egyes antigének vizsgálatában bekövetkező változások miatti módosításoknál új rendszert kell bevezetni, amely a vakcinaantigén-törzsdatok (vaccine antigen master file, VAMF) fogalmán alapul. A VAMF lehetővé teszi a tagállamokbeli szaktudás egyesítését, valamint az EMEA koordinálásán keresztül az illető vakcinaantigén egységes értékelését. A VAMF-nak a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszién belül önálló dokumentumnak kell lennie, és meg kell adnia minden lényeges információt az illető, egy vagy több kombinált vakcina egyik hatóanyagát képező antigén biológiai és vegyi tulajdonságairól.

(7) A VAMF rendszernek kétlépcsős értékelésből kell állnia: első lépcsőben a VAMF értékelése a Közösség szintjén történik, melynek eredményét, azaz az egyes vakcinaantigén-törzsdatok közösségi jogszabályok szerinti megfelelőségi tanúsítványát figyelembe kell vennie minden illetékes nemzeti hatóságnak, ami a továbbiakban elejét veszi az újbóli értékeléseknek; második lépcsőben a módosított antigént tartalmazó kész gyógyszer (a kombinált vakcina) értékelésére kerül sor, ami a kombinált vakcina forgalomba hozatali engedélyét kiadó illetékes hatóság feladata.

(8) A növényi eredetű gyógyszerek lényegesen eltérnek a hagyományos gyógyszerektől abban a tekintetben, hogy elválaszthatatlanul kötődnek a növényi anyagok és növényi készítmények konkrét fogalmához. Helyénvaló tehát konkrét követelmények meghatározása e termékekre, tekintetbe véve a forgalomba hozatali engedély egységes követelményeit.

(9) A különböző szerzett és öröklött emberi megbetegedések kezelése új fogalmakon alapuló megközelítést igényel, amely a biotechnikai eljárások fejlődésén alapul. Az utóbbiak közé tartozik az új terápiák gyógyszereinek használata is, ami olyan eljárásokon alapul, amelyek

középpontjában hatóanyagként különböző génátvitellel előállított biológiai molekulák (génterápiás gyógyszerek), valamint manipulált vagy feldolgozott sejtek (sejtterápiás gyógyszerek) állnak.

(10) Amennyiben metabolikus, fiziológiás és immunológiai módon fejtik ki lényegi hatásukat az emberek fiziológiás funkcióinak helyreállításában, javításában vagy módosításában, ezek az új, összetett terápiás termékek a biológiai gyógyszerek új kategóriáját képviselik a 2001/83/EK irányelv 1. és 2. cikke értelmében. Az e termékekre alkalmazandó általános elveket tudományos és műszaki szempontból kell meghatározni, a forgalomba hozatali engedély egységes követelményei tekintetében pedig konkrét követelményeket kell meghatározni.

(11) A 2001/83/EK irányelvet ennek megfelelően módosítani kell.

(12) Az ezen irányelvben előírt intézkedések összhangban vannak az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek állandó bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET:

#### 1. cikk

A 2001/83/EK irányelv a következőképpen módosul:

a) a 22. cikk második bekezdésében a „4. részének G) szakaszában” szavak helyébe a következő lép:

„II. rész 6. pont”;

b) az I. melléklet helyébe ezen irányelv melléklete lép.

#### 2. cikk

A tagállamok hatályba léptetik azokat a törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezéseket, amelyek szükségesek ahhoz, hogy ennek az irányelvnek legkésőbb 2003. október 31-ig megfeleljenek. Erről haladéktalanul tájékoztatják a Bizottságot.

Amikor a tagállamok elfogadják ezeket a rendelkezéseket, azokban hivatkozni kell erre az irányelvre, vagy azokhoz hivatalos kihirdetésük alkalmával ilyen hivatkozást kell fűzni. A hivatkozás módját a tagállamok határozzák meg.

Ezt az irányelvet 2003. július 1-jétől kell alkalmazni.

3. cikk

4. cikk

Ez az irányelv az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő harmadik napon lép hatályba.

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 2003. június 25-én.

*a Bizottság részéről*

Erkki LIIKANEN

*a Bizottság tagja*

---

## MELLÉKLET

A 2001/83/EK irányelv I. melléklete helyébe a következő szöveg lép:

## „I. MELLÉKLET

**GYÓGYSZEREK VIZSGÁLATÁRA VONATKOZÓ ANALITIKAI, FARMAKOTOXIKOLÓGIAI ÉS  
KLINIKAI ELŐÍRÁSOK ÉS JEGYZŐKÖNYVEK**

## TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés és általános elvek .....	259
I. rész: A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié szabványos követelményei .....	260
1. 1. fejezet: Adminisztratív adatok .....	260
1.1. Tartalomjegyzék .....	260
1.2. Bejelentőlap .....	260
1.3. A termékjellemzők összefoglalója, címkézés és betegájékoztató .....	261
1.3.1. A termékjellemzők összefoglalója .....	261
1.3.2. Címkézés és betegájékoztató .....	261
1.3.3. Makettek és mintapéldányok .....	261
1.3.4. A tagállamokban már jóváhagyott termékek tulajdonságainak összefoglalója .....	261
1.4. Tájékoztató a szakértőkről .....	261
1.5. Különböző kérelmekre vonatkozó konkrét követelmények .....	262
1.6. Környezeti hatásvizsgálat .....	262
2. 2. fejezet: Összefoglalók .....	262
2.1. Általános tartalomjegyzék .....	263
2.2. Bevezetés .....	263
2.3. Általános minőségi összefoglaló .....	263
2.4. Nem klinikai áttekintés .....	263
2.5. Klinikai áttekintés .....	263
2.6. Nem klinikai összefoglaló .....	264
2.7. Klinikai összefoglaló .....	264
3. 3. fejezet: A kémiai és/vagy biológiai hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információ .....	264
3.1. Formátum és megjelenítés .....	264
3.2. Tartalom: alapelvek és követelmények .....	267
3.2.1. Hatóanyag(ok) .....	268

3.2.1.1.	Általános adatok, valamint a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok .....	268
3.2.1.2.	A hatóanyag(ok) gyártási folyamata .....	269
3.2.1.3.	A hatóanyag(ok) jellemzése.....	270
3.2.1.4.	A hatóanyag(ok) ellenőrzése .....	270
3.2.1.5.	Referenciaszabványok vagy -anyagok.....	270
3.2.1.6.	A hatóanyag tartalva és ennek záróeleme .....	270
3.2.1.7.	A hatóanyag(ok) stabilitása .....	270
3.2.2.	A kész gyógyszer .....	270
3.2.2.1.	A kész gyógyszer leírása és összetétele .....	270
3.2.2.2.	Gyógyszerészeti fejlesztés .....	271
3.2.2.3.	A kész gyógyszer gyártásának folyamata .....	272
3.2.2.4.	A segédanyagok ellenőrzése .....	273
3.2.2.5.	A kész gyógyszer ellenőrzése .....	273
3.2.2.6.	Referenciaszabványok vagy -anyagok.....	274
3.2.2.7.	A kész gyógyszer tartalva és ennek záróeleme .....	274
3.2.2.8.	A kész gyógyszer stabilitása .....	274
4.	4. fejezet: nem klinikai jelentések .....	274
4.1.	Formátum és megjelenés .....	274
4.2.	Tartalom: alapelvek és követelmények .....	275
4.2.1.	Farmakológia .....	276
4.2.2.	Farmakokinetika .....	276
4.2.3.	Toxicológia .....	277
5.	5. fejezet: Klinikai vizsgálati jelentések .....	278
5.1.	Formátum és megjelenés .....	278
5.2.	Tartalom: alapelvek és követelmények .....	279
5.2.1.	Jelentések biogógyszerészeti vizsgálatokról .....	281
5.2.2.	Jelentések humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról ...	282
5.2.3.	Jelentések humán farmakokinetikai vizsgálatokról .....	282
5.2.4.	Jelentések humán farmakodinámiás vizsgálatokról .....	282
5.2.5.	Hatékonysági és biztonságossági vizsgálatokról szóló jelentések .....	283
5.2.5.1.	Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról .....	283
5.2.5.2.	Nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról szóló jelentések, egynél több vizsgálat adatainak elemzéséről szóló vizsgálati jelentések és egyéb klinikai vizsgálati jelentések .....	283
5.2.6.	A forgalomba hozatalt követő tapasztalatokról szóló jelentések .....	283
5.2.7.	Esetjelentő űrlapok és adatlapok .....	283

II. rész: Konkrét forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dossziék és követelmények .....	284
1. Jól megalapozott (széles körű) gyógyászati alkalmazás .....	284
2. Alapvetően hasonló gyógyszerek .....	285
3. Különleges esetekben megkövetelt további adatok .....	285
4. Alapvetően hasonló biológiai gyógyszerek .....	285
5. Rögzített összetételű gyógyszerek .....	286
6. Kivételes körülmények között benyújtott kérelmek dokumentációja .....	286
7. Vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek .....	286
III. rész: Különleges gyógyszerek.....	287
1. Biológiai gyógyszerek .....	287
1.1. Vérplazmából származó gyógyszerek.....	287
1.2. Vakcinák .....	289
2. Radioaktív gyógyszerek és prekurzorok.....	290
2.1. Radioaktív gyógyszerek .....	290
2.2. Radioizotóp-prekurzorok izotópos jelölés céljára .....	291
3. Homeopátiás gyógyszerek .....	292
4. Növényi eredetű gyógyszerek .....	293
5. Ritka betegségek gyógyszerei .....	294
IV. rész: Új terápiák gyógyszerei .....	295
1. Génterápiás gyógyszerek (humán és xenogén) .....	295
1.1. Génterápiás gyógyszerek sokfélesége .....	295
1.2. A 3. fejezettel kapcsolatos konkrét követelmények .....	296
2. Szomatikus sejterápiás gyógyszerek (humán és xenogén) .....	297
3. A 4. és 5. fejezet tekintetében a génterápiás és szomatikus sejterápiás gyógyszerekre vonatkozó konkrét szabályok .....	299
3.1. 4. fejezet .....	299
3.2. 5. fejezet .....	299
3.2.1. Humánfarmakológiai és hatékonysági vizsgálatok .....	300
3.2.2. Biztonságosság .....	300
4. Különleges nyilatkozat a xenotranszplantációs gyógyszerekről .....	301

**Bevezetés és általános elvek**

- (1) A 8. cikk és 10. cikk (1) bekezdése értelmében a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez csatolandó adatokat és dokumentumokat az e mellékletben megfogalmazott követelményekkel összhangban kell bemutatni, követve a Bizottság által közzétett következő iránymutatásokat: A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben, 2B kötet, A kérelmezőknek szóló közlemények, Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek, A dosszié formája és tartalma, közös műszaki dokumentum (CTD).
- (2) Az adatokat és dokumentumokat öt részben kell benyújtani: az 1. rész tartalmazza az Európai Közösség meghatározott közigazgatási adatait; a 2. rész tartalmazza a minőségi, nem klinikai és klinikai összefoglalókat, a 3. rész tartalmazza a vegyi, gyógyszerészeti és biológiai információt, a 4. rész tartalmazza a nem klinikai jelentéseket, az 5. rész pedig a klinikai tanulmányok jelentéseit. E felépítés által egységes formátum valósul meg minden ICH<sup>(1)</sup> régióban (Európai Közösség, Amerikai Egyesült Államok, Japán). Az öt résznek szigorúan be kell tartania a fent említett A kérelmezőknek szóló közlemények című anyag 2B kötetében részletezett formát, tartalmat és számozási rendszert.
- (3) A kérelem CTD szerinti Európai Közösségi felépítése mindenfajta forgalomba hozatali engedély kérelmezésére vonatkozik, tekintet nélkül az alkalmazandó eljárásra (azaz hogy központi, kölcsönösen elismert vagy nemzeti), illetve arra, hogy teljes körű vagy rövidített kérelmezési eljáráson alapulnak-e. Egyaránt vonatkozik mindenfajta termékre, beleértve az újszerű vegyi anyagokat (new chemical entity, NCE), radioaktív gyógyszereket, vérplazmaszármazékokat, vakcinákat, növényi eredetű gyógyszereket stb.
- (4) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venniük az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek minőségére, biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó, a Törzskönyvezett gyógyszerkészítmények Bizottsága (CPMP) által elfogadott és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség (EMA) által kiadott tudományos iránymutatásokat, valamint az egyéb, A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadvány különböző kötetében a Bizottság által kiadott, gyógyszerekre vonatkozó közösségi iránymutatásokat.
- (5) A dosszié minőségi részére (vegyi, gyógyszerészeti és biológiai) az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiája vonatkozik, beleértve az általános monográfiákat és az általános fejezeteket is.
- (6) A gyártási folyamatnak meg kell felelnie az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó alapelvek és iránymutatások megállapításáról szóló 91/356/EGK bizottsági irányelv<sup>(2)</sup> követelményeinek, valamint a helyes gyártási gyakorlat alapelveinek és iránymutatásainak, amelyeket a Bizottság tett közzé A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadvány 4. kötetében.
- (7) Minden, az érintett gyógyszer értékelése szempontjából lényeges információt szerepeltetni kell a kérelemben, akár kedvezőek, akár kedvezőtlenek a termékre nézve. Különösen meg kell adni minden lényeges részletet bármilyen, a gyógyszerre vonatkozó befejezetlen vagy abbamaradt farmakotoxikológiai vagy klinikai vizsgálatról vagy kísérletről, és/vagy a kérelem körén kívül eső terápiás javallatokra vonatkozó befejezett kísérletről.
- (8) Minden, az Európai Közösségen belül végzett klinikai kísérletnél be kell tartani az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvet<sup>(3)</sup>. Ahhoz, hogy valamely kérelem elbírálásánál figyelembe lehessen venni az Európai Közösségen kívül végzett klinikai kísérletet az olyan gyógyszerekkel, amelyeket az Európai Közösségben való felhasználására szántak, a helyes klinikai gyakorlat és etikai elvek vonatkozásában olyan elvet kell kialakítani, megvalósítani és azok alapján jelenteni, amelyek egyenértékűek a 2001/20/EK irányelv rendelkezéseivel. A kísérleteket olyan etikai elvekkel összhangban kell elvégezni, amelyek például a Helsinki Nyilatkozatban is megjelennek.

- (9) A nem klinikai (farmakotoxikológiai) vizsgálatokat a helyes laboratóriumi gyakorlat alapelveinek alkalmazására és annak a vegyi anyagokkal végzett kísérleteknél történő alkalmazásának ellenőrzésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 87/18/EGK (\*), valamint a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) ellenőrzéséről és felülvizsgálatáról szóló 88/320/EGK tanácsi irányelvben (†) megállapított rendelkezésekkel összhangban kell elvégezni.
- (10) A tagállamoknak azt is biztosítaniuk kell, hogy minden, állatokon végzett kísérlet összhangban legyen a kísérleti és egyéb tudományos célokra felhasznált állatok védelmére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 1986. november 24-i 86/609/EGK tanácsi irányelvvel.
- (11) A haszon/kockázat értékelés felügyelete érdekében minden olyan új információt, amely az eredeti kérelemben nem volt benne, valamint a farmakovigilanciával kapcsolatos összes információt be kell nyújtani az illetékes hatóságnak. A forgalomba hozatali engedély kiadását követő bárminemű, a dossziében foglalt adatokat érintő módosítást be kell nyújtani az illetékes hatóságnak, az 1084/2003/EK (†) és az 1085/2003/EK (†) bizottsági rendelet követelményeivel, illetve megfelelő esetben a vonatkozó tagállami rendelkezésekkel, valamint a Bizottságnak A gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben című kiadványa 9. kötetében foglalt követelményekkel összhangban.

E melléklet négy részre tagolódik:

- az I. rész ismerteti a kérelem formáját, a termékjellemzők összefoglalását, a termék címkézését, betegájékoztatóját és a kérelem előírászerű bemutatásának követelményeit (1–5. fejezet),
- a II. rész eltérést biztosít »Különös kérelmek« esetén, azaz a jól megalapozott gyógyászati felhasználás, lényegében hasonló termékek, rögzített kombinációk, hasonló biológiai termékek, kivételes körülmények és vegyes (részben szakirodalommal, részben saját vizsgálatokkal alátámasztott) kérelmek esetén,
- a III. rész »Konkrét kérelmi követelményekkel« foglalkozik, biológiai gyógyszerek (vérplazma-törzsadatok; vakcinaantigén-törzsadatok), radioaktív gyógyszerek, homeopátiás gyógyszerek, növényi eredetű gyógyszerek és ritka betegségek gyógyszerei tekintetében,
- A IV. rész »Az új terápiák gyógyszereivel« foglalkozik, és konkrét követelményeket fogalmaz meg a génterápiában alkalmazott gyógyszerekre (humán autológ vagy allogén, illetve xenogén rendszerek használata), valamint emberi és állati eredetű sejterápiás gyógyszerekre és xenogén transzplantációs gyógyszerekre.

## I. RÉSZ

### A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEMHEZ SZÜKSÉGES DOSSZIÉ SZABVÁNYOS KÖVETELMÉNYEI

#### 1. I. FEJEZET: ADMINISZTRATÍV ADATOK

##### 1.1. Tartalomjegyzék

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez benyújtott dosszié 1–5. fejezetéhez teljes tartalomjegyzéket kell mellékelni.

##### 1.2. Bejelentőlap

Az engedélykérelem tárgyát képező gyógyszert név és hatóanyaga(i) neve szerint be kell azonosítani, megadva a gyógyszerformát, az alkalmazás módját, az erősséget, a tartály fajtáját, beleértve a csomagolást is.



Meg kell adni a kérelmező nevét és címét, a gyártók nevét és címét és a különböző gyártási szakaszokban érintett helyszíneket (beleértve a végtermék gyártóját és a hatóanyag(ok) gyártóját vagy gyártóit is), valamint megfelelő esetben az importőr nevét és címét.

A kérelmezőnek meg kell határoznia a kérelem típusát is, minta megadása esetén jeleznie kell, hogy milyen mintákat ad.

Az adminisztratív adatokhoz mellékelten kell csatolni a 40. cikkben meghatározott gyártási engedély másolatait az összes olyan állam felsorolásával, ahol az engedélyt már megadták, minden termékjellemző-összefoglalás másolatát a 11. cikkkel összhangban, aszerint, ahogyan azt a tagállamok jóváhagyták, az összes olyan állam felsorolásával, ahol engedély iránti kérelmet nyújtottak be.

Amint azt a bejelentőlap vázolja, a kérelmezőnek többek között meg kell határoznia: a kérelem tárgyát képező gyógyszert, a kérelem jogalapját, a forgalomba hozatali engedély javasolt jogosultját és a gyártót vagy gyártókat, valamint információt a ritka betegségek gyógyszereiről, tudományos tanácsról és gyermekgyógyászati fejlesztési programokról.

### 1.3. A termékjellemzők összefoglalója, címkézés és a betegtájékoztató

#### 1.3.1. A termékjellemzők összefoglalója

A kérelmezőnek javaslatot kell tennie a termékjellemzők összefoglalójára a 11. cikkkel összhangban.

#### 1.3.2. Címkézés és betegtájékoztató

A közvetlen és a külső csomagolásra javasolt címkézés, valamint a betegtájékoztató javasolt szövegét meg kell adni. Ennek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek címkézéséről szóló V. cím (63. cikk) alatt, valamint a betegtájékoztatóban (59. cikk) felsorolt kötelező pontokkal összhangban kell eleget tenni.

#### 1.3.3. Makettek és mintapéldányok

A kérelmezőnek mintapéldányt és/vagy makettet kell beadnia az érintett gyógyszer közvetlen és külső csomagolásáról, címkéiről és betegtájékoztatóiról.

#### 1.3.4. A tagállamokban már jóváhagyott termékek tulajdonságainak összefoglalója

A bejelentőlap adminisztratív adataihoz csatolni kell a termékjellemzők valamennyi összefoglalóját a 11. és 21. cikkkel összhangban, a tagállamok által jóváhagyott módon, valamint azon államok felsorolását, ahol kérelmet nyújtottak be.

