

ДИРЕКТИВА 2003/63/ЕО НА КОМИСИЯТА

от 25 юни 2003 година

за изменение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за въвеждане на кодекс на Общността относно лекарствените продукти за хуманна употреба

(Текст от значение за ЕИП)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на Европейската общност,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за въвеждане на кодекс на Общността по отношение на лекарствените продукти за хуманната употреба¹, изменена с Директива 2002/98/ЕО², и по-специално член 120 от нея,

като има предвид, че:

- (1) Всеки лекарствен продукт за хуманна употреба, за който се планира да бъде пуснат на пазара на Европейската общност, трябва да получи разрешение за търговия, издадено от компетентен орган. Предвид получаването на разрешение за търговия, трябва да бъде представена документация, съдържаща данни и документи, свързани с резултатите от проведените върху дадения лекарствен продукт изпитвания и проби.