### 1.4. Tájékoztató a szakértőkről

A 12. cikk (2) albekezdésével összhangban a szakértőknek részletes jelentést kell adniuk a forgalomba hozatali dossziét képező dokumentumokkal és adatokkal kapcsolatos észrevételeikről, különösen a 3., 4., 5. fejezet tekintetében (vegyi, gyógyszerészeti és biológiai dokumentáció, illetve nem klinikai és klinikai dokumentáció). A szakértőknek foglalkozniuk kell a gyógyszerkészítménnyel és az állatokon és embereken végzett vizsgálatok minőségére vonatkozó kritikus pontokkal is, illetve az értékelésben ki kell térniük minden, az értékelés szempontjából releváns adatra.

E követelmények teljesítése érdekében egy általános minőségi összefoglalót, egy nem klinikai áttekintést (állatokon végzett vizsgálatok adatai) és klinikai áttekintést kell benyújtani, amelyeket a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié 2. fejezetében kell elhelyezni. A szakértők által aláírt nyilatkozatot a szakértők iskolai végzettségéről, képzéséről és szakmai gyakorlatáról szóló rövid tájékoztatóval együtt az 1. fejezetben kell bemutatni. A szakértőknek megfelelő műszaki vagy szakmai képzéssel kell rendelkezniük. Nyilatkozni kell a szakértő és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról is.

### 1.5. Különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelmények

A különféle kérelmekre vonatkozó konkrét követelményekkel e melléklet II. része foglalkozik.

### 1.6. Környezeti hatásvizsgálat

Ahol ez indokolt, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmekhez csatolni kell az esetleges környezeti veszélyek kockázatának értékelését, amelyeket a gyógyszer felhasználása és/vagy ártalmatlanítása a környezetre jelenthet, és javaslatot kell tenni megfelelő címkézési rendelkezésre. A géntechnológiával módosított szervezetek környezetbe történő szándékos kibocsátásáról és a 90/220/EKG tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2001. március 12-i 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv<sup>(8)</sup> 2. cikke értelmében foglalkozni kell a genetikailag módosított szervezeteket (GMO-kat) tartalmazó, azokból felépülő gyógyszerek környezetbe kibocsátásával kapcsolatos környezeti kockázatokkal.

A környezeti kockázatokkal kapcsolatos adatokat az 1. fejezet függelékében kell megjeleníteni.

Az adatokat a 2001/18/EK irányelv rendelkezéseivel összhangban kell bemutatni, tekintetbe véve a Bizottság által kiadott, a fent említett irányelv alkalmazásával kapcsolatos útmutatót is.

Az adatoknak a következőkből kell állnia:

- bevezetés,
- másolat a genetikailag módosított szervezetek kutatási és fejlesztési célú szándékos környezetbe juttatásának írásos engedélyezéséről a 2001/18/EK irányelv B. része szerint,
- a 2001/18/EK irányelv II - IV. melléklete alapján kért adatok, beleértve a kimutatás és meghatározás módszereit, valamint a genetikailag módosított szervezet egyedi kódját, illetve minden olyan további adatot a GMO-ról vagy termékről, ami a környezeti hatásvizsgálat során lényeges lehet;
- a 2001/18/EK irányelv III. és IV. mellékletében meghatározott adatok alapján a 2001/18/EK irányelv II. mellékletének rendelkezései alapján készült környezeti hatásvizsgálatról szóló (environmental risk assessment report = ERA) jelentés,
- a fenti adatok és az ERA figyelembevételével megfelelő környezeti hatásvizsgálatot javasoló következtetés, amely a GMO-ra és a szóban forgó termékre tartalmazza a forgalomba hozatalt követő felügyeleti tervet, és minden olyan különleges adatot, amelynek meg kell jelennie a termékjellemzők összefoglalójában, a címkén és a betegtájékoztatóban,
- megfelelő intézkedések a nyilvánosság tájékoztatására.

Mellékelni kell a szerző keltezéssel ellátott aláírását, tájékoztatást a szerző iskolai végzettségéről, képzéséről és szakmai gyakorlatáról, valamint nyilatkozatot a szerző és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról.

## 2. 2. FEJEZET: ÖSSZEFOGLALÓK

E fejezet célja összefoglalni a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokat, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéja 3., 4. és 5. fejezetében bemutatott nem klinikai és klinikai adatokat, valamint megadni ezen irányelv 21. cikkében ismertetett jelentéseket/áttekintéseket.

A kritikus pontokkal is foglalkozni kell és elemezni kell azokat. Tényszerű összefoglalót kell adni, táblázatos formátumban is. A jelentésekben keresztthivatkozásokat kell megadni a táblázatos formátumokra vagy a 3. fejezetben (kémiai, gyógyszerészeti és biológiai dokumentáció), a 4. fejezetben (nem klinikai dokumentáció) és az 5. fejezetben (klinikai dokumentáció) bemutatott fő dokumentációban szereplő információkra.

A 2. fejezetben foglalt információt A kérelmezőknek szóló közlemények 2. kötetében ismertetett formai, tartalmi és számozási rendszerrel összhangban kell bemutatni. Az áttekintéseknek és összefoglalóknak meg kell felelniük az alábbiakban ismertetett alapelveknek és követelményeknek:

### 2.1. **Általános tartalomjegyzék**

A 2. fejezetnek tartalmaznia kell a 2–5. fejezetben benyújtott tudományos dokumentáció tartalomjegyzékét.

### 2.2. **Bevezetés**

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem tárgyát képező gyógyszer gyógyszerészeti besorolására, hatásmódjára és javasolt klinikai felhasználására vonatkozó adatokat be kell nyújtani.

### 2.3. **Általános minőségi összefoglaló**

A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokhoz kapcsolódó információ áttekintését az általános minőségi összefoglalóban kell megadni.

A minőségi szempontból kritikus paramétereket és problémákat hangsúlyozni kell, valamint az indoklást is azon esetekben, ahol a vonatkozó iránymutatásoktól eltérnek. E dokumentum a 3. fejezetben bemutatott megfelelő részletes adatok alkalmazási körét és felépítését követi.

### 2.4. **Nem klinikai áttekintés**

A gyógyszer állatokon/in vitro végzett nem klinikai vizsgálatának integrált és kritikus kiértékelése szükséges. Ez magában foglalja a vizsgálati stratégia, valamint a vonatkozó iránymutatásoktól való eltérés kifejtését és indoklását.

A biológiai gyógyszerek kivételével a szennyeződéseknek és bomlástermékeknek, valamint azok esetleges gyógyszerészeti és toxikológiai hatásának az értékelését is mellékelni kell. Ki kell térni a nem klinikai vizsgálatok során használt vegyület és a forgalomba hozandó gyógyszer kiralitása, kémiai formája és szennyeződési profilja közötti bármilyen eltérés jelentőségére.

Biológiai gyógyszerek esetében a nem klinikai vizsgálatokban, klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozandó gyógyszerben használt anyagok összehasonlíthatóságát is értékelni kell.

Minden új segédanyagot meghatározott biztonságossági értékelésnek kell alávetni.

A gyógyszer nem klinikai vizsgálatokkal kimutatott jellemzőit meg kell határozni, és ki kell fejteni a felismerésnek az emberi klinikai felhasználásra szánt gyógyszer biztonságosságával kapcsolatos jelentőségét.

### 2.5. **Klinikai áttekintés**

A klinikai áttekintés célja kritikus elemzést adni a klinikai összefoglalóban és az 5. fejezetben foglalt klinikai adatokról. A gyógyszer klinikai fejlesztésének megközelítését, beleértve a kritikus vizsgálat tervezetét, a vizsgálattal kapcsolatos döntéseket meg kell adni, valamint le kell írni a vizsgálatok elvégzésének módját is.

A klinikai leletek rövid áttekintését is meg kell adni, beleértve a lényeges korlátozásokat, valamint a klinikai vizsgálatok következtetésein alapuló előny/kockázat értékelést. Magyarázatot kell adni arra, hogy a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó megállapítások miként támasztják alá a javasolt dózist és az indikációt, valamint értékelést arról, hogy a termékjellemzők összessége és más megközelítések hogyan optimalizálják az előnyöket és minimalizálják a kockázatokat.

A fejlesztés során felmerült hatékonysági és biztonságossági problémákra és megoldatlan problémákra magyarázatot kell adni.

## 2.6. Nem klinikai összefoglaló

Az állatokon/in vitro végzett farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok eredményeit tényszerű szöveges értékelésben és táblázatos összefoglalóban szükséges közölni, amelyeket az alábbi sorrendben kell megjeleníteni:

- Bevezetés
- Farmakológia: szöveges összefoglaló
- Farmakológia: táblázatos összefoglaló
- Farmakokinetika: szöveges összefoglaló
- Farmakokinetika: táblázatos összefoglaló
- Toxikológia: szöveges összefoglaló
- Toxikológia: táblázatos összefoglaló.

## 2.7. Klinikai összefoglaló

A gyógyszerre vonatkozó, az 5. fejezetben található klinikai adatok részletes, tényszerű összefoglalóját is meg kell adni. Ennek tartalmaznia kell az összes bio-gyógyszerészeti vizsgálat, klinikai farmakológiai vizsgálat, valamint a klinikai hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó vizsgálatok eredményeit. Az egyedi vizsgálatok színopszisa is szükséges.

Az összefoglaló klinikai adatokat az alábbi sorrendben kell bemutatni:

- Bio-gyógyszerészeti és kapcsolódó analitikai módszerek összefoglalása
- Klinikai farmakológiai vizsgálatok összefoglalása
- Klinikai hatékonysági vizsgálatok összefoglalása
- Klinikai biztonságossági vizsgálatok összefoglalása
- Egyedi vizsgálatok színopszisa

## 3. 3. FEJEZET: A KÉMIAI ÉS/VAGY BIOLÓGIAI HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ KÉMIAI, GYÓGYSZERÉSZETI ÉS BIOLÓGIAI ADATOK

### 3.1. Formátum és megjelenítés

A 3. fejezet általános felépítése a következő:

- Tartalomjegyzék
- Az összes adat
  - Hatóanyag
    - Általános adatok
      - Nomenklatúra
      - Szerkezet
      - Általános tulajdonságok
    - Gyártás
      - Gyártó(k)
      - A gyártási folyamat és folyamatellenőrzések leírása
      - Anyagellenőrzés

- Kritikus lépések és közbenső termékek ellenőrzése
- Folyamatok validálása és/vagy értékelése
- Gyártási folyamat fejlesztése

#### Jellemzés

- Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása
- Szennyeződések

#### A hatóanyag ellenőrzése

- Specifikáció
- Analitikai eljárások
- Az analitikai eljárások validálása
- Gyártási tétel elemzése
- Specifikáció indoklása

#### Referenciaszabványok vagy anyagok

#### Tartály és záróeleme

#### Stabilitás

- Stabilitási összefoglalók és következtetések
- Jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyv és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalás
- Stabilitási adatok
- *Kész gyógyszer*

#### A gyógyszer leírása és összetétele

#### Gyógyszerészeti fejlesztés

- A gyógyszer összetevői
  - Hatóanyag
  - Segédanyagok
- A gyógyszer
  - Összetétel kialakítása
  - Többlennyeségek
  - Fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságok
- Gyártási folyamat fejlesztése
- Tartály és záróeleme
- Mikrobiológiai tulajdonságok
- Kompatibilitás

#### Gyártás

- Gyártó(k)
- Gyártási tétel összetétele
- A gyártási folyamat és a folyamatellenőrzések leírása
- Kritikus lépések és közbenső termékek ellenőrzése
- A folyamat validálása és/vagy értékelése

#### Segédanyagok ellenőrzése

- Specifikáció
- Analitikai eljárások
- Az analitikai eljárások validálása
- A specifikációk indoklása
- Emberi vagy állati eredetű segédanyagok
- Új segédanyagok

#### A kész gyógyszer ellenőrzése

- Specifikáció(k)
- Analitikai eljárások
- Analitikai eljárások validálása
- Gyártási tételek elemzése
- Szennyeződések jellemzése
- Specifikáció(k) indoklása

#### Referenciaszabványok vagy anyagok

#### Tartály és záróeleme

#### Stabilitás

- Stabilitási összefoglaló és következtetések
- Jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyv és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalás
- Stabilitási adatok
- *Függelékek*
  - Létesítmények és berendezések (csak biológiai gyógyszereknél)
  - A járulékos ágensek biztonságosságának értékelése
  - Segédanyagok
- *Kiegészítő információk az Európai Közösségen belül*
  - A folyamat validálásának rendszere
  - Orvostechnikai eszköz
  - Alkalmassági bizonyítvány(ok)

- Állati és/vagy emberi eredetű anyagokat tartalmazó, vagy azokat gyártási folyamatuk során felhasználó gyógyszerek (TSE eljárás)
- Szakirodalmi referenciák

### 3.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

- (1) A megadandó kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatoknak mind a hatóanyag(ok) mind a kész gyógyszer tekintetében tartalmazniuk kell minden lényeges információt: a fejlesztésről, a gyártási folyamatról, a jellemzésről és a tulajdonságokról, a minőségellenőrzési műveletekről és követelményekről, a stabilitásról, valamint tartalmazniuk kell a kész gyógyszer összetételének és kiszerezésének leírását.
- (2) Az adatok két fő csoportját kell megadni, egyrészt a hatóanyagok, másrészt a kész gyógyszer tekintetében.
- (3) E fejezetnek ezen felül részletes információt kell szolgáltatnia a hatóanyag(ok) gyártási műveletei során felhasznált kiindulási és nyersanyagokról, valamint a kész gyógyszer összetételében foglalt segédanyagokról.
- (4) A hatóanyag és a kész gyógyszer gyártása és ellenőrzése során alkalmazott valamennyi eljárást és módszert kellő részletességgel szükséges ismertetni ahhoz, hogy az illetékes hatóság által kért kontrollvizsgálatok során megismételhetők legyenek. Valamennyi vizsgálati eljárásnak meg kell felelnie a tudományos fejlődés adott időpontban elért állapotának, és valamennyit validálni kell. A validálási vizsgálatok eredményeit meg kell adni. Az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő vizsgálati eljárások esetében e leírást az érintett monográfia(k)ra és általános fejezet(ek)re vonatkozó pontos hivatkozás helyettesítheti.
- (5) Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáit kell alkalmazni valamennyi abban megjelenő anyagra, készítményre és gyógyszerformára. Egyéb anyagok tekintetében valamennyi tagállam megkövetelheti saját nemzeti gyógyszerkönyvének tiszteletben tartását.

Mindazonáltal ha egy, akár az Európai Gyógyszerkönyvben, akár valamely tagállam gyógyszerkönyvében szereplő kiindulási anyag olyan módszerrel készült, amely nagy valószínűséggel a gyógyszerkönyvi monográfiában nem szabályozott szennyeződések hagyhatott hátra benne, e szennyeződésekéről és a megengedett felső határaikról nyilatkozni kell, és a megfelelő vizsgálati eljárást ismertetni kell. Azokban az esetekben, ahol az akár az Európai Gyógyszerkönyvben, akár valamely tagállam gyógyszerkönyvében foglalt előírások elégtelenek bizonyulhatnak a kiindulási anyag minőségének szavatolására, az illetékes hatóságok további, megfelelőbb előírásokat is kérhetnek a forgalomba hozatali engedély jogosultjától. Az illetékes hatóságoknak értesíteniük kell a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős hatóságokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell adnia a szóban forgó gyógyszerkönyvért felelős hatóságoknak az állítólagos elégtelenségre vonatkozó részleteket és az alkalmazott további előírásokat.

Az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő analitikai eljárások esetében e leírást valamennyi vonatkozó részben a monográfia(k)ra és általános fejezet(ek)re való megfelelő, pontos hivatkozásokkal kell helyettesíteni.

- (6) Azokban az esetekben, amikor a kiindulási és nyersanyagok, hatóanyag(ok) vagy segédanyag(ok) leírása nem szerepel sem az Európai Gyógyszerkönyvben, sem a tagállamok gyógyszerkönyveiben, akkor elfogadható, ha valamely harmadik ország gyógyszerkönyvi monográfiájának felelnek meg. Ebben az esetben a kérelmező benyújtja a monográfia egy másolatát, és megfelelő esetben mellékeli hozzá a monográfiában szereplő analitikai eljárások validálását, valamint szükség esetén a fordítást is.
- (7) Ha a hatóanyag és/vagy egy kiindulási vagy nyersanyag, vagy a segédanyag(ok) az Európai Gyógyszerkönyv egyik monográfiájának tárgyát képezik, a kérelmező folyamodhat alkalmassági bizonyítványért, amelyet, ha az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság azt kiállította, be kell mutatnia e fejezet vonatkozó részében. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának ilyen alkalmassági bizonyítványai alkalmasnak tekinthetők az e fejezetben ismertetett megfelelő részek lényeges adatainak kiváltására. A gyártónak írásban kell biztosítékot adnia a kérelmező részére, hogy az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által megadott alkalmassági bizonyítvány kiállítása óta nem módosult a gyártási folyamat.

- (8) Valamely világosan meghatározott hatóanyagnál a hatóanyag gyártója vagy a kérelmező gondoskodik arról, hogy
- i. a gyártási folyamat részletes leírását;
  - ii. a gyártás során végzett minőségellenőrzést;és
  - iii. a folyamat validálását
- a hatóanyag gyártója külön dokumentumban, hatóanyag-törzsadatként közvetlenül az illetékes hatóságoknak nyújtsa be.
- Ebben az esetben azonban a gyártónak meg kell adnia a kérelmező részére minden olyan adatot, amely a kérelmező számára szükséges lehet ahhoz, hogy felelősséget vállaljon a gyógyszerért. A gyártónak a kérelmező részére írásban kell megerősítenie, hogy minden egyes gyártási tételnél szavatolja a konzisztenciát, és nem módosítja a gyártási folyamatot vagy az előírásokat a kérelmező tájékoztatása nélkül. Az ilyen változásokra vonatkozó kérelmet alátámasztó dokumentumokat és adatokat az illetékes hatóságoknak kell benyújtani; e dokumentumokat és adatokat a kérelmezőnek is meg kell adni, ha ezek a hatóanyag-törzsadatok nyilvános részét érintik.
- (9) A szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére vonatkozó konkrét intézkedések (kérődzóktól származó anyagok): a gyártási folyamat minden egyes lépésénél a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált anyagok megfelelőségét a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására című iránymutatással. Az iránymutatásnak való megfelelés igazolása megoldható azzal, hogy előnyös esetben az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által kiadott alkalmassági bizonyítványt nyújtanak be az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára, vagy tudományos adatokkal támasztják alá ezt a megfelelést.
- (10) A járulékos ágenseknél a járulékos ágensekkel való esetleges fertőződés kockázatának értékelésére vonatkozó információt is szolgáltatni kell, akár vírus, akár nem vírus eredetű hatóanyagokról van szó, mint azt a vonatkozó iránymutatások, valamint az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános monográfiája és általános fejezete előírja.
- (11) A gyógyszer gyártási folyamatának és ellenőrzési műveleteinek egyes fázisaiban felhasznált valamennyi különleges készüléket és berendezést megfelelő részletességgel ismertetni kell.
- (12) Ahol ez helyénvaló, és ha szükséges, meg kell adni az orvostechnikai eszközökön feltüntetett, közösségi jogszabályok által előírt CE jelzést.
- Külön figyelmet kell szentelni a következő elemeknek:

### 3.2.1. Hatóanyag(ok)

#### 3.2.1.1. Általános adatok, valamint a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok

- a) Információt kell szolgáltatni a hatóanyag némenklatúrájáról, beleértve az ajánlott nemzetközi szabadnevet (INN), az európai gyógyszerkönyvi nevet, ha lényeges, illetve a kémiai nev(ek)et.

A szerkezeti képletet, beleértve a relatív és abszolút sztereokémiát, összegképletet és a relatív molekulatömeget is meg kell adni. A biotechnológiai gyógyszereknél megfelelő esetben meg kell adni a sematikus aminosav-szekvenciát és a molekulatömeget.

Mellékelni kell a hatóanyag fizikai-kémiai és egyéb lényeges tulajdonságainak felsorolását, biológiai gyógyszereknél a biológiai aktivitást is.

- b) E mellékletben kiindulási anyagok alatt értendőek mindazon anyagok, amelyekből a hatóanyagot gyártják vagy kivonják.

Biológiai gyógyszereknél kiindulási anyag alatt értendő minden biológiai eredetű anyag, mint például mikroorganizmusok, növényi vagy állati eredetű szervek és szövetek, emberi vagy állati eredetű sejtek vagy testnedvek (beleértve a vért vagy vérplazmát), valamint a biotechnológiai sejtalkotók (sejtszubsztumok, akár rekombinánsok, akár nem, beleértve az őssejteket is).



A biológiai gyógyszer olyan termék, melynek hatóanyaga biológiai anyag. A biológiai anyag olyan anyag, amelyet biológiai forrásból állítanak elő vagy abból vonják ki, és amely jellemzéséhez és minőségének meghatározásához fizikai, kémiai és biológiai vizsgálatok kombinációjára van szükség, előállítási folyamatával és annak ellenőrzésével együtt. Biológiai gyógyszereknek minősülnek a következők: immunológiai gyógyszerek és emberi vérből és vérplazmából származó gyógyszerek az 1. cikk (4) és (10) bekezdésében szereplő fogalom meghatározás szerint; a 2309/93/EGK rendelet melléklete A. részének hatálya alá tartozó gyógyszerek; valamint e melléklet IV. részében meghatározott új terápiák gyógyszerei.

Minden olyan egyéb anyag, amely hatóanyag(ok) gyártásánál vagy kivonásánál használatos, de amelyekből nem közvetlenül vonják ki a hatóanyagot, nyersanyagnak minősül, mint például a reagensek, táptalajok, magzati borjúsérum, adalékok, kromatográfiában használatos pufferek, stb.

### 3.2.1.2. A hatóanyag(ok) gyártási folyamata

- a) A hatóanyag gyártási folyamatának leírása képviseli a kérelmező elkötelezettségét a hatóanyag gyártása iránt. A gyártási folyamat és folyamatellenőrzések megfelelő leírásához megfelelő információt kell szolgáltatni az Ügynökség által kiadott iránymutatásban foglaltak szerint.
- b) Fel kell sorolni minden, a hatóanyag(ok) gyártásához szükséges anyagot, annak feltüntetésével, hogy az egyes anyagokat a folyamatnak pontosan mely részében használják fel. Adatokkal kell szolgálni ezen anyagok minőségéről és ellenőrzéséről. Olyan adatokat kell megadni, amelyek bizonyítják, hogy az anyagok megfelelnek a felhasználásuk céljára vonatkozó előírásoknak.

Fel kell sorolni a nyersanyagokat, s ezek minőségét és ellenőrzéseit is dokumentálni kell.

Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, valamint a gyártásban és vizsgálatban érintett valamennyi javasolt létesítmény vagy előállítási helyszín nevét, címét és felelősségét fel kell tüntetni.

- c) Biológiai gyógyszerekre az alábbi többletkövetelmények alkalmazandóak.

Ismertetni és dokumentálni kell a kiindulási anyagok eredetét és fejlesztési folyamatát.

Az állati szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére foganatosított konkrét intézkedések vonatkozásában a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált anyagok megfelelőségét a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására című iránymutatással.

Sejtbankok felhasználásakor be kell mutatni, hogy a sejtek jellemzői annyi átvétel után is változatlanok maradtak, amennyire a gyártás folyamán kerül sor.

Az oltócsíra-alapanyagrendszer, sejtbankokat, egyesített vér-és plazmakészletet, valamint a többi biológiai eredetű anyagot, és ha lehetséges, azon alapanyagokat, amelyekből a fentiek származnak, a járulékos ágensek jelenléte szempontjából ellenőrizni kell.

Amennyiben az esetlegesen patogén járulékos ágensek jelenléte elkerülhetetlen, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha a további feldolgozással biztosítják ezek eltávolítását és/vagy inaktiválását, e folyamatot validálni kell.

Lehetőség szerint a vakcina előállítását oltócsíra-alapanyagrendszerre és meglévő sejtbankokra kell alapozni. A baktériumokból és vírusokból származó vakcináknál a fertőző ágens tulajdonságait be kell mutatni az oltócsírán. Ezen kívül az élő ágens tartalmazó vakcináknál a gyengítő tulajdonságok stabilitását is be kell mutatni az oltócsírán; amennyiben e bizonyíték nem elégséges, a gyengítő tulajdonságokat a gyártás stádiumában is be kell mutatni.

Az emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszereknél ismertetni és dokumentálni kell az alapanyag eredetét, kinyerésének, szállításának és tárolásának kritériumait és az azokkal kapcsolatos eljárásokat az e melléklet III. részében megállapított rendelkezésekkel összhangban.

Ismertetni kell a gyártási létesítményeket és berendezéseket.

- d) Megfelelő esetben ismertetni kell az összes kritikus fázisban végzett vizsgálatot és alkalmazott elfogadási kritériumot, valamint meg kell adni a közbenső termék minőségére és ellenőrzésére, a folyamatok validálására és/vagy validálási vizsgálataira vonatkozó információkat.
- e) Amennyiben az esetlegesen patogén járulékos ágensek jelenléte elkerülhetetlen, a megfelelő anyagot csak akkor szabad felhasználni, ha a további feldolgozással biztosítják ezek eltávolítását és/vagy inaktiválását, és e folyamatot validálni kell a vírusbiztonságosság értékelésével foglalkozó részben.
- f) A gyártási folyamatban a fejlesztés során és/vagy a hatóanyag gyártásának helyszínén végrehajtott lényeges módosítások leírását és magyarázatát is meg kell adni.

#### 3.2.1.3. A hatóanyag(ok) jellemzése

Meg kell adni a hatóanyag(ok) szerkezetét és egyéb jellemzőit ismertető adatokat.

A hatóanyag(ok) szerkezetét fizikai-kémiai és/vagy immunkémiai és/vagy biológiai módszerek által kell megerősíteni, valamint a szennyezőanyagokra vonatkozó információt is meg kell adni.

#### 3.2.1.4. A hatóanyag(ok) ellenőrzése

A hatóanyag(ok) rutinellenőrzésénél használatos előírásokra vonatkozó részletes információt, ezen előírások választásának indoklását, valamint elemzési módszereit és validálásukat is meg kell adni.

A fejlesztés során gyártott egyedi gyártási tételeken végzett ellenőrzés eredményeit is meg kell adni.

#### 3.2.1.5. Referenciaszabványok vagy -anyagok

Szükséges a referenciakészítmények és szabványok azonosítása és részletes ismertetése. Megfelelő esetben az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell alkalmazni.

#### 3.2.1.6. A hatóanyag tartalva és ennek záróeleme

A tartály és ennek záróeleme leírását és előírásait meg kell adni.

#### 3.2.1.7. A hatóanyag(ok) stabilitása

- a) Az elvégzett vizsgálatok és felhasznált jegyzőkönyvek típusait és a vizsgálatok eredményét össze kell foglalni.
- b) A stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az adatok előállításánál használt analitikai eljárásokra és az eljárások validálására vonatkozó információt is megfelelő formátumban kell bemutatni.
- c) Jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyvet és stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalást is meg kell adni.

#### 3.2.2. A kész gyógyszer

##### 3.2.2.1. A kész gyógyszer leírása és összetétele

A kész gyógyszer leírását és összetételét meg kell adni. Az információnak tartalmaznia kell a kész gyógyszer gyógyszerformájának és összetételének leírását, a kész gyógyszer valamennyi összetevőjével és azok egységenkénti mennyiségével együtt, valamint az alábbi összetevők funkcióját:

- hatóanyag(ok),
- a segédanyagok összetevője vagy összetevői, tekintet nélkül arra, hogy milyen természetűek vagy milyen mennyiségben felhasználtak, beleértve a színezőanyagokat, tartósítószereket, adjuvánsokat, stabilizátorokat, sűrítőanyagokat, emulgálószereket, ízesítő- és aromaanyagokat, stb.,

- a gyógyszer külső bevonatának a beteg által megemésztendő vagy neki másképpen beadandó összetevői (kapszulák, zselatinkapszulák, végbélkúpok, drazsék, filmbevonatú tabletták stb.),
- ezen adatokat ki kell egészíteni a tartály típusára és adott esetben ennek záróelemére vonatkozó információval, valamint azon eszközökre vonatkozó részletekkel, amelyek a felhasználás vagy beadás megkönnyítésére a gyógyszerkészítménnyel együtt kerülnek kiszerezésre.

A gyógyszerek összetevőinek leírásához használandó »szokásos terminológia« a 8. cikk (3) bekezdése c) pontja egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül a következőket jelenti:

- az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve annak hiányában valamely tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében szereplő anyagok esetében a szóban forgó monográfia főcíme, amely hivatkozik az érintett gyógyszerkönyvre,
- egyéb anyagok esetében az Egészségügyi Világszervezet által ajánlott, nemzetközi szabadnév (INN), illetve ennek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve,
- színezőanyagok esetén a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokra vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló, 1977. december 12-i 78/25/EGK tanácsi irányelvnek <sup>(9)</sup> és/vagy az élelmiszerekben használandó színezékekről szóló, 1994. június 30-i 94/36/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek <sup>(10)</sup> megfelelő »E«-kód.

A kész gyógyszerekben található hatóanyagok »mennyiségi összetételének« megadásához a kérdéses gyógyszerformától függően minden egyes hatóanyag tekintetében meg kell határozni a biológiai aktivitási egységek számát vagy tömegét, adagolási egységenként vagy tömeg-, illetve térfogategységenként.

A vegyületek vagy származékok formájában jelen lévő hatóanyagokat a »tiszta összetömögük«, és szükség esetén, illetve ha ez lényeges, az egyes aktív vegyületek vagy a teljes molekulában kifejezett anyagok tömegével jellemzik.

Azon gyógyszerek esetében, amelyek hatóanyagára valamely tagállamban először nyújtottak be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, a só vagy hidrát hatóanyagok mennyiségét rendszerint a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömege alapján adják meg. A tagállamokban az ezt követően engedélyezett gyógyszerek esetében e hatóanyagok mennyiségi összetételét a továbbiakban ilyen módon kell megadni.

A molekulárisan nem meghatározható anyagok esetében a biológiai aktivitás egységét használják. Amennyiben az Egészségügyi Világszervezet nemzetközi biológiai aktivitási egységet határozott meg, akkor ezt kell használni. Amennyiben nem létezik ilyen nemzetközi egység, a biológiai aktivitási egységet úgy fejezik ki, hogy az egyértelmű információt adjon az anyag aktivitásáról, s ehhez, ahol lehet, az Európai Gyógyszerkönyv egységeit alkalmazzák.

### 3.2.2.2. Gyógyszerészeti fejlesztés

E rész azon fejlesztési vizsgálatokkal kapcsolatos információkat tárgyalja, amelyek azt hivatottak megállapítani, hogy a gyógyszerforma, az összetétel, a gyártási folyamat, a tartály és ennek záróeleme, a mikrobiológiai jellemzők és a felhasználási utasítások megfelelnek-e a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjában meghatározott felhasználási szándéknak.

Az e fejezetben ismertetett vizsgálatok különböznek az előírásoknak megfelelően végzett rutinvizsgálatoktól. Azonosítani és ismertetni kell az elkészítés és a folyamat jellemző paramétereit, amelyek befolyásolhatják a gyártási tételek újbóli előállíthatóságát, a gyógyszer hatását és minőségét. Megfelelő esetben további alátámasztó adatokra is hivatkozni kell a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelte dosszié 4. fejezete (Nem klinikai vizsgálati jelentések) és 5. fejezete (Klinikai vizsgálati jelentések) ide vonatkozó részeinél.

- a) Dokumentálni kell a hatóanyag és a segédanyagok kompatibilitását, valamint a hatóanyag kulcsfontosságú fizikai-kémiai jellemzőit, amelyek befolyásolhatják a késztermék minőségét, vagy kombinált termékek esetében a különböző hatóanyagok egymás közötti kompatibilitását.
- b) Dokumentálni kell a segédanyagok kiválasztását, különösen egyes funkcióik és koncentrációjuk vonatkozásában.
- c) Meg kell adni a késztermék fejlesztésének leírását, figyelembe véve javasolt felhasználási módot és használatot.
- d) Meg kell indokolni az összetétel(ek)ben előforduló többletmennyiségeket.
- e) Ami a fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságokat illeti, tárgyalni és dokumentálni kell minden, a késztermék hatása szempontjából releváns paramétert.
- f) Ismertetni kell a gyártási folyamat kiválasztását és optimalizálását, valamint a fontos klinikai tételek előállításánál alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a javasolt kész gyógyszer gyártási folyamata közötti különbségeket.
- g) Dokumentálni kell a késztermék tárolásánál, szállításánál és felhasználásánál alkalmazott tartály és záróelem alkalmasságát. Szükség lehet a gyógyszer és a tartály esetleges kölcsönhatásának figyelembevételére.
- h) Nem steril és steril termékek vonatkozásában az adagolási forma mikrobiológiai jellemzőinek összhangban kell lenniük az Európai Gyógyszerkönyv előírásaival, és aszerint kell ezeket dokumentálni.
- i) Ahhoz, hogy megfelelő támogató információ álljon rendelkezésre a címkézéshez, dokumentálni kell a késztermék kompatibilitását a rekonstitúciós hígítóval (hígítókkal) vagy az adagoló eszközökkel.

### 3.2.2.3. A kész gyógyszer gyártásának folyamata

- a) A 8. cikk (3) bekezdésének d) pontja szerinti forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelni, a gyártás módszerére vonatkozó leírást oly módon kell megfogalmazni, hogy megfelelően összegezze az alkalmazott műveletek természetét.

E célból tartalmaznia kell legalább az alábbiakat:

- a különböző gyártási fázisok megnevezése, beleértve a folyamatellenőrzéseket és az annak megfelelő elfogadási kritériumokat, hogy értékelhető legyen, hogy a gyógyszerforma előállításánál alkalmazott folyamatok során bekövetkezhett-e az összetevők hátrányos változása,
- folyamatos gyártás esetén a késztermék homogeneitásának biztosítására fogantatott intézkedések teljes részletességű ismertetése,
- a gyártási folyamatot validáló kísérleti vizsgálatok, ha nem szabványos gyártási módszert alkalmaznak, vagy ha az a termék szempontjából releváns,
- steril gyógyszereknél a sterilizálás módszerére és/vagy az aszeptikus eljárásokra vonatkozó részletek,
- a gyártási tétel összetételének részletes leírása.

Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, valamint a gyártásban és vizsgálatban érintett valamennyi javasolt létesítmény vagy előállítási helyszín nevét, címét és felelősségét fel kell tüntetni.

- b) A gyártási folyamat valamely közbülső szakaszában az előállítási folyamat egységességének biztosítása céljából elvégzett termékellenőrzési vizsgálatokra vonatkozó részleteket is mellékelni kell.

E vizsgálatok lényegesek a gyógyszernek az összetételnek való megfelelését célzó ellenőrzés szempontjából, amikor a kérelmező kivételes esetben olyan analitikai módszert javasol a késztermék vizsgálatára, amely nem tartalmazza az összes hatóanyag (vagy a hatóanyagokkal azonos követelményeknek alávetett segédanyagok valamennyi összetevőjének) elemzési mintáját.

Ugyanez vonatkozik arra az esetre, ahol a késztermék minőségellenőrzése folyamaton belüli ellenőrzési vizsgálatoktól függ, különösen akkor, ha a gyógyszer lényegében elkészítésének módja határozza meg.

- c) A gyártási folyamat során alkalmazott kritikus lépésekre vagy elemzési mintákra vonatkozó validálási vizsgálatok leírását, dokumentálását és eredményeit meg kell adni.

#### 3.2.2.4. A segédanyagok ellenőrzése

- a) Fel kell sorolni a segédanyag(ok) gyártásához szükséges minden anyagot, minden egyes anyagnál megadva, hogy hol használják fel a folyamatban. Tájékoztatást kell adni ezen anyagok minőségéről és ellenőrzéséről. Információt kell szolgáltatni annak a bizonyítására, hogy ezen anyagok megfelelnek a javasolt felhasználásukra vonatkozó előírásoknak.

A színezőanyagoknak minden esetben meg kell felelniük a 78/25/EGK és/vagy a 94/36/EK irányelv előírásainak. Ezen felül a színezőanyagoknak meg kell felelniük a módosított 95/45/EK irányelvben foglalt tisztasági követelményeknek is.

- b) Minden egyes segédanyagnál részletezni kell az előírásokat és ezek indoklását. Az analitikai eljárásokat ismertetni, és előírászerűen validálni kell.
- c) Külön figyelmet kell szentelni az emberi vagy állati eredetű segédanyagoknak.

Az állati szivacsos agyvelőbántalom átvitelének megelőzésére fogantatott konkrét intézkedések vonatkozásában a kérelmezőnek bizonyítania kell a felhasznált segédanyagok megfelelőségét a Bizottság által az Európai Unió Hivatalos Lapjában megjelentetett Az állati szivacsos agyvelőbántalom fertőző ágenseinek gyógyszerekkel történő átviteli kockázatának minimalizálására című iránymutatással.

A fent említett iránymutatásnak való megfelelés igazolható azzal, hogy előnyös esetben alkalmassági bizonyítványt nyújtanak be az Európai Gyógyszerkönyvnek a fertőző szivacsos agyvelőbántalmakra vonatkozó monográfiájára, vagy ezt a megfelelést tudományos adatokkal támasztják alá.

- d) Újszerű segédanyagok:

Azon segédanyag(ok) esetében, amelyeket első ízben vagy újszerű felhasználási móddal alkalmaznak gyógyszerben, teljes részletességgel kell megadni a gyártás, jellemzés és az ellenőrzések adatait az előzetesen ismertetett hatóanyagformának megfelelően, kereszthivatkozásokkal mind a nem klinikai, mind a klinikai biztonságosságot alátámasztó adatokra.

Be kell mutatni a részletes kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információt tartalmazó dokumentumot. Az információ formai megjelenítésének meg kell felelnie a 3. fejezet hatóanyagokkal foglalkozó részének.

Az újszerű segédanyag(ok)ra vonatkozó információ különálló dokumentumban is bemutatható, az előző bekezdésekben ismertetett formát követve. Ahol a kérelmező nem azonos az újszerű segédanyag gyártójával, ott az említett különálló dokumentumot a kérelmező rendelkezésére kell bocsátani, hogy az azt az illetékes hatóságnak benyújthassa.

Az újszerű segédanyaggal végzett toxicitási vizsgálatokra vonatkozó további információt a dosszié 4. fejezetében kell megadni.

A klinikai vizsgálatokat az 5. fejezetben kell ismertetni.

#### 3.2.2.5. A kész gyógyszer ellenőrzése

A kész gyógyszer ellenőrzése szempontjából a gyógyszer egy gyártási tételle olyan egység, amely magában foglalja egy azonos kiinduló mennyiségű anyagból készült gyógyszerforma minden egységét, amelyeket ugyanazon gyártási és/vagy sterilizálási műveleteknek vetettek alá, vagy – folyamatos gyártási folyamat esetében – minden olyan egységet, amelyeket egy adott időszakban gyártottak.

Megfelelő indoklás hiányában a késztermék hatóanyag-tartalmának maximális elfogadható eltérése a gyártás időpontjában nem haladhatja meg a  $\pm 5\%$ -ot.

Meg kell adni az előírásokra, (felszabadításra és eltarthatóságra), a kiválasztásra, az elemzési módszerekre és ezek validálására vonatkozó részletes információkat.

#### 3.2.2.6. Referenciaszabványok vagy -anyagok

A kész gyógyszer vizsgálatánál alkalmazott referenciakészítményeket és -szabványokat pontosan azonosítani és ismertetni kell, amennyiben ez a hatóanyaggal kapcsolatos előző részben még nem történt meg.

#### 3.2.2.7. A kész gyógyszer tartálya és ennek záróeleme

Meg kell adni a tartály és a záróelem(ek) leírását, beleértve minden egyes közvetlen csomagolóanyag ismertetését és a rájuk vonatkozó előírásokat. Az előírások tartalmazzák az ismertetést és az azonosítást. Megfelelő esetben (validálással) meg kell adni a nem gyógyszerkönyvi módszereket is.

A nem funkcionális külső csomagolóanyagról elegendő rövid leírást megadni. A funkcionális külső csomagolóanyagról további információt kell szolgáltatni.

#### 3.2.2.8. A kész gyógyszer stabilitása

- a) Össze kell foglalni az elvégzett vizsgálatok és az alkalmazott jegyzőkönyvek fajtáit, valamint a vizsgálatok eredményeit.
- b) Megfelelő formátumban be kell mutatni a stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az adatok előállításánál alkalmazott analitikai eljárásokat és ezen eljárások validálását; vakcinánál adott esetben információt kell szolgáltatni a kumulatív stabilitásról is.
- c) A jóváhagyást követő stabilitási jegyzőkönyvet és a stabilitási vizsgálatra irányuló kötelezettségvállalást is meg kell adni.

## 4. FEJEZET: NEM KLINIKAI JELENTÉSEK

### 4.1. Formátum és megjelenés

A 4. fejezet általános felépítése a következő:

- Tartalomjegyzék
- Vizsgálati jelentések
  - *Farmakológia*
    - Primer farmakodinámia
    - Szekunder farmakodinámia
    - Biztonságossági farmakológia
    - Farmakodinamiás kölcsönhatások
  - *Farmakokinetika*
    - Analitikai módszerek és validálási jelentések
    - Felszívódás
    - Megoszlás
    - Anyagcsere
    - Kiválasztás
    - (Nem klinikai) farmakokinetikai kölcsönhatások
    - Egyéb farmakokinetikai vizsgálatok

- *Toxicológia*
  - Egyszeri dózis toxicitása
  - Ismételt dózisok toxicitása
  - Genotoxicitás
    - In vitro
    - In vivo (az alátámasztó toxikokinetikai értékeléseket is beleértve)
  - Karcinogenitás
    - Hosszú távú vizsgálatok
    - Rövid- és középtávú vizsgálatok
    - Egyéb vizsgálatok
  - Reprodukciós és fejlődési toxicitás
    - Fertilitás és az embrionális fejlődés korai szakasza
    - Embrionális és magzati fejlődés
    - Születés előtti és utáni fejlődés
    - Olyan vizsgálatok, ahol az utódok (fiatal állatok) kapják a dózist és/vagy őket értékelik tovább
  - Lokális tolerancia
- *Egyéb toxicitásvizsgálatok*
  - Antigenitás
  - Immunotoxicitás
  - Mechanisztikus vizsgálatok
  - Függettség
  - Metabolitok
  - Szennyeződések
  - Egyéb
- Szakirodalmi referenciák

#### 4.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

Külön figyelmet kell szentelni az alábbiaknak:

(1) A farmakológiai és toxikológiai vizsgálatoknak információt kell nyújtaniuk az alábbiakról:

- a) a termék toxikológiai potenciálja és bármilyen veszélyes vagy nem kívánt toxikus hatás, amely az embereknél való felhasználás javasolt feltételei közepette előfordulhat; ezeket értékelni kell a szóban forgó patológiai feltételek viszonylatában;
- b) a termék farmakológiai tulajdonságai a javasolt emberi felhasználás minőségi és mennyiségi viszonylatában is. Minden eredménynek megbízhatónak és általánosan alkalmazhatónak kell lennie. Megfelelő esetben matematikai és statisztikai eljárásokat kell alkalmazni a kísérleti módszerek kialakításában és az eredmények értékelésében.

Ezenfelül a klinikusok számára tájékoztatást kell adni a termék terápiás és toxikológiai potenciáljáról.

- (2) Biológiai gyógyszerek esetében – mint például immunológiai gyógyszerek és emberi vérből vagy vérplazmából származó gyógyszerek – e fejezet követelményeit az egyedi termékhez kell igazítani; ezért az elvégzett vizsgálati programot a kérelmezőnek indokolnia kell.

A vizsgálati program létrehozásánál a következőket kell figyelembe venni:

Minden olyan vizsgálatot, ahol a gyógyszert ismételtel kell adagolni, oly módon kell kialakítani, hogy az figyelembe vegye az antitestek lehetséges indukcióját és az interferenciát.

Figyelembe kell venni a szaporodási funkció vizsgálatát, az embrionális/magzati és perinatális toxicitást, a mutagén és karcinogén potenciált. Ahol a hatóanyagon kívüli összetevők okolhatók a hatásért, eltávolításuk validálása helyettesítheti a vizsgálatot.

- (3) A gyógyszerészetben először alkalmazott segédanyagok toxikológiai és farmakokinetikai tulajdonságait ki kell vizsgálni.
- (4) Ahol a gyógyszer tárolása során fennáll a lényeges minőségromlás lehetősége, ott a bomlástermékek toxikológiáját kötelező figyelembe venni.

#### 4.2.1. Farmakológia

A farmakológiai vizsgálatnak két különálló megközelítési vonalat kell követnie:

- egyrészt a javasolt terápiás felhasználásra vonatkozó hatásokat megfelelően ki kell vizsgálni és le kell írni. Ahol lehetséges, mind *in vivo* mind *in vitro* körülmények között elismert és validált elemzési mintákat kell alkalmazni. Az újszerű kísérleti technikákat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek. Az eredményeket mennyiségi kifejezésekkel kell jelölni, például dózis-hatás görbék, idő-hatás görbék, stb. Ahol lehetséges, összehasonlításokat kell tenni hasonló terápiás hatással rendelkező anyag(ok)ra vonatkozó adatokkal,
- másrészt a kérelmezőnek ki kell vizsgálnia az anyag élettani funkciókra gyakorolt esetleges nem kívánt farmakodinámiás hatásait. E vizsgálatokat az előírt terápiai tartományban és azon felüli expozícióval kell lefolytatni. Amennyiben nem szabványos eljárásokat alkalmaznak, a kísérleti technikákat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy reprodukálhatók legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell azokat. Az anyag ismételt adagolásából eredő reakciók bármilyen feltételezett módosulását ki kell vizsgálni.

A gyógyszer farmakodinámiás kölcsönhatásainak kimutatása végett szükség lehet a hatóanyagok kombinálásával végzett vizsgálatokra, amelyeket gyógyszerészeti feltevések vagy a terápiás hatás adatai indokolhatnak. Az első esetben a farmakodinámiás vizsgálatnak ki kell mutatnia azon kölcsönhatásokat, amelyek a kombinációt a gyógyászati alkalmazásban értékessé tehetik. A második esetben, amikor gyógyászati kísérletezéssel a kombináció tudományos igazolására törekednek, a kivizsgálásnak kell eldöntenie, hogy a kombinációtól várt hatásokat lehet-e állatokon bizonyítani, és a mellékhatások súlyosságát ki kell vizsgálni.

#### 4.2.2. Farmakokinetika

A farmakokinetika a hatóanyag szervezetben belüli sorsának és metabolitjainak tanulmányozását jelenti, és magában foglalja az anyag felszívódásának, megoszlásának, metabolizmusának (biotranszformációjának) és kiválasztásának vizsgálatát.

E különböző szakaszok tanulmányozása fizikai, kémiai vagy esetleg biológiai módszerekkel, valamint az anyag tényleges farmakodinámiás aktivitásának megfigyelésével is történhet.

A megoszlásra és kiválasztásra vonatkozó információ minden olyan esetben szükséges, amikor ezen adatok elengedhetetlenek az embereknek beadható adagok meghatározásához, valamint a kemoterápiás hatású anyagok (antibiotikumok, stb.) és azon anyagok tekintetében, amelyek felhasználása nem farmakodinámiás hatásukon alapul (pl. számos diagnosztikai ágens, stb.).



Végezhető in vitro vizsgálatok is, amelyek előnye, hogy lehetővé teszik az emberektől származó anyagok és az állati eredetű anyagok összehasonlítását (azaz a fehérjék kötődését, az anyagcserét, a két gyógyszer közötti kölcsönhatást).

Minden farmakológiailag hatásos anyag farmakokinetikai vizsgálatát el kell végezni. Az ezen irányelv rendelkezéseinek megfelelően vizsgált, ismert anyagok új kombinációi esetében el lehet tekinteni a farmakokinetikai vizsgálatoktól, amennyiben az elhagyásukat a toxicitási vizsgálatok és terápiás kísérletek alátámasztják.

A farmakokinetikai programot úgy kell kialakítani, hogy lehetővé tegye az állatok és emberek közötti összehasonlítást és az extrapolációt.

#### 4.2.3. Toxikológia

##### a) Az egyszeri dózis toxicitása

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálat a gyógyszer hatóanyaga vagy hatóanyagai által egyszeri beadás következtében keletkező toxikus reakció minőségi és mennyiségi tanulmányozását jelenti, azon arányokban és fizikai-kémiai állapotban, ahogyan az a tényleges termékben jelen van.

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatot az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatásokkal összhangban kell elvégezni.

##### b) Az ismételt dózisok toxicitására vonatkozó vizsgálat

Az ismételt dózisok toxicitására vonatkozó vizsgálat célja minden olyan élettani és/vagy anatómiai-patológiai elváltozás felfedezése, amelyeket a vizsgált hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció ismételt adagolása vált ki, és annak meghatározása, hogy e változások hogyan függenek össze az adagolással.

Általában kívánatos két vizsgálatot is elvégezni: egy kettőtől négy hétig tartó, rövid távú, valamint egy másik, hosszú távú vizsgálatot. A hosszú távú vizsgálat időtartama a klinikai felhasználás feltételeitől függ. Célja leírni azon lehetséges mellékhatásokat, amelyekre oda kell figyelni a klinikai vizsgálatok során. Az időtartamot az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatások határozzák meg.

##### c) Genotoxicitás

A mutagén és klasztogén potenciál vizsgálatának célja felfedezni azon változásokat, amelyeket az anyag az egyének vagy sejtek genetikai anyagában okozhat. A mutagén anyagok az egészségre veszélyesek lehetnek, mivel ha valaki ki van téve egy mutagénnek, abban megvan a csírvonal mutációjának kockázata, valamint öröklött rendellenességek lehetősége, és olyan szomatikus mutációk kockázata, amelyek között rákot okozók is lehetnek. E vizsgálatok elvégzése minden új anyagnál kötelező.

##### d) Karcinogén hatás

A karcinogén hatás felfedezésére szolgáló vizsgálatok elvégzése rendszerint követelmény:

1. E vizsgálatokat el kell végezni minden olyan gyógyszer esetében, amelyeket egy beteg életében várhatóan hosszabb időn át klinikailag alkalmaznak, folyamatosan, vagy ismételt, megszakításokkal.
2. Bizonyos gyógyszerek esetében ajánlottak e vizsgálatok, amennyiben fennáll az aggály, hogy karcinogének lehetnek, például ugyanolyan osztályú vagy hasonló szerkezetű termék vagy ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok bizonyítékai alapján.
3. Az egyértelműen genotoxikus vegyületek vizsgálata nem szükséges, mivel ezekről feltételezett, hogy fajtól függetlenül karcinogének, s ezzel kockázatot jelentenek az emberek számára. Amennyiben egy ilyen gyógyszert az embereknél hosszabb távú adagolásra szánnak, hosszabb ideig tartó vizsgálatra lehet szükség a daganatkeltő hatások korai felfedezése érdekében.

## e) Reprodukciós és fejlődési toxicitás

A férfi vagy női szaporodási funkciók esetleges károsodásának, valamint az utódokra gyakorolt káros hatások kivizsgálására megfelelő vizsgálatokat kell elvégezni.

E vizsgálatok a felnőtt férfi vagy női szaporodási funkciókra gyakorolt hatás vizsgálatait tartalmazzák, a toxikus és teratogén hatások vizsgálatait a fejlődés valamennyi szakaszán át, a fogantatástól az ivarérettségig, valamint a látens hatások vizsgálatát, amikor a vizsgált gyógyszert a terhesség alatt adták be a nősténynek.

E vizsgálatok elhagyását megfelelőképpen indokolni kell.

A gyógyszer javallt felhasználásától függően esetleg szavatolni kell további vizsgálatok elvégzését is, amelyek az utódok fejlődését tanulmányozzák a gyógyszer beadásakor.

Embriónális és magzati toxicitási vizsgálatokat általában két emlős állatfajon kell elvégezni, melyek közül az egyik nem rágcsáló. Perinatális és posztnatális vizsgálatokat legalább egy fajon kell végezni. Amennyiben ismeretes, hogy valamely adott gyógyszer metabolizmusa egy adott fajnál hasonló az emberéhez, akkor a vizsgálatokba kívánatos e fajt bevonni. Az is kívánatos, hogy az egyik faj ugyanaz legyen, mint amellyel az ismételt dóziszú toxicitási vizsgálatokat végezték.

A vizsgálat kialakításának meghatározásánál figyelembe kell venni a tudomány állását a kérelem benyújtásának idején.

## f) Lokális tolerancia

A lokális tolerancia vizsgálatok célja megbizonyosodni afelől, hogy a gyógyszereket (hatóanyagokat és segédanyagokat) tolerálja-e az élő szervezet azon helyeken, amelyekkel klinikai alkalmazása során a beadást követően kapcsolatba kerül. A vizsgálati stratégiának olyannak kell lennie, hogy a termék beadásának mechanikus hatásai vagy pusztán fizikai-kémiai hatásai megkülönböztethetők legyenek a toxikológiai vagy farmakodinámiai hatásoktól.

A lokális tolerancia vizsgálatokat az emberi felhasználásra kialakított készítménnyel kell elvégezni, a kontrollcsoportokat vívő- és/vagy segédanyagokkal kell kezelni. Ahol szükséges, pozitív kontroll-/referenciaanyagokat is be kell vonni.

A lokális tolerancia vizsgálatok kialakítása (a fajok kiválasztása, időtartam, gyakoriság és alkalmazási mód, dózisek) a vizsgálandó problémától függ, valamint a klinikai felhasználás javasolt beadási feltételeitől. Ahol ez releváns, a helyi károsodások reverzibilitását is ellenőrizni kell.

Az állatokon végzett vizsgálatok helyettesíthetők validált in vitro vizsgálatokkal, azzal a feltétellel, hogy a vizsgálati eredmények minősége és hasznossága a biztonságosság értékelésének szempontjából összehasonlítható.

A bőrre (pl. dermálisan, rektálisan, vaginán keresztül) felvitt vegyszerek esetében a szenitizáló potenciált legalább egy, jelenleg elérhető rendszerben értékelni kell (tengerimalac elemzési minta vagy a helyi nyirokcsomó elemzési minta)

## 5. 5. FEJEZET: KLINIKAI VIZSGÁLATI JELENTÉSEK

## 5.1. Formátum és megjelenés

Az 5. fejezet általános felépítése a következő:

- A klinikai vizsgálati jelentések tartalomjegyzéke
- Az összes klinikai vizsgálat táblázatos felsorolása
- Klinikai vizsgálati jelentések
  - *Jelentések a bio-gyógyszerészeti vizsgálatokról*
    - Biológiai hasznosulásról szóló vizsgálati jelentések
    - Biológiai hasznosulásról és biológiai egyenértékűségről szóló összehasonlító vizsgálati jelentések
    - *In vitro/in vivo* korrelációs vizsgálatokról szóló jelentések
    - Jelentések a biológiai-analitikai és analitikai módszerekről

- *Jelentések az emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*
  - Plazmafehérje-kötések vizsgálatáról szóló jelentések
  - A májanyagcseréről és -kölcsonhatásról szóló vizsgálati jelentések
  - Jelentések egyéb, emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatokról
- *Jelentések embereken végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*
  - Jelentések egészséges alanyokon végzett farmakokinetikai és kezdeti tűrőképességi vizsgálatokról
  - Jelentések betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti tűrőképességi vizsgálatokról
  - Jelentések belső tényezők farmakokinetikai vizsgálatáról
  - Jelentések külső tényezők farmakokinetikai vizsgálatáról
  - Jelentések populációkon végzett farmakokinetikai vizsgálatokról
- *Jelentések embereken végzett farmakodinámiás vizsgálatokról*
  - Jelentések egészséges alanyokon végzett farmakodinámiás és farmakokinetikai/farmakodinámiás vizsgálatokról
  - Jelentések betegeken végzett farmakodinámiás és farmakokinetikai/farmakodinámiás vizsgálatokról
- *Hatékonyásra és biztonságosságra vonatkozó vizsgálati jelentések*
  - Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról
  - Vizsgálati jelentések nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról
  - Jelentések az egynél több vizsgálat adataira kiterjedő elemzésekről, beleértve minden hivatalos integrált elemzést, metaanalízist és áthidaló elemzést
  - Egyéb vizsgálati jelentések
- *Jelentések a forgalomba hozatali követő tapasztalatokról*
- Szakirodalmi hivatkozások

## 5.2. **Tartalom: alapelvek és követelmények**

Külön figyelmet kell szentelni az alábbiaknak:

- a) A 8. cikk (3) bekezdésének i. pontja és a 10. cikk (1) bekezdése alapján megadott klinikai adatoknak kellően megalapozott és tudományosan helytálló vélemény kialakítását kell lehetővé tenniük arról, hogy a gyógyszer eleget tesz-e a forgalomba hozatali engedély kiadására vonatkozó kritériumoknak. Következésképpen lényeges követelmény, hogy minden klinikai kísérlet eredményét közzéadják, legyen az akár kedvező, akár kedvezőtlen.
- b) A klinikai kísérleteket minden esetben megfelelő gyógyszerészeti és toxikológiai vizsgálatoknak kell megelőzniük, amelyeket állatokon végeztek el az e melléklet 4. fejezetében ismertetett követelményekkel összhangban. A kutatónak meg kell ismerkednie a gyógyszerészeti és toxikológiai vizsgálatokból levont következtetésekkel, s ezért a kérelmezőtől meg kell kapnia legalább a kutatói tájékoztatót, amelyben megtalálható minden olyan releváns információ, amely már a klinikai kísérlet kezdete előtt ismert volt, beleértve a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatokat, toxikológiai, farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokat az állatoknál, valamint a korábbi klinikai kísérletek eredményeit, a javasolt kísérlet természetét, alkalmazási körét és időtartamát kellőképpen indokló adatokat; kérésre meg kell adni a teljes gyógyszerészeti és toxikológiai jelentéseket is. Az emberi vagy állati eredetű anyagok esetében még a kísérlet megkezdése előtt minden elérhető eszközt be kell vetni annak érdekében, hogy biztosítsák a fertőző ágensek átvitelének megelőzését.

- c) A forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek biztosítani, hogy az alany orvosi iratain kívüli lényeges klinikai kísérleti dokumentumokat az adatok birtokosai megtartsák (beleértve az esetjelentő űrlapokat is):
- a kísérlet befejezését vagy felfüggesztését követő legalább 15 évig,
  - vagy legalább két évig azt követően, hogy az utolsó forgalomba hozatali engedélyt az Európai Közösségben megadták, és amikor nincsenek elbírálás alatt lévő vagy beadni szándékozott forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek az Európai Közösségben,
  - vagy legalább két évig a vizsgálati gyógyszer klinikai fejlesztésének hivatalos felfüggesztését követően.

A kísérleti alany orvosi dossziéit az alkalmazandó jogszabályoknak megfelelően kell megőrizni, a kórház, intézmény vagy magánpraxis által engedélyezett maximális időszakra.

A dokumentumokat hosszabb ideig is megőrizhetik, ha ezt a jogszabályi rendelkezések vagy a szponzorral való megállapodás megköveteli. A szponzor kötelessége tájékoztatni a kórházat, intézményt vagy magánpraxist arra vonatkozóan, hogy mikortól nem szükséges már e dokumentumokat tovább őrizni.

A szponzornak vagy az adatok más jogosultjának a kísérletre vonatkozó minden egyéb dokumentációt meg kell őriznie mindaddig, amíg a termék engedélyezett. E dokumentáció tartalmazza a következőket: a vizsgálati terv indoklással együtt, célkitűzések, statisztikai koncepció, vizsgálati módszertan, azon feltételekkel együtt, amelyek közepette a kísérletet végezték és irányították, valamint részletek az alkalmazott vizsgálati gyógyszerről, referencia-gyógyszerről és/vagy placebóról; szabványos működési eljárások; a vizsgálati tervre és az eljárásokra vonatkozó minden írásos vélemény; kutatói tájékoztató; esetjelentő űrlapok a kísérlet minden egyes alanyáról; zárójelentés; auditálási tanúsítvány(ok), ha azok rendelkezésre állnak. A zárójelentést a szponzornak vagy annak, akinek az birtokában van, a gyógyszer engedélyének lejárata követően még öt évig meg kell őriznie.

Az Európai Közösségben végzett kísérletek esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a fentiekben túlmenően további intézkedéseket kell tennie, hogy a dokumentáció archiválása a 2001/20/EK irányelv és a részletes végrehajtási iránymutatások rendelkezéseivel összhangban történjen.

Dokumentálni kell az adatok tulajdonviszonyában bekövetkező mindennemű változást.

Kérés esetén minden adatot és dokumentumot az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani.

- d) Minden klinikai kísérlet adatainak kellően részletesnek kell lennie ahhoz, hogy tárgyilagos ítéletet lehessen alkotni azok alapján. Ehhez szükséges:
- a vizsgálati terv indoklással együtt, célkitűzések, statisztikai koncepció és módszertan, azokkal a feltételekkel együtt, amelyek közepette a kísérletet végezték és irányították, valamint részletek az alkalmazott vizsgálati gyógyszerről,
  - auditálási tanúsítvány(ok), ha rendelkezésre állnak,
  - a kutató(k) felsorolása, minden egyes kutatónak meg kell adnia a nevét, címét, beosztását, képzését és klinikai feladatait, hogy hol végezték a kísérletet, és minden egyes beteg tekintetében össze kell állítania az információt, beleértve az egyes kísérleti alanyokra vonatkozó esetjelentő űrlapokat is,
  - a kutató, több központú kísérleteknél pedig az összes kutató vagy koordináló (vezető) kutató által aláírt zárójelentés.
- e) A fent említett klinikai kísérletek adatait továbbítani kell az illetékes hatóságokhoz. Az illetékes hatóságokkal való megállapodás alapján azonban a kérelmező az információ egy részét el is hagyhatja. Kérésre a teljes dokumentációt haladéktalanul be kell nyújtani.

A kísérleti bizonyítéokra vonatkozó következtetéseiben a kutatónak véleményt kell nyilvánítania a termék rendeltetészerű használatának biztonságosságáról, toleranciájáról, hatékonyságáról és minden olyan hasznos információról, amely a javallatokra, ellenjavallatokra, adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára, a kezelés során betartandó különleges óvintézkedésekre, valamint a túladagolás klinikai tüneteire vonatkozik. Valamely többközpontú vizsgálat eredményeiről beszámolva a vezető kutatónak következtetéseiben az összes központ nevében véleményt kell nyilvánítania a vizsgálati gyógyszer biztonságosságáról és hatékonyságáról.

- f) Minden egyes kísérletnél összegezni kell a klinikai megfigyeléseket, jelezve az alábbiakat:
- 1) a kezelt alanyok száma és neme;
  - 2) a vizsgált betegcsoportok kiválasztása és kor szerinti megoszlása, valamint az összehasonlító vizsgálatok;
  - 3) a kísérletekből idő előtt kivont betegek száma és a kivonás oka;
  - 4) ahol ellenőrzött kísérleteket végeztek a fenti feltételek mellett, ott adatok arról, hogy a kontrollcsoport:
    - nem kapott kezelést,
    - placebót kapott,
    - más, ismert hatású gyógyszert kapott,
    - más, nem gyógyszerekkel végzett kezelést kapott;
  - 5) a megfigyelt mellékhatások gyakorisága;
  - 6) részletek azon betegekről, akik fokozott kockázatnak lehetnek kitéve, pl. idősek, gyermekek, terhes vagy menstruáló nők, vagy akiknek az élettani vagy kórtani állapota különösen figyelembe veendő;
  - 7) az értékelési kritériumok paramétereit és az eredmények e paraméterek tükrében;
  - 8) az eredmények statisztikai kiértékelése, amikor ezt a kísérletek kialakítása és az azokban szereplő változó tényezők szükségessé teszik;
- g) Ezen felül a kutatónak minden esetben jeleznie kell az alábbiakkal kapcsolatos megfigyeléseit:
- 1) a rászokás, függőség bármilyen jele, vagy a betegeknek a gyógyszerről való elválasztásában tapasztalt bármilyen nehézség;
  - 2) az egyidejűleg beadott más gyógyszerekkel észlelt kölcsönhatások;
  - 3) bizonyos betegeknek a kísérletekből való kizárását meghatározó kritériumok,
  - 4) minden, a kísérlet alatt vagy a nyomon követés időszakában bekövetkezett haláleset.
- h) A gyógyászati anyagok új összetételére vonatkozó adatoknak meg kell egyezniük az új gyógyszerekre előírt adatokkal és alá kell támasztaniuk az összetétel biztonságosságát és hatékonyságát.
- i) Az adatok teljes vagy részleges elhagyására magyarázatot kell adni. Amennyiben a kísérletek során váratlan eredmények állnának elő, további preklinikai toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokat kell végezni és azokat felülvizsgálni.
- j) Ha a gyógyszert a betegek hosszú időn át szándékozzák beadni, adatokat kell szolgáltatni az ismételt beadást követő gyógyszerterapiás hatás bármilyen változásáról, valamint a hosszú távú adagolás kialakításáról.

#### 5.2.1. Jelentések bio-gyógyszerészeti vizsgálatokról

Be kell nyújtani a biológiai hasznosulásról szóló vizsgálati jelentéseket, az összehasonlító biológiai hasznosulást, biológiai egyenértékűséget vizsgáló jelentéseket, *in vitro* és *in vivo* korrelációs tanulmányokat, valamint a biológiai analitikai és analitikai módszerekről szóló jelentéseket.

Ezenfelül értékelni kell a biológiai hasznosulást is mindenütt, ahol szükség van a 10. cikk (1) bekezdésének a) pontjában említett gyógyszerek biológiai egyenértékűségének igazolására.

#### 5.2.2. *Jelentések humán biológiai anyagok felhasználásával végzett farmakokinetikai vizsgálatokról*

E melléklet alkalmazásában emberi biológiai anyag alatt értendő minden olyan fehérje, sejt, szövet és hozzá kapcsolódó anyag, amely emberi forrásokból származik, és amelyet *in vitro* vagy *ex vivo* módon gyógyszeranyagok farmakokinetikai tulajdonságainak felmérésére alkalmaznak.

Ebben a tekintetben a plazma fehérjemegkötésével kapcsolatos vizsgálatokról, a máj anyagcseréjére és a hatóanyagok kölcsönhatására vonatkozó vizsgálatokról és más, emberi biológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatokról szóló jelentéseket is be kell nyújtani.

#### 5.2.3. *Jelentések humán farmakokinetikai vizsgálatokról*

a) Az alábbi farmakokinetikai jellemzőket kell ismertetni:

- felszívódás (sebessége és mértéke),
- megoszlás,
- metabolizáció,
- kiválasztás.

Le kell írni a klinikailag jelentős faktorokat, beleértve az adagolási rend kinetikus adatainak implikációját, különösen a kockázatnak kitett betegeknel, valamint az embernel és a preklinikai vizsgálatok során használt állatfajoknál tapasztaltak közötti különbségeket.

A szabványos, több mintával végzett farmakokinetikai vizsgálatok mellett a klinikai vizsgálatok során szórványos mintavétellel végzett populációs farmakokinetikai elemzések is irányulhatnak annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy a külső és belső tényezők milyen módon járulnak hozzá a dózis farmakokinetikai válaszvizonyának változásához. Be kell nyújtani az egészséges alanyokon és betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti tolerancia vizsgálatokról szóló jelentéseket, a külső és belső tényezők kiértékelésére végzett farmakokinetikai vizsgálatokról, illetve a populáción végzett farmakokinetikai vizsgálatokról szóló jelentéseket.

b) Ha a gyógyszert normál esetben más gyógyszerekkel egyidejűleg szándékozzák beadni, akkor meg kell adni az együttes beadás vizsgálatának adatait, hogy kimutatható legyen a farmakológiai hatás esetleges módosulása.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok farmakokinetikai kölcsönhatását is ki kell vizsgálni.

#### 5.2.4. *Jelentések humán farmakodinámiás vizsgálatokról*

a) A hatékonysággal kölcsönhatásban álló farmakodinámiás hatást az alábbiakra kiterjedően kell kimutatni:

- a dózis-válasz viszonya és időbeli lefolyása,
- az adagolás és a beadási feltételek indoklása,
- a hatás módja, ha lehetséges.

Ismertetni kell a hatékonysághoz nem kapcsolódó farmakodinámiás hatást is.

Az emberekre gyakorolt farmakodinámiás hatások kimutatása önmagában még nem elegendő bármilyen esetleges gyógyhatásra vonatkozó következtetések indoklására.

- b) Ha a gyógyszert normál esetben más gyógyszerekkel egyidejűleg szándékozzák beadni, akkor meg kell adni az együttes beadás vizsgálatának adatait, hogy kimutatható legyen a farmakológiai hatás esetleges módosulása.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok farmakodinámiás kölcsönhatását is ki kell vizsgálni.

#### 5.2.5. *Hatékonyági és biztonságossági vizsgálatokról szóló jelentések*

##### 5.2.5.1. *Vizsgálati jelentések a feltüntetett javallatra vonatkozó, ellenőrzött klinikai vizsgálatokról*

Általánosságban a klinikai vizsgálatok »ellenőrzött klinikai vizsgálatokként« végzendők, ha ez lehetséges, véletlenszerűen és a helyzettől függően placebóval és ismert, bizonyított terápiás értékű gyógyszerkészítménnyel összehasonlítva; minden egyéb más vizsgálati módszert indokolni kell. A kontrollcsoportok kezelése esetenként eltérhet, és etikai megfontolásoktól és terápiás területtől függ; így bizonyos esetekben előfordulhat, hogy helytállóbb lehet az új gyógyszer hatékonyságát a placebo-hatás helyett egy már ismert és bizonyított terápiás értékű gyógyszerkészítménnyel összehasonlítani.

- (1) Amennyire csak lehetséges, különösen olyan kísérleteknél, ahol a termék hatása objektíven nem mérhető, lépéseket kell tenni az előítéletek elkerülésére, beleértve a véletlenszerű és vak módszereket is.
- (2) A vizsgálati tervnek tartalmaznia kell az alkalmazandó statisztikai módszerek alapos leírását, a bevont betegek számát és bevonásuk okát (beleértve a kísérlet kifejezőerejét), a használt szignifikanciaszintet és a statisztikai egység leírását. Dokumentálni kell az előítéletek elkerülésére tett intézkedéseket, különösen a véletlenszerűséget szolgáló módszereket. Nagyszámú alany bevonása egy kísérletbe nem tekinthető a megfelelően ellenőrzött kísérlet helyettesítőjének.

Meg kell vizsgálni a biztonságosságra vonatkozó adatokat, számításba véve a Bizottság által közzétett iránymutatásokat, külön figyelmet szentelve a dózis változtatásából vagy egyidejűleg szükséges egyéb gyógyszereszedésből adódó eseményeknek, súlyos mellékhatással kapcsolatos eseményeknek, visszavonáshoz vezető eseményeknek, illetve haláleseteknek. A fokozott kockázatnak kitett betegeket vagy betegcsoportokat be kell azonosítani, és különös figyelmet kell szentelni olyan, esetlegesen sérülékeny betegeknek, akik kis számban jelen lehetnek, pl. gyermekek, terhes nők, érzékeny idősök, olyan emberek, akiknél kimutatott anyagcsere- vagy kiválasztási zavarok állnak fenn, stb. A gyógyszer lehetséges felhasználási módozataira vonatkozó biztonságossági értékelés implikációját le kell írni.

##### 5.2.5.2. *Nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokról szóló jelentések, egynél több vizsgálat adatainak elemzéséről szóló vizsgálati jelentések, és egyéb klinikai vizsgálati jelentések*

E jelentéseket be kell adni.

#### 5.2.6. *A forgalomba hozatali követő tapasztalatokról szóló jelentések*

Amennyiben a gyógyszert harmadik országokban már engedélyezték, információt kell szolgáltatni a gyógyszer mellékhatásai tekintetében és az ugyanazt a hatóanyagot vagy ugyanazon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek tekintetében, amennyiben lehetséges, a felhasználás üteméhez viszonyítva.

#### 5.2.7. *Esetjelentő űrlapok és adatlapok*

Amikor az Ügynökség által kiadott vonatkozó iránymutatással összhangban benyújtják az esetjelentő űrlapokat és az egyes betegek adatlapjait, akkor azokat ugyanolyan sorrendben kell beadni és bemutatni, mint a klinikai vizsgálati jelentéseket, és azokat a vizsgálat szerint indexálni kell.



## II. RÉSZ

**KONKRÉT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEMHEZ SZÜKSÉGES DOSSZIÉK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

Bizonyos gyógyszerek olyan különleges jelleget mutatnak, hogy emiatt az e melléklet I. részében megállapított forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez szükséges dosszié számos követelményét ki kell igazítani. E különleges helyzetek figyelembevételére érdekében a kérelmezőknek a dosszié megfelelő és kiigazított felépítését kell követniük.

**1. JÓL MEGALAPOZOTT (SZÉLES KÖRŰ) GYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁS**

Azon gyógyszerekre, amelyek hatóanyaga(i)t »a gyógyászatban széles körben alkalmazzák« a 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontjában említettek szerint, s hatásuk elismert és elfogadható biztonságossági szinttel rendelkeznek, az alábbi különleges szabályok vonatkoznak.

A kérelmező benyújtja az 1., 2. és 3. fejezetet az e melléklet I. részében ismertetettek szerint.

A 4. és 5. fejezetben részletes, tudományos szakirodalmi jegyzéket kell közölni a nem klinikai és klinikai jellemzőkről.

A jól megalapozott gyógyászati alkalmazás alátámasztására a következő különleges szabályokat kell alkalmazni:

a) A gyógyszerek összetevői jól megalapozott gyógyászati alkalmazásának megállapításánál az alábbi tényezőket kell számításba venni:

- mennyi ideig használták az anyagot,
- az anyag használatának mennyiségi aspektusai,
- milyen mértékű tudományos érdeklődés kísérte az anyag felhasználását (visszhangja a kiadott tudományos szakirodalomban), és
- a tudományos értékelések koherenciája.

Különböző anyagok jól megalapozott gyógyászati alkalmazásának megállapításához különböző hosszúságú időszakokra lehet szükség. Mindenesetre valamely gyógyszer összetevőjénél a jól megalapozott gyógyászati alkalmazás megállapításához szükséges időszak nem lehet egy évtizednél kevesebb, az anyagnak a Közösségben gyógyszerként való első szisztematikus és dokumentált felhasználásától számítva.

b) A kérelmező által beadott dokumentációnak ki kell terjednie a biztonságossági és/vagy hatékonysági értékelés minden vonatkozására, és tartalmaznia kell vagy utalásban meg kell említeni a vonatkozó szakirodalmi áttekintést – figyelembe véve a forgalomba hozatal megelőző és az azt követő vizsgálatokat is –, valamint az epidemiológiai vizsgálatok, különösen az összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatairól kiadott tudományos szakirodalmat. Közölni kell minden dokumentációt, akár kedvező, akár kedvezőtlen. A »jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra« vonatkozó rendelkezések tekintetében különösen szükséges tisztázni, hogy nemcsak a vizsgálatokra és kísérletekre vonatkozó adatok, hanem más bizonyítási forrásokra (forgalomba hozatalt követő vizsgálatok, epidemiológiai vizsgálatok stb.) történő »szakirodalmi hivatkozás« is szolgáltatathat érvényes bizonyítékot valamely termék biztonságosságáról és hatékonyságáról, ha a kérelem kielégítően megmagyarázza és indokolja ezen információforrások felhasználását.

c) Különös figyelmet kell szentelni minden hiányzó információnak, és indokolni kell, hogy miért támasztható alá a biztonságosság és/vagy hatékonyság kimutatásának elfogadható szintje, miközben bizonyos vizsgálatok hiányoznak.

d) A nem klinikai és/vagy klinikai áttekintésekben magyarázatot kell adni az olyan benyújtott adatok relevanciájára, amelyek nem a forgalomba hozni szándékozott termékre, hanem egy másik termékre vonatkoznak. Meg kell ítélni azt, hogy a vizsgált termék a meglévő különbségek ellenére hasonlónak minősíthető-e ahhoz a termékhez, amelyre a forgalomba hozatal iránti kérelmet készítették.

e) Az ugyanazon összetevőket tartalmazó más termékekkel kapcsolatos forgalomba hozatal utáni tapasztalatok különösen fontosak, és a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell fektetniük e kérdésre.



## 2. ALAPVETŐEN HASONLÓ GYÓGYSZEREK

- a) A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának ii. alpontján alapuló (alapvetően hasonló gyógyszerekre vonatkozó) kérelmeknek tartalmazniuk kell az e melléklet I. részében, az 1., 2. és 3. fejezetben ismertetett adatokat, azzal a feltétellel, hogy az eredeti forgalomba hozatali engedély jogosultja hozzájárult ahhoz, hogy a kérelmező kereszthivatkozást tegyen az ő 4. és 5. fejezetének tartalmára.
- b) A 10. cikk (1) bekezdése a) pontjának iii. alpontján alapuló (alapvetően hasonló termékre, általánosságokra vonatkozó) kérelmeknek tartalmazniuk kell az e melléklet I. részében, az 1., 2. és 3. fejezetben ismertetett adatokat, a biológiai hasznosulást és biológiai egyenértékűséget, az eredeti gyógyszert bemutató adatokkal együtt, azzal a feltétellel, hogy ez utóbbi nem biológiai gyógyszer (lásd a II. rész 4. bekezdését, Alapvetően hasonló biológiai gyógyszerek).

E termékeknel a nem klinikai/klinikai áttekintések/összefoglalók különösen az alábbi elemekre összpontosítanak:

- milyen alapon hangoztatják az alapvető hasonlóságot,
- a hatóanyag(ok), valamint a kész gyógyszer gyártási tételeiben jelenlévő szennyeződések (és ahol releváns, a tárolás során keletkező bomlástermékek) összefoglalása, ahogyan azt a forgalomba hozni kívánt végtermék felhasználásánál javasolják, e szennyeződések értékelésével együtt,
- a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok értékelése vagy annak igazolása, hogy miért nem végezték el a vizsgálatokat a »biológiai hasznosulás és biológiai egyenértékűség« iránymutatás tekintetében,
- az anyagra és a jelenlegi alkalmazásra vonatkozó kiadott szakirodalom frissítése. Elfogadható lehet a szakértői értékeléssel készült folyóiratokban megjelent cikkek magyarázó jegyzete,
- a termékjellemzők összefoglalójában tett minden olyan állítást, amely nem ismert vagy nem következik a gyógyszernek és/vagy a terápiás csoportjának tulajdonságaiból, ki kell fejteni a nem klinikai/klinikai áttekintésekben/összefoglalókban és közzétett szakirodalommal és/vagy további vizsgálatokkal kell alátámasztani,
- megfelelő esetben további adatokat kell megadni valamely engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai biztonságossága és hatékonysági tulajdonságai egyenértékűségének bizonyítására, ha a kérelmező az adott anyaggal való lényegi hasonlóságra hivatkozik.

## 3. KÜLÖNLEGES ESETEKBEN MEGKÖVETELT TOVÁBBI ADATOK

Amikor valamely alapvetően hasonló gyógyszer hatóanyaga ugyanazon terápiásan hatékony összetevőket tartalmazza, mint az eredetileg engedélyezett termék, amelyhez eltérő só/észter/származék komplex kapcsolódik, akkor be kell mutatni, hogy nincs olyan változás a terápiásan hatékony összetevő farmakokinetikájában, farmakodinámiájában és/vagy toxicitásában, amely megváltoztathatná a biztonságossági/hatékonysági profilt. Amennyiben nem ez az eset áll fenn, ezt a vegyületet új hatóanyagnak kell tekinteni.

Amikor valamely gyógyszert eltérő terápiás felhasználásra szánnak vagy eltérő gyógyszerformában szerelnek ki, vagy eltérő úton, eltérő adagokban vagy eltérő adagolással adnak be, akkor a megfelelő toxikológiai és farmakológiai és/vagy klinikai vizsgálatok eredményeit meg kell adni.

## 4. ALAPVETŐEN HASONLÓ BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

A 10. cikk (1) bekezdése a) pontja iii. alpontjának rendelkezései biológiai gyógyszerek esetében elégtelennek bizonyulhatnak. Ha a lényegében hasonló termékek esetében előírt információ nem teszi lehetővé a biológiai gyógyszerek hasonlóságának bizonyítását, akkor további adatokat kell megadni, különösen a toxikológiai és klinikai profilról.

Amikor valamely független kérelmező az engedélyezési adatok adatvédelmi időszakának lejáratát követően valamely olyan, e melléklet I. részének 3.2. bekezdésében meghatározott biológiai gyógyszerre nyújt be forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, amely valamely, a Közösségben már forgalomba hozatali engedéllyel ellátott eredeti gyógyszerre hivatkozik, akkor az alábbiakat kell alkalmazni:

- a benyújtandó információ nem korlátozódhat csupán az 1., 2., és 3. fejezetre (gyógyszerészeti, kémiai és biológiai adatok), hanem azt ki kell egészíteni a biológiai egyenértékűségi és biológiai hasznosulásra vonatkozó adatokkal. A további adatok (azaz toxikológiai és egyéb nem klinikai és megfelelő klinikai adatok) típusát és mennyiségét eseti alapon kell meghatározni, a vonatkozó tudományos iránymutatásokkal összhangban,
- a biológiai gyógyszerek sokfélesége folytán az illetékes hatóságnak meg kell követelnie a 4. és 5. fejezetben azonosított, előírányozott vizsgálatokat, figyelembe véve minden egyes gyógyszer különleges jellemzőit.

Az alkalmazandó általános elvekkel az Ügynökség által kiadott útmutató foglalkozik, amely figyelembe veszi a szóban forgó biológiai gyógyszer jellemzőit. Amennyiben az eredetileg engedélyezett gyógyszernek egynél több javallata van, akkor igazolni kell azon gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát, mellyel való hasonlóságra hivatkoznak, vagy ha szükséges, minden egyes megállapított javallatra külön ki kell mutatni a hasonlóságot.

## 5. RÖGZÍTETT ÖSSZETÉTELŰ GYÓGYSZEREK

A 10. cikk (1) bekezdésének b) albekezdésén alapuló kérelmek olyan új gyógyszerekre vonatkoznak, amelyek legalább két olyan hatóanyagból állnak, amelyeket korábban rögzített összetételű gyógyszerként nem engedélyeztek.

E kérelmek esetében a rögzített összetételű gyógyszerre teljes dossziét (1–5. fejezet) kell benyújtani. Megfelelő esetben információt kell szolgáltatni a gyártási helyszínekről és a járulékos ágensekről, valamint a biztonságosság értékeléséről.

## 6. KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT BENYÚJTOTT KÉRELMEK DOKUMENTÁCIÓJA

Ha a 22. cikk rendelkezése alapján a kérelmező igazolni tudja, hogy nem képes átfogó adatokat biztosítani a normál felhasználási feltételekre vonatkozó hatékonyságra és biztonságosságra, mert:

- azok a javallatok, amelyekre a szóban forgó terméket szánják, olyan ritkán fordulnak elő, hogy a kérelmezővel szemben nem lenne jogos elvárás, hogy átfogó bizonyítékot szolgáltatson, vagy
- a tudomány jelenlegi állása szerint nem lehet átfogó információt szolgáltatni, vagy
- ilyen természetű információ gyűjtése ellenkezne az orvosi etika általánosan elfogadott elveivel,

akkor bizonyos különleges kötelezettségek teljesítése esetén a forgalomba hozatali engedély megadható.

E kötelezettségek körébe a következők tartozhatnak:

- a kérelmezőnek meghatározott vizsgálati programot kell elvégeznie az illetékes hatóság által megadott időszakon belül, amely eredményei a haszon/kockázati profil újraértékelésének alapját képezik,
- a szóban forgó gyógyszer csak orvosi rendelvényre adható ki, és csak bizonyos esetekben, kizárólag szigorú orvosi ellenőrzés alatt adható be, esetleg kórházban, és radioaktív gyógyszerek esetében arra jogosult személy által,
- a csomagoláshoz mellékelt betegájékoztatónak és minden orvosi információnak fel kell hívnia az érintettek figyelmét arra, hogy a szóban forgó gyógyszerkészítménnyel kapcsolatban egyes meghatározott területeken elérhető adatok egyelőre még nem állnak rendelkezésre.

## 7. VEGYES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEK

Vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek alatt olyan engedélykérelmi dossziék értendők, ahol a 4. és/vagy 5. fejezet a kérelmező által végzett, korlátozott nem klinikai és/vagy klinikai vizsgálatokról szóló jelentések és szakirodalmi referenciák kombinációjából áll. Minden egyéb fejezet az e melléklet I. részében ismertetett szerkezettel összhangban van. Az illetékes hatóságnak eseti alapon kell elfogadnia a kérelmező által bemutatott, javasolt formátumot.

## III. RÉSZ

## KÜLÖNLEGES GYÓGYSZEREK

E rész az azonosított gyógyszerek sajátosságaihoz kapcsolódó különleges követelményeket állapítja meg.

## 1. BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK

## 1.1. Vérlazmából származó gyógyszerek

Az emberi vérből vagy vérlazmából származó gyógyszereknél a 3. fejezet rendelkezéseitől eltérően »A kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó információ« részben említett dossziékövetelményeket az emberi vérből/vérlazmából származó kiindulási anyagok esetében helyettesíthetik az e résszel összhangban tanúsított vérlazma-törzsadatok.

## a) Elvek

E melléklet alkalmazásában:

- vérlazma-törzsadat alatt értendő az az önálló dokumentum, amely a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziétól külön áll és megad minden vonatkozó részletes információt a 93/42/EGK tanácsi irányelv stabil emberi vér- vagy plazmakészítményeket tartalmazó orvostechnikai eszközök tekintetében történő módosításáról szóló, 2000. november 16-i 2000/70/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben <sup>(1)</sup> említett gyógyszerek vagy orvostechnikai eszközök részét képező, kiindulási anyagként és/vagy nyersanyagként al/közbenső frakciók, segédanyag és aktív hatóanyag összetevők gyártásánál felhasznált teljes emberi vérlazma jellemzőiről,
- minden, az emberi vérlazma frakcionálására/feldolgozására szolgáló központnak vagy intézménynek el kell készítenie és naprakészen nyilván kell tartania a vérlazma-törzsadatokban említett, megfelelő, részletes információállományt,
- a vérlazma-törzsadatokat a forgalomba hozatali engedély kérelmezőjének vagy jogosultjának be kell terjesztenie az Ügynökség vagy illetékes hatóság részére. Ha a forgalomba hozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja eltér a vérlazma-törzsadatok jogosultjától, akkor a vérlazma-törzsadatokat a forgalomba hozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja rendelkezésére kell bocsátani az illetékes hatóság részére történő beadás céljából. A gyógyszerért minden esetben a forgalomba hozatali engedély kérelmezőjének vagy jogosultjának kell felelősséget vállalnia,
- a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet elbíráló illetékes hatóságnak, mielőtt a kérelemről döntene, meg kell várnia, hogy az Ügynökség a tanúsítványt kiadja,
- minden olyan forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziének, amelyben emberi vérlazmából származó összetevő szerepel, hivatkoznia kell a kiindulási/nyersanyagként felhasznált vérlazmának megfelelő vérlazma-törzsadatokra.

## b) Tartalom

A donorokra vonatkozó követelményeket és az adományok vizsgálatát szabályozó, a 2002/98/EK irányelvvel módosított 2001/83 EK irányelv 109. cikkének rendelkezéseivel összhangban a vérlazma-törzsadatoknak tartalmazniuk kell a kiindulási/nyersanyagként felhasznált vérlazmára vonatkozó információt különösen az alábbiak tekintetében:

- (1) A vérplazma eredete
- i. információ azon központokról vagy intézményekről, ahol a vér/vérplazma gyűjtését végzik, beleértve a felügyeletet és jóváhagyást és a vérrel átvihető fertőzések epidemiológiai adatait;
  - ii. információ azon központokról vagy intézményekről, ahol az adományok és az egyesített vér/vérplazma vizsgálatát végzik, beleértve a felügyelet és jóváhagyás státusát;
  - iii. a vér/vérplazma donorok kiválasztási/kizárási kritériumai;
  - iv. az a működő rendszer, amely lehetővé teszi minden egyes adomány útjának nyomon követését, a vért/vérplazmát begyűjtő intézménytől egészen a végtermékekig és vissza.
- (2) A vérplazma minősége és biztonságossága
- i. az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáinak való megfelelés;
  - ii. az adományozott és egyesített vér/vérplazma fertőző ágensekre vonatkozó vizsgálata, beleértve a vizsgálati módszerekkel kapcsolatos információt, valamint egyesített vér/vérplazma esetében az alkalmazott vizsgálatok validálási adatait;
  - iii. a vér és vérplazma gyűjtésénél felhasznált zacskók technikai jellemzői, beleértve a felhasznált antikoaguláns oldatokra vonatkozó információt is;
  - iv. a vérplazma tárolási és szállítási feltételei;
  - v. az esetleges kivonással és/vagy karanténidőszakkal kapcsolatos eljárások;
  - vi. a egyesített vér/vérplazma jellemzése.
- (3) Az egyrészről a vérplazmából származó gyógyszer gyártója és/vagy a vérplazma frakcionálója/feldolgozója, másrészről a vér/vérplazma gyűjtését és vizsgálatát végző központok vagy intézmények között fennálló rendszer, amely egymás közti viszonyukat és azon előírásokat határozza meg, amelyekben megállapodtak.

Ezen felül a vérplazma-törzsadatoknak meg kell adniuk mindazon gyógyszerek felsorolását, amelyekre a vérplazma-törzsadatok érvényesek, akár olyan gyógyszerekről van szó, amelyek már rendelkeznek forgalomba hozatali engedéllyel, akár olyanokról, amelyek még a forgalomba hozatali engedély kérelmezésének folyamatánál tartanak, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 2. cikkében említett gyógyszereket is beleértve.

c) Értékelés és tanúsítás

- Még nem engedélyezett gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély kérelmezőjének az illetékes hatóság részére teljes dossziét kell benyújtania, amelyhez a vérplazma-törzsadatok gyűjteményét is mellékelni kell, ha az még nem létezik,
- a vérplazma-törzsadatokat az Ügynökség tudományos és műszaki értékelésnek veti alá. Pozitív elbírálás esetén a vérplazma-törzsadatok gyűjteménye megfelelőségi bizonyítványt kap a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről, amelyhez értékelési jelentést kell csatolni. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,
- a vérplazma-törzsadatokat évről évre frissíteni és újra tanúsítani kell,

- a vérplazma-törzsadatok gyűjteményében a későbbiek során történő módosításoknak követniük kell az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerértékelő Ügynökség létrehozásáról szóló, a 2309/93/EGK tanácsi rendelet<sup>(12)</sup> hatálya alá tartozó forgalomba hozatali engedélyben foglaltak módosításának vizsgálatáról szóló, 542/95/EK bizottsági rendeletben<sup>(13)</sup> előírt értékelési eljárást. E módosítások értékelésére vonatkozó feltételeket az 1085/2003/EK rendelet állapítja meg,
- az első, második, harmadik és negyedik francia bekezdés rendelkezéseit követő második lépésben az illetékes hatóságnak, amely a forgalomba hozatali engedélyt kiadja vagy kiadta, figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek)ről szóló vérplazma-törzsadatok tanúsítását, újratanúsítását vagy módosításait,
- e bekezdés második francia bekezdésében foglalt rendelkezésektől (értékelés és tanúsítás) eltérően, ott, ahol a vérplazma-törzsadatok csak olyan vérből/vérplazmából származó gyógyszerekre vonatkoznak, amely forgalmazási engedélye egyetlen tagállamra korlátozódik, a fent említett vérplazma-törzsadatok tudományos és műszaki értékelését az illető tagállam nemzeti illetékes hatóságának kell elvégeznie.

## 1.2. **Vakcinák**

Az emberi felhasználásra szánt vakcinák esetében és a 3. fejezet »Hatóanyag(ok)ról« szóló rendelkezéseitől eltérően az alábbi követelmények érvényesek, ha azok a vakcinaantigén-törzsadatok alkalmazásán alapulnak.

Az emberi influenzavírus elleni vakcina kivételével valamely vakcina forgalomba hozatali engedélye iránti kérelemhez mellékelt dossziénak az előírások szerint tartalmaznia kell a vakcinaantigén-törzsadatok minden olyan vakcinaantigénre, amely az illető vakcina hatóanyaga.

### a) Elvek

E melléklet alkalmazásában:

- a vakcinaantigén-törzsadatok gyűjteménye a vakcina forgalomba hozatali engedélye iránti kérelemhez mellékelt dosszié önálló része, amely tartalmaz minden releváns információt a gyógyszer részét képező aktív hatóanyagok biológiai, gyógyszerészeti és kémiai természetéről. Az önálló rész az ugyanazon kérelmező vagy forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott egy vagy több egy vegyértékű és/vagy kombinált vakcina esetében ugyanaz lehet,
- valamely vakcina tartalmazhat egy vagy több különböző vakcinaantigént. Egy vakcinában ugyanannyi hatóanyag van jelen, mint ahány vakcinaantigén,
- valamely kombinált vakcina legalább két különböző vakcinaantigént tartalmaz, melyek célja egy vagy több fertőző betegség megelőzése,
- valamely egy vegyértékű vakcina olyan, egyetlen vakcinaantigént tartalmazó vakcina, melynek célja egyetlen fertőző betegség megelőzése.

### b) Tartalom

A vakcinaantigén-törzsadatok gyűjteményének a következő adatokat kell tartalmaznia, amelyek e melléklet I. részében találhatóak és a minőségi adatokról szóló 3. fejezet vonatkozó részéből (hatóanyag) kerültek kiemelésre:

Hatóanyag

1. Általános adatok, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájának vagy monográfiáinak való megfelelést.
2. A hatóanyag gyártására vonatkozó adatok: ide tartozik a gyártási folyamat, a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó adatok, valamint a létesítmények és berendezések TSE-kre és a betegséggel járó ágensekre vonatkozó biztonságossági értékelésénél fogatosított különleges intézkedések.

3. A hatóanyag jellemzése
4. A hatóanyag minőségellenőrzése
5. Referenciaszabványok és -anyagok
6. A hatóanyag tartalma és annak záróeleme
7. A hatóanyag stabilitása

c) Értékelés és tanúsítás

- olyan új vakcinák esetében, amelyek új vakcinaantigént tartalmaznak, a kérelmezőnek az illetékes hatóság részére teljes forgalomba hozatali engedélyt kérelmező dossziét kell benyújtania, amely tartalmazza az új vakcina részét képező, minden egyes vakcinaantigénnek megfelelő vakcinaantigén-törzsadatokat, amennyiben az egyes vakcinaantigének még nem lettek törzkönyvezve. Minden egyes vakcinaantigén-törzsadat tudományos és műszaki értékelését az Ügynökségnek kell elvégeznie. Pozitív elbírálás esetén minden egyes vakcinaantigén-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,
- az első francia bekezdés rendelkezései vonatkoznak minden olyan vakcinára, amely vakcinaantigének új kombinációjából áll, tekintet nélkül arra, hogy e vakcinaantigének közül egyet vagy többet engedélyeztek-e már a Közösség területén,
- a valamely, a Közösségben engedélyezett vakcina vakcinaantigén-törzsadataiban bekövetkezett módosításokat az Ügynökség tudományos és műszaki értékelésnek veti alá az 1085/2003/EK bizottsági rendeletben megállapított eljárással összhangban. Pozitív elbírálás esetén a vakcinaantigén-törzsadatokra az Ügynökségnek kell kiadnia a megfelelőségi bizonyítványt a közösségi jogszabályoknak való megfeleléséről. A kiadott bizonyítvány a Közösség teljes területén érvényes,
- az e bekezdés első, második és harmadik francia bekezdésében foglalt rendelkezésektől (értékelés és tanúsítás) eltérően, ha a vakcinaantigén-törzsadatok csak egy olyan vakcinára vonatkoznak, amely forgalmazási engedély iránti kérelmét nem közösségi eljárás keretében adták vagy adják ki, és amennyiben az engedélyezett vakcina közösségi eljárásban nem értékelt vakcinaantigéneket tartalmaz, akkor a fent említett vakcinaantigén-törzsadatok tudományos és műszaki értékelését annak az illetékes nemzeti hatóságnak kell elvégeznie, amely a forgalomba hozatali engedélyt kiadta,
- az első, második, harmadik és negyedik francia bekezdés rendelkezéseit követő második lépésben az illetékes hatóságnak, amely a forgalomba hozatali engedélyt kiadja vagy kiadta, figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek)ről szóló vakcinaantigén-törzsadatok tanúsítását, újratanúsítását vagy módosításait.

## 2. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ÉS PREKURZOROK

### 2.1. Radioaktív gyógyszerek

E fejezet alkalmazásában a 6. cikk (2) bekezdésén és a 9. cikkben alapuló kérelmeknél teljes dossziét kell benyújtani, amely tartalmazza az alábbi konkrét részleteket:

#### 3. fejezet

- a) radioaktív készletnél, amelyet a gyártó általi leszállítás után izotóppal kell jelölni, az összetételnek az a része tekintendő a hatóanyagnak, amelyet arra szántak, hogy hordozza vagy megkösse a radioizotópot. A radioaktív készletek gyártási módszere leírásának tartalmaznia kell a készlet gyártásának részleteit, valamint a radioaktív gyógyszer ajánlott, végső feldolgozásának részleteit. A radioizotóp szükséges előírásait, ahol ez releváns, az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiájával vagy különleges monográfiáival összhangban kell ismertetni. Ezen felül ismertetni kell mindazon vegyületeket, amelyek a radioizotópos jelölésnél lényegesek. Ismertetni kell a radioizotóppal jelzett vegyület szerkezetét is.

Radioizotópok esetében ki kell térni az érintett nukleáris reakciókra.

Valamely izotópgenerátorban mind az anyaizotóp, mind a leányizotóp hatóanyagának tekintendő.

- b) Meg kell adni a radioizotóp természetére, az izotóp identitására, a valószínűsíthető szennyeződésekre, a hordozóanyagra, a felhasználásra és a konkrét aktivitásra vonatkozó részleteket.
- c) A kiindulási anyagok tartalmazzák a besugárzási célanyagokat.
- d) Meg kell adni a kémiai/radiokémiai tisztasággal kapcsolatos megfontolásokat és ezek kapcsolatát a biológiai megoszlással.
- e) Ismertetni kell a radioizotópos tisztaságot, a radiokémiai tisztaságot és a konkrét aktivitást.
- f) Izotópgenerátorok esetében az anya- és leányizotópok vizsgálatával kapcsolatos részletek is szükségesek. Az izotópgenerátor eluátumoknál meg kell adni az anyaizotópokra, valamint az izotópgenerátor rendszer egyéb összetevőire vonatkozó vizsgálatokat.
- g) Azt a követelményt, amely szerint a hatóanyagtartalmat az aktív elemek tömege alapján kell kifejezni, csak a radioaktív készletekre kell alkalmazni. A radionuklidok esetében a radioaktivitást egy adott időpontra vonatkozóan becquerelben fejezik ki, szükség esetén pedig egy bizonyos időre vonatkozóan, ahol megadják az időzónát is. A sugárzás fajtáját is fel kell tüntetni.
- h) A készletek esetében a végtermék leírása tartalmazza a termékek izotópos jelölése után a teljesítményvizsgáló tesztekkel. Az izotóppal jelzett vegyület esetében megfelelő ellenőrzésekre van szükség. Az izotóppal jelölés szempontjából lényeges anyagokat azonosítani, és mintájukat ellenőrizni kell.
- i) Izotópgenerátorok, radioaktív készletek és izotóppal jelzett termékek esetében a stabilitásról és az eltarthatóságról is kell információt szolgáltatni. A többdózisú fiolákban lévő radioaktív gyógyszerek felhasználás során tapasztalt stabilitását dokumentálni kell.

#### 4. fejezet

Ismert, hogy a toxicitás a besugárzás dóziséval hozható kapcsolatba. Diagnosztikai felhasználás során ez a radioaktív gyógyszerek használatának következménye; terápiás kezelés során ez kívánt hatás. A radioaktív gyógyszerek biztonságossági és hatékonysági értékelésének tehát foglalkoznia kell a gyógyszerekre és a radioaktív sugárzás dózisének mérésére vonatkozó követelményekkel. Dokumentálni kell a szervek/testszövetek besugárzását. A felszívódott sugárdózisokra vonatkozó becsléseket meghatározott, nemzetközileg elismert rendszer szerint kell kiszámítani az adott beadási út vonatkozásában.

#### 5. fejezet

Meg kell adni a klinikai kísérletek eredményeit, máskülönben pedig igazolni kell azokat a klinikai áttekintésekben.

### 2.2. Radioizotóp-prekurzorok izotópos jelölés céljára

Konkrét esetben egy olyan radioizotóp-prekurzornál, amelyet kizárólag egy másik anyag izotópos megjelölésére használnak, az elsődleges cél felvilágosítást adni az izotópos megjelölés csekély hatékonyságából vagy az izotóppal jelzett keverék *in vivo* leválásából adódó esetleges következményekről, azaz a betegnél a szabad radioizotóp által kifejtett hatásokról. Ezenfelül tájékoztatni kell a releváns foglalkozási ártalmakról, azaz a kórházi személyzetet és a környezetet érő sugárzásról.

Különösen az alábbi információkat kell megadni:

#### 3. fejezet

Megfelelő esetben a fentiek a)–i) pont szerint meghatározott radioizotóp-prekurzorok törzskönyvezésére a 3. fejezet rendelkezései alkalmazandóak.



#### 4. fejezet

Az egyszeri és ismételt dózisok toxicitására vonatkozó vizsgálati eredményeket a 87/18/EGK és a 88/320/EGK tanácsi irányelvben megállapított helyes laboratóriumi gyakorlatra vonatkozó rendelkezésekkel összhangban végzett vizsgálatok alapján kell megadni, ha nem indokolt másképpen.

A radioizotópon végzett mutagén vizsgálatok ebben a konkrét esetben nem minősíthetők hasznosnak.

Be kell mutatni a megfelelő »hideg« izotóp kémiai toxicitásával és diszpozíciójával kapcsolatos információt.

#### 5. fejezet

A radioizotóp-prekursor felhasználásával végzett klinikai vizsgálatokból nyert klinikai információ önmagában még nem minősíthető relevánsnak egy olyan radioizotóp-prekursor konkrét esetében, amelyet kizárólag egy másik anyag izotópos megjelölésére szándékoznak felhasználni.

Mindazonáltal a releváns vivőmolekulához kötött radioizotóp-prekursor klinikai hasznosságát bizonyító információt be kell mutatni.

### 3. HOMEOPÁTIÁS GYÓGYSZEREK

E szakasz a 3. és 4. fejezetnek az 1. cikk (5) bekezdésében meghatározott homeopátiás gyógyszerekre történő alkalmazására vonatkozó konkrét rendelkezéseket ismerteti.

#### 3. fejezet

A 3. fejezet rendelkezéseit kell alkalmazni a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített törzskönyvezési eljárása keretében a 15. cikkel összhangban benyújtott dokumentumokra, valamint a 16. cikk (1) bekezdésében említett egyéb homeopátiás gyógyszerek engedélyeztetési dokumentumaira, az alábbi módosításokkal.

##### a) Terminológia

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziében ismertetett homeopátiás őstinktúrák tudományos nevének összhangban kell lennie az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában az egyik tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megadott tudományos névvel. Megfelelő esetben az egyes tagállamokban használt hagyományos neve(ke)t is meg kell adni.

##### b) A kiindulási anyagok ellenőrzése

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt, a kiindulási anyagokra, tehát – a nyersanyagokat, közbenső anyagokat és a végleges gyógyszerekbe beépítendő végső hígításokat is beleértve – az összes felhasznált anyagra vonatkozó adatokat és dokumentumokat további, az őstinktúrára vonatkozó adatokkal kell kiegészíteni.

Az általános minőségi követelmények alkalmazandók minden kiindulási anyagra és nyersanyagra, valamint a gyártási folyamat közbenső lépéseire, egészen a végtermékbe beépítendő végső hígításokig. Lehetőség szerint mintaellenőrzést is kell végezni toxikus összetevők jelenléte esetén és akkor, ha a minőséget a nagyarányú hígítás következtében nem lehetséges a végtermékbe beépítendő végső hígításokon ellenőrizni. Teljes körűen le kell írni a gyártási folyamat minden lépését, a kiindulási anyagoktól egészen a végtermékbe beépítendő végső hígításokig.

Hígítások esetén e hígítási lépéseket az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájában, vagy ennek hiányában valamely tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megállapított homeopátiás gyártási módszerekkel összhangban kell végezni.

##### c) Ellenőrző vizsgálatok a végleges gyógyszeren

A végleges homeopátiás gyógyszerekre az általános minőségi követelmények alkalmazandóak, a kérelmezőnek bármilyen kivételezéssel kapcsolatos igényt megfelelően indokolnia kell.

Minden toxikológiai releváns összetevő azonosítását és mintaelemzését el kell végezni. Amennyiben indokolható, hogy az azonosítást és/vagy mintaelemzést miért nem lehetséges minden toxikológiai releváns összetevőnél elvégezni, pl. a végtermékben található hígításuk miatt, akkor a minőséget a gyártási és hígítási folyamat teljes körű hitelesítésével kell bizonyítani.



## d) Stabilitási vizsgálatok

A kész gyógyszer stabilitását bizonyítani kell. A homeopátiás őstinktúrák vizsgálatával nyert eltarthatósági adatok általában átvihetők a belőlük nyert hígításokra/titúrációra is. Amennyiben a hatóanyag azonosítása vagy mintaelemzése nem lehetséges, figyelembe vehetők a gyógyszerforma stabilitási adatai is.

## 4. fejezet

A 4. fejezet rendelkezései alkalmazandók a 14. cikk (1) bekezdésében említett homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített törzkönyvezési eljárásánál, az alábbi előírások mellett.

Minden hiányzó információt indokolni kell, azaz meg kell indokolni, hogy miért támasztható alá a biztonságosság elfogadható mértéke annak ellenére, hogy néhány vizsgálat hiányzik.

## 4. NÖVÉNYI EREDETŰ GYÓGYSZEREK

A növényi eredetű gyógyszerek engedélyeztetési kérelméhez teljes körű dossziét kell benyújtani, amely tartalmazza a következő különleges részleteket is.

## 3. fejezet

A növényi eredetű gyógyszerek engedélyeztetésénél a 3. fejezet rendelkezéseit kell alkalmazni, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának vagy monográfiáinak való megfelelést is. Figyelembe kell venni a tudományos ismeretek állását a kérelem benyújtásának idején.

A növényi eredetű gyógyszereknél az alábbi különleges szempontokat kell figyelembe venni:

## (1) Növényi anyagok és növényi készítmények

E melléklet alkalmazásában a »növényi anyagok és növényi készítmények« kifejezést az Európai Gyógyszerkönyvben meghatározott »növényi drogok és növényi drogz készítmények« kifejezéssel egyenértékűnek kell tekinteni.

A növényi anyag nomenklatúrája tekintetében meg kell adni a növény kétagú tudományos nevét (nemzetiség, faj, fajta és szerző) és (megfelelő esetben) kemotípusát, a növény részeit, a növényi anyag meghatározását, egyéb elnevezéseit (a más gyógyszerkönyvekben említett szinonimákat), valamint laboratóriumi kódját.

A növényi készítmények nomenklatúrája tekintetében meg kell adni a növény kétagú tudományos nevét (nemzetiség, faj, fajta és szerző) és (megfelelő esetben) kemotípusát, a növény részeit, a növényi anyag meghatározását, a növényi anyag arányát a növényi készítményhez, a kivonásnál felhasznált oldószer(ek)et, egyéb elnevezéseit (a más gyógyszerkönyvekben említett szinonimákat), valamint laboratóriumi kódját.

A növényi anyagok és növényi készítmények szerkezetéről szóló szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni a fizikai formát, az összetevők leírását ismert terápiás aktivitásukkal vagy markerükkel (összegképlet, relatív molekulatömeg, szerkezeti képlet, beleértve a relatív és abszolút sztereo-kémiát, molekulaképletet és a relatív molekulatömeget), valamint az egyéb összetevőket.

A növényi anyag gyártójára vonatkozó szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni minden egyes beszállító nevét, címét és felelősségét, beleértve az alvállalkozókat is, és minden egyes javasolt helyszínt vagy létesítményt, amely a növényi anyag előállításában/gyűjtésében és vizsgálatában érintett.

A növényi készítmény gyártójára vonatkozó szakasz dokumentálásához megfelelő esetben meg kell adni minden egyes gyártó nevét, címét és felelősségét, beleértve az alvállalkozókat is, és minden egyes javasolt gyártási helyszínt vagy létesítményt, amely a növényi készítmény előállításában és vizsgálatában érintett.

A növényi készítmények gyártási folyamata és folyamatellenőrzései leírásának tekintetében információt kell szolgáltatni a növény előállításának és a növény gyűjtésének megfelelő ismertetéséhez, beleértve a gyógynövény földrajzi eredetét, valamint termelésének, aratásának, szárításának és tárolásának feltételeit.

A növényi készítmények gyártási folyamata és folyamatellenőrzési leírásának tekintetében információt kell szolgáltatni a növényi készítmény gyártási folyamatának megfelelő ismertetéséhez, beleértve a feldolgozás, oldószerek és reagensek, tisztító fázisok és standardizálás leírását.

A gyártási folyamat fejlesztése tekintetében, ahol ez megfelelő, rövid összefoglalót kell adni, amely leírja a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) fejlesztését, figyelembe véve a javasolt beadási utat és felhasználást. A szakirodalmi adatok alátámasztására használt növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek), valamint a kérelmezett növényi eredetű gyógyszerek hatóanyagaként megtalálható növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) fitokémiai összetételét összehasonlító eredményekre is ki kell térni, ahol ez megfelelő.

A növényi anyag szerkezetének és egyéb jellemzőinek ismertetése tekintetében információt kell szolgáltatni a botanikai, makroszkopikus, mikroszkopikus és a fitokémiai jellemzőkről, és ha szükséges, a biológiai aktivitásról is.

A növényi készítmény szerkezetének és egyéb jellemzőinek ismertetése tekintetében információt kell szolgáltatni a fitokémiai és a fizikai-kémiai jellemzőkről, és ha szükséges, a biológiai aktivitásról is.

Meg kell adni a növényi anyag(ok)ra és növényi készítmény(ek)re vonatkozó előírásokat.

Meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál alkalmazott analitikai eljárásokat.

Az analitikai eljárások validálása tekintetében információt kell szolgáltatni az analitikai adatokról, beleértve a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál alkalmazott analitikai eljárások kísérleti adatait is.

A gyártási tételek elemzése tekintetében megfelelő esetben meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) gyártási tételeit és a gyártási tételek elemzésének eredményeit, a gyógyszerkönyvi anyagokét is beleértve.

Meg kell indokolni a növényi anyag(ok)ra és növényi készítmény(ek)re vonatkozó előírásokat.

Meg kell adni a növényi anyag(ok) és növényi készítmény(ek) vizsgálatánál használt referenciaszabványokra vagy referenciaanyagokra vonatkozó adatokat is.

Ha a növényi anyag vagy növényi készítmény valamely monográfia tárgyát képezi, a kérelmező az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság által kiadott alkalmassági bizonyítványért folyamodhat.

## (2) Növényi eredetű gyógyszerek

Az összetétel kifejlesztése tekintetében rövid összefoglalót kell adni a növényi eredetű gyógyszerek kifejlesztéséről, figyelembe véve a javasolt beadási utat és felhasználást. Megfelelő esetben a szakirodalmi adatok alátámasztására használt termékek és a kérelmezett növényi eredetű gyógyszerek fitokémiai összetételét összehasonlító eredményekre is ki kell térni.

## 5. RITKA BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREI

- A 141/2000/EK rendelet értelmében valamely ritka betegség gyógyszere esetében a II.–6. részében foglalt általános rendelkezések (kivételes körülmények) alkalmazhatóak. A nem klinikai és klinikai összefoglalókban a kérelmezőnek indokolnia kell azon okokat, amiért a teljes információ ismertetése nem lehetséges, és indoklást kell adnia a szóban forgó ritka betegség gyógyszerének haszon/kockázati mérlegéről,
- amikor valamely ritka betegség gyógyszere forgalomba hozatali engedélyét kérelmező e melléklet II.–1. része 10. cikke (1) bekezdése a) pontja ii. alpontjának rendelkezéseire hivatkozik (jól megalapozott gyógyászati alkalmazás), akkor a szóban forgó anyag rendszeres és dokumentált felhasználása – az eddigiektől eltérve – utalhat az anyagnak az ezen irányelv 5. cikke rendelkezéseivel összhangban történő felhasználására.

## IV. RÉSZ

## ÚJ TERÁPIÁK GYÓGYSZEREI

Az új terápiák gyógyszerei különféle, génátvitellel előállított biológiai molekulák és/vagy biológiailag terápiás céllal módosított sejtek hatóanyagokként vagy hatóanyagok részeként való felhasználására összpontosító gyártási folyamatokon alapulnak.

Az ilyen gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dossziának eleget kell tennie az e mellékelt I. részében ismertetett formai követelményeknek.

Az 1–5. fejezetet kell alkalmazni. A géntechnológiával módosított szervezetek szándékos kibocsátásánál figyelmet kell szentelni a géntechnológiával módosított szervezetek visszamaradásának a befogadóban, valamint a géntechnológiával módosított szervezetek esetleges replikációjának és/vagy módosulásának a környezetbe való kibocsátását követően. A környezeti kockázatra vonatkozó információknak a melléklet 1. fejezetében kell megjelennie.

## 1. GÉNTERÁPIÁS GYÓGYSZEREK (HUMÁN ÉS XENOGÉN)

E melléklet értelmében génterápiás gyógyszer alatt olyan termék értendő, amelyet profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás gén (azaz a nukleinsav egy darabjának) emberi/állati sejtekbe való *in vivo* vagy *ex vivo* módon történő átvitelére és azt követő *in vivo* kifejeződésére irányuló gyártási folyamatok során állítottak elő. A génátvitel a vektorként ismeretes (vírus vagy nem vírus eredetű) vivőrendszerben foglalt kifejeződésrendszert is tartalmazza. A vektort tartalmazhatja emberi vagy állati sejt is.

## 1.1. Génterápiás gyógyszerek sokfélesége

## a) Allogén vagy xenogén sejteken alapuló génterápiás gyógyszerek

A vektort a gazdasejtekbe való átvitel előtt felhasználásra kész állapotba hozzák és tárolják.

A sejteket előzőleg kinyerték, esetleg fel is dolgozták korlátozott életképességű sejtbankként (összegek beszerzéséből létrehozott bankgyűjtemény vagy bank).

A vektor által genetikailag módosított sejtek képezik a hatóanyagot.

További lépéseket is lehet tenni a végtermék előállítása céljából. Lényegét tekintve az ilyen gyógyszereket arra szánják, hogy azokat bizonyos számú betegnek adják be.

## b) Autológ emberi sejteket felhasználó génterápiás gyógyszerek

A hatóanyag a felhasználásra kész és az autológ sejtekbe való átvitelig tárolt vektoradagból áll.

További lépések is végezhetők a végtermék előállítása céljából.

E termékeket egy adott beteg egyedi sejtjeiből állítják elő. Ezt követően a sejteket a megfelelő, előre elkészített gént tartalmazó, felhasználásra kész vektor segítségével genetikailag módosítják, és ez képviseli a hatóanyagot. A készítményt visszafecskendezik a betegbe, vagyis a készítményt alapértelmezés szerint egyetlen betegnek szánják. A sejteknek a betegből való begyűjtésétől egészen a betegbe való visszafecskendezéséig tartó előállítási folyamat egyetlen beavatkozásnak tekintendő.

## c) Felhasználásra kész vektorok beadása beépített (profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás) genetikai anyaggal

A hatóanyag a felhasználásra kész vektor.

További lépések is végezhetők a végtermék előállítása céljából. Az ilyen típusú gyógyszert több betegnek való beadásra szánják.

A genetikai anyag átvitele történhet a felhasználásra kész vektor közvetlen befecskendezésével a befogadóba.

### 1.2. A 3. fejezettel kapcsolatos konkrét követelmények

A génterápiás gyógyszerek tartalmaznak:

- csupasz nukleinsavat,
- összetett nukleinsavat vagy nem vírusvektort,
- vírusvektort,
- géntechnológiával módosított sejteket.

Ami a többi gyógyszert illeti, az előállítási folyamat három fő eleme azonosítható, azaz:

- kiindulási anyagok: azok az anyagok, amelyekből a hatóanyagot előállítják, mint például az érintett gének, expressziós plazmidok, sejtbankok és vírustörzsek vagy nem virális vektor;
- hatóanyag: rekombináns vektor, vírus, csupasz vagy összetett plazmidok, vírustermelő sejtek, *in vitro* genetikailag módosított sejtek;
- kész gyógyszer: a szándékolt gyógyászati felhasználásra szolgáló végső tartályban összeállított hatóanyag. A génterápiás gyógyszer fajtájától függően a beadás útja és feltételei szükségessé tehetik a beteg sejteinek *ex vivo* kezelését (lásd 1.1.b).

Külön figyelmet kell szentelni az alábbiaknak:

- a) Információt kell szolgáltatni a génterápiás gyógyszer releváns jellemzőiről, a célzott sejtpopulációbeli expresszióját is beleértve. Meg kell adni a kódoló génszekvencia forrására, felépítésére, jellemzésére és igazolására vonatkozó információt, beleértve integritást és stabilitást is. A terápiás génen kívül a többi gén teljes szekvenciáját, szabályozó elemeit és a vektor gerincét is meg kell adni.
- b) Információt kell szolgáltatni a gén átvitelénél és leadásánál felhasznált vektor jellemzőiről is. Ez tartalmazza fizikai-kémiai jellemzőket és/vagy biológiai/immunológiai jellemzőket is.

Azon gyógyszereknél, amelyek a génátvitel megkönnyítésére mikroorganizmusokat, például baktériumokat vagy vírusokat használnak fel (biológiai génátvitel), meg kell adni a szülői törzs adott szövetekre és sejttípusokra vonatkozó kórfejlődésével és tropizmusával, valamint a kölcsönhatás sejtciklus-függőségével kapcsolatos adatokat.

Azon gyógyszereknél, amelyek a génátvitel megkönnyítésére nem biológiai eszközöket használnak, az egyes összetevők egyéni és kombinált fizikai-kémiai jellemzőit kell megadni.

- c) A sejtbanki tevékenységre vagy kiindulási tenyésztési rendszerre és jellemzésére vonatkozó elveket kell a megfelelő módon alkalmazni a génátvitelű gyógyszerekre is.
- d) Meg kell adni a rekombináns vektor gazdasejteinek forrását.

Dokumentálni kell az emberi forrás jellemzőit, mint például életkorát, nemét, a mikrobiológiai és a vírusvizsgálat eredményeit, kizárási kritériumait és származási országát.

Az állati eredetű sejteknél részletes információt kell szolgáltatni az alábbiakról:

- állatok származása,
- állattartási és gondozási körülmények,
- transzgenikus állatok (létrehozásuk módszere, a transzgenikus sejtek jellemzése, a beillesztett gén természete),
- forrásként/donorként felhasznált állatok fertőződésének megelőzésére és figyelemmel kísérésére szolgáló intézkedések,
- fertőző ágensek kimutatását célzó vizsgálat,
- létesítmények,
- kiindulási anyagok és nyersanyagok ellenőrzése.

Dokumentálni kell a sejtyűjtés módszertanának leírását, beleértve a helyszínt, a szövet típusát, a működési folyamatot, szállítást, tárolást és visszakövethetőséget, valamint a gyűjtési folyamat során végzett ellenőrzéseket is.

- e) A virológiai biztonságosság, valamint a termékek visszakövethetősége a donortól a végtermékig a benyújtandó dokumentáció lényegi részét képezi. Például ki kell zárni egy szaporodóképes vírus jelenlétét a nem szaporodóképes vírusos vektorok törzsében.

## 2. SZOMATIKUS SEJTTERÁPIÁS GYÓGYSZEREK (HUMÁN ÉS XENOGÉN)

E melléklet alkalmazásában szomatikus sejterápiás gyógyszerek alatt autológ (magából a betegből származó), allogén (egy másik emberből származó) vagy xenogén (állatokból származó), élő szomatikus sejtek emberekben való felhasználása értendő, mely készítmények biológiai jellemzőit jelentős mértékben módosították terápiás, diagnosztikus vagy preventív hatás elérése céljából, metabolikus, gyógyszereseti és immunológiai eszközökkel történő manipuláció útján. A manipulációba beletartozik az autológ sejtpopulációk *ex vivo* (pl. adoptív immunterápiával történő) kiterjesztése vagy aktiválása, allogén és xenogén sejtek felhasználása *ex vivo* vagy *in vivo* orvostechikai eszközökkel társítva (pl. biológiailag lebomló vagy nem lebomló mikrokapszulák, inert mátrixállványok).

*A sejterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények a 3. fejezet szempontjából*

A szomatikus sejterápiás gyógyszerek körébe az alábbiak tartoznak:

- immunológiai, metabolikus vagy egyéb működési tulajdonságaik módosítása céljából minőségi vagy mennyiségi tekintetben manipulált sejtek,
- leválogatott, kiválogatott és manipulált sejtek, amelyeket ezt követően a végtermék előállítására céljából gyártási folyamatnak vetnek alá,
- manipulált és sejtidegen összetevőkkel (pl. biológiai vagy élettelen mátrixokkal vagy orvostechikai eszközökkel) ötvözött sejtek, amelyek a végtermékben szándékozott fő hatást kiváltják,
- különleges tenyésztési feltételek mellett *in vitro* kifejezett autológ sejtiszarmazékok,
- előzőleg nem kifejezett homológ vagy nem homológ működési tulajdonságaik kifejezésre juttatása érdekében génmanipulált vagy egyéb módon manipulált sejtek.

A sejteknek a betegből való begyűjtésétől (autológ helyzet) egészen a betegbe való visszafecskendezéséig tartó előállítási folyamat egyetlen beavatkozásnak tekintendő.

Ami a többi gyógyszert illeti, az előállítási folyamat három fő eleme azonosítható, azaz:

- kiindulási anyagok: azok az anyagok, amelyekből a hatóanyagot előállítják, azaz szervek, szövetek, testváladékok vagy sejtek,
- hatóanyag: manipulált sejtek, sejtízátumok, szaporodó sejtek és inert mátrixokkal vagy orvostechikai eszközökkel együtt felhasznált sejtek,
- kész gyógyszerek: a szándékolt gyógyászati felhasználásra szolgáló végső tartályban közvetlenül összeállított hatóanyag.

### a) Általános információ a hatóanyag(ok)ról

A sejterápiás gyógyszerek hatóanyaga olyan sejtekből áll, amelyek *in vitro* feldolgozásuk következtében eredeti élettani és biológiai tulajdonságaiktól eltérő profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás tulajdonságokat mutatnak.

E szakasz az érintett sejtek és tenyészetek típusát ismerteti. Dokumentálni kell azon szöveteket, szerveket vagy biológiai folyadékokat, amelyekből a sejtek származnak, valamint az adományozott szövet, szerv vagy biológiai folyadék autológ, allogén vagy xenogén természetét és földrajzi származási helyét. Részletezni kell a sejtek gyűjtését, mintavételét és a további feldolgozásukat megelőző tárolást. Allogén sejteknél külön figyelmet kell szentelni a folyamat legelső lépésének, amely a donorok kiválasztására irányul. Meg kell adni a hatóanyagként felhasznált sejteken végzett manipuláció típusát, valamint az érintett sejtek élettani funkcióját.

b) A hatóanyag(ok) kiindulási anyagaira vonatkozó információ

1. Humán szomatikus sejtek

A humán szomatikus sejterápiás gyógyszerek életképes sejtek meghatározott számából (készletéből) készülnek, amelyek vagy emberi lényből kinyert szervek vagy szövetek szintjén, vagy egy jól körülhatárolt sejtbankrendszer (ahol a sejt készlet folyamatos sejtsorokra támaszkodik) szintjén kezdődő előállítási folyamatból származnak. E fejezet alkalmazásában hatóanyag alatt az emberi sejtek kiindulási tenyésztete értendő, végtermék alatt pedig az emberi sejteknek a szándékolt gyógyászati felhasználás céljára összeállított tenyésztete.

Teljes körűen dokumentálni kell a kiindulási anyagokat és a gyártási folyamat összes lépését, beleértve a virológiai biztonságossági szempontokat is.

(1) Szervek, szövetek, testváladékok és emberi eredetű sejtek

Dokumentálni kell az emberi forrás jellemzőit, mint például életkorát, nemét, mikrobiológiai státusát, kizárási kritériumait és származási országát.

Dokumentálni kell a mintavétel leírását, beleértve a helyszínt, szövettípust, működési folyamatot, keverékkészítést, szállítást, tárolást és visszakövethetőséget, valamint a mintavételen végzett ellenőrzéseket.

(2) Sejtbankrendszerek

Az I. részben ismertetett megfelelő követelményeket kell alkalmazni a sejtbankrendszerek előkészítésére és minőségellenőrzésére is. Lényegében az allogén vagy xenogén sejtek esetében is ez a követendő eljárás.

(3) Segédanyagok vagy orvostechnikai segédeszközök

Információt kell szolgáltatni minden felhasznált nyersanyagról (pl. citokinekről, növekedési tényezőkről, táptalajokról), vagy lehetséges segédanyagokról és orvostechnikai eszközökről, pl. sejtleválogató berendezések, biológiailag kompatibilis polimerek, mátrix, rostok, gyöngyök biológiai kompatibilitás, funkcionalitás szempontjából, valamint a fertőző ágensek kockázata szempontjából.

2. Állati szomatikus sejtek (xenogén)

Részletes információt kell szolgáltatni az alábbiakról:

- állatok származása,
- állattartási és gondozási körülmények,
- géntechnológiával módosított állatok létrehozásuk módszere, a transzgenikus sejtek jellemzése, a beadott vagy kimetszett (knock out) gén természete,
- forrásként/donorként felhasznált állatok fertőződésének megelőzésére és figyelemmel kísérésére szolgáló intézkedések,
- fertőző ágensek kimutatását célzó vizsgálatok, beleértve a vertikálisan terjedő mikroorganizmusokat (endogén retrovírusokat is),
- létesítmények,
- sejtbankrendszerek,
- kiindulási és nyersanyagok ellenőrzése.

a) Információ a hatóanyag(ok) és a végtermék gyártási folyamatáról

Dokumentálni kell a gyártási folyamat különböző lépéseit, mint például a szerv/szövet leválasztása, az érdeklődésre számot tartó sejtpopuláció kiválasztása, *in vitro* sejt kultúra, sejtranszformáció fizikai-kémiai ágensek vagy géntátvitel útján.

b) A hatóanyag(ok) jellemzése

Meg kell adni minden releváns információt az érdeklődésre számot tartó sejtpopulációról az identitásának jellemzése tekintetében (melyik fajtól ered, citogenetikai kötése, morfológiai elemzése), tisztaság (a járulékos ágensek és sejten belüli fertőző ágensek), hatásosság (meghatározott biológiai aktivitás), alkalmasság (kariológiai és tumorgenézisre vonatkozó vizsgálatok) szempontjából a szándékozott gyógyászati felhasználásra.

c) A végtermék gyógyszerészeti fejlesztése

A felhasznált konkrét beadási módon kívül (intravénás infúzió, helyszíni injekció, transzplantációs műtét) információt kell szolgáltatni az orvostechikai eszközök lehetséges alkalmazásáról is (biológiaiailag kompatibilis polimerek, mátrix, rostok, gyöngyök) biológiai kompatibilitásuk és tartósságuk szempontjából.

d) Visszakövethetőség

Részletes folyamatábrát kell megadni, amely biztosítja a termék visszakövethetőségét a donortól a kész gyógyszerig.

3. A 4. ÉS 5. FEJEZET TEKINTETÉBEN A GÉNTERÁPIÁS ÉS SZOMATIKUS SEJTTERÁPIÁS GYÓGYSZEREKRE VONATKOZÓ KONKRÉT SZABÁLYOK

3.1. **4. fejezet**

Figyelembe kell venni, hogy a génterápiás és szomatikus sejterápiás gyógyszerek esetében a gyógyszerek nem klinikai vizsgálatáról szóló 4. fejezetben foglalt hagyományos követelmények nem lehetnek mindig megfelelőek a szóban forgó gyógyszerek egyedülálló és eltérő szerkezeti és biológiai tulajdonságai miatt, beleértve a nagymértékű fajspecifikusságot, alanspecifikusságot, immunológiai akadályokat és a pleiotróp válaszok különbözőségét.

A nem klinikai fejlesztést és a megfelelő fajok és modellek kiválasztását alátámasztó logikai alapot a 2. fejezet taglalja.

Szükség lehet új állati modellek azonosítására vagy kialakítására annak érdekében, hogy segítségére legyenek a funkcionális végpontokra és toxicitásra vonatkozó konkrét megállapodások extrapolálásának a gyógyszerek emberekre kifejett *in vivo* aktivitása tekintetében. Meg kell adni ezen állati betegségmodellek felhasználásának tudományos igazolását a biztonságosság alátámasztására, valamint a koncepció hatékonyságának bizonyítékát.

3.2. **5. fejezet**

Az új terápiák gyógyszereinek hatékonyságát az 5. fejezetben leírtak szerint kell kimutatni. Bizonyos termékek és bizonyos gyógyjavallatok esetében előfordulhat, hogy nem lehetséges a hagyományos klinikai kísérletek elvégzése. A meglévő iránymutatásoktól való mindennemű eltérést indokolni kell a 2. fejezetben.

Az új terápiák gyógyszereinek klinikai fejlesztése néhány különlegességet mutat a hatóanyagok összetett és instabil volta miatt. Ezért további megfontolások szükségesek, a sejtek életképessége, szaporodása, migrációja és differenciálódása kapcsán (szomatikus sejterápia), részint azon specifikus klinikai körülmények miatt, amelyek közepette e készítményeket használják, részint a génexpresszió különleges hatásmódja miatt (szomatikus génterápia).

Az új terápiák gyógyszereinek forgalmazási engedély iránti kérelmében foglalkozni kell azon különleges kockázatokkal, amelyek az ilyen jellegű gyógyszerekhez társulnak a fertőző ágensekkel való esetleges kontamináció miatt. Külön hangsúlyt kell fektetni egyrészt a fejlesztés korai stádiumaira, sejterápiás gyógyszerek esetében beleértve a donorok kiválasztását is, másrészt a terápiás beavatkozás egészére, beleértve a termék megfelelő kezelését és beadását.

A kérelem 5. fejezetének továbbá tartalmaznia kell, amennyiben ez releváns, a befogadó szervezetében az élő sejtek funkcióinak és fejlődésének felügyeletére és ellenőrzésére, a fertőző ágensek átvitelének megakadályozására és az esetleges közegészségügyi kockázatok minimalizálására szolgáló intézkedések adatait is.



### 3.2.1. Humánfarmakológiai és hatékonysági vizsgálatok

A humánfarmakológiai vizsgálatoknak a várt hatás módjáról, az indokolt végpontok alapján várt hatékonyságról, biológiai megoszlásról, megfelelő dóziszról, ütemezésről, beadási módszerekről vagy a hatékonysági vizsgálatoknál kívánatos felhasználási módozatokról kell felvilágosítással szolgálniuk.

Előfordulhat, hogy a hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok bizonyos új terápiák gyógyszerei esetében nem bizonyulnak relevánsnak. Időnként az egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok nem kivitelezhetőek, s nehezen határozható meg a dózis és a kinetika beállítása a klinikai kísérleteknél. Mindazonáltal szükség van a termék megoszlásának és *in vivo* viselkedésének tanulmányozására, beleértve a sejtek szaporodását és hosszú távú működését, valamint a géntermék hosszát, megoszlását és a kívánt génextpresszió tartamát is. Megfelelő vizsgálatokat kell alkalmazni – és szükség esetén kifejleszteni – a sejtermék vagy az emberi testben a kívánt gént kifejezésre juttató sejt nyomon követésére, valamint a beadott vagy transzfektált sejtek funkcióinak figyelésére.

Valamely új terápiák gyógyszerének hatékonyságának és biztonságosságának megítélése tartalmazza a terápiás eljárás egészének körültekintő leírását és értékelését, beleértve a beadás különleges módozatait (mint például sejtek *in vivo* transzfecciója, *in vitro* manipuláció, vagy beavatkozási technikák alkalmazása), és az esetleges társuló rendszerek vizsgálatát (beleértve az immunuszpresszív, vírusellenes és citotoxikus kezeléseket is).

A teljes eljárást vizsgálni kell klinikai kísérletekben és ismertetni a terméktájékoztatóban.

### 3.2.2. Biztonságosság

A gyógyszerekre vagy a kifejezett fehérjékre adandó immunválaszból, az immunvisszautasításból, immunuszpresszióból és az immunizációs eszközök elromlásából adódó biztonságossági kérdéseket figyelembe kell venni.

Bizonyos új génterápiás vagy szomatikus sejterápiás gyógyszerek (pl. xenogén sejterápiás és bizonyos génátvitteles termékek) tartalmazhatnak szaporodóképes részecskéket és/vagy fertőző ágenseket. Szükség lehet a beteg megfigyelésére, hogy kialakul-e nála esetleges fertőződés és/vagy patológiai fejlemény az engedélyezés előtti és/vagy utáni fázisokban; ezt a felügyeletet szükséges lehet a beteggel szoros kapcsolatban lévőkre is kiterjeszteni, az egészségügyi személyzetet is beleértve.

Az esetlegesen átvihető ágensekkel való fertőződés kockázata nem zárható ki teljesen bizonyos szomatikus sejterápiás gyógyszerek és bizonyos génátvitteles gyógyszerek esetében. Ez a kockázat azonban a minimálisra szorítható a 3. fejezetben ismertetett megfelelő intézkedésekkel.

Az előállítási folyamatban foglalt intézkedéseket ki kell egészíteni követett vizsgálati módszerekkel, minőségellenőrzési folyamatokkal és megfelelő felügyeleti módszerekkel, amelyeket az 5. fejezetben kell ismertetni.

Bizonyos új szomatikus sejterápiás gyógyszerek használatát – időlegesen vagy állandó jelleggel – olyan intézményekre kell korlátozni, amelyek dokumentált szakértelemmel és létesítményekkel rendelkeznek a betegek biztonsága konkrét utókövetésének biztosítására. Hasonló eljárásra lehet szükség bizonyos génterápiás gyógyszerek esetében is, amelyekhez szaporodóképes fertőző ágensek esetleges kockázata kapcsolódik.

A kései komplikációk kialakulásának hosszú távú figyelésére vonatkozó szempontokat is figyelembe kell venni, és ahol releváns, kitérni rájuk a kérelemben.

Megfelelő esetben a kérelmezőnek be kell nyújtania egy részletes kockázatkezelési tervet, amely kiterjed a beteg klinikai és laboratóriumi adataira, a felmerülő epidemiológiai adatokra, és, ha ez releváns, a donor és a befogadó szövetminta archívumi adataira is. Ilyen rendszerre a gyógyszer visszakövethetősége és a hátrányos eseményekre adandó gyors válaszok érdekében van szükség.



## 4. KÜLÖNLEGES NYILATKOZAT A XENOTRANSZPLANTÁCIÓS GYÓGYSZEREKRŐL

E melléklet alkalmazásában xenotranszplantáció alatt értendő minden olyan eljárás, melynek során emberi befogadó szervezetbe átültetnek, beültetnek vagy infúzióval bejuttatnak akár állatokból nyert élő szöveteket vagy szerveket, akár olyan emberi testváladékokat, sejteket, szöveteket vagy szerveket, amelyek *ex vivo* kontaktusban voltak nem embertől származó, élő állati sejtekkel, szövetekkel vagy szervekkel.

Külön figyelmet kell szentelni a kiindulási anyagoknak.

E tekintetben a konkrét iránymutatások szerint részletes információt kell szolgáltatni az alábbiakról:

- állatok származása,
- állattartási és gondozási körülmények,
- géntechnológiával módosított állatok (létrehozásuk módszere, a transzgenikus sejtek jellemzése, a beadott vagy kimetszett (knock out) gén természete,
- forrásként/donorként felhasznált állatok fertőződésének megelőzésére és figyelemmel kísérésére szolgáló intézkedések,
- fertőző ágensek kimutatását célzó vizsgálat,
- létesítmények,
- kiindulási anyagok és nyersanyagok ellenőrzése,
- visszakövethetőség.

---

(1) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezése műszaki követelményeinek harmonizálásáról szóló nemzetközi konvenció).

(2) HL L 193., 1991.7.17., 30. o.

(3) HL L 121., 2001.5.1., 34. o.

(4) HL L 15., 1987.1.17., 29. o.

(5) HL L 145., 1988.6.11., 35. o.

(6) HL L 159., 2003.6.27., 1. o.

(7) HL L 159., 2003.6.27., 24. o.

(8) HL L 106., 2001.4.17., 1. o.

(9) HL L 11., 1978.1.14., 18. o.

(10) HL L 237., 1994.9.10., 13. o.

(11) HL L 313., 2000.12.13., 22. o.

(12) HL L 214., 1993.8.24., 1. o.

(13) HL L 55., 1995.3.11., 15. o.”

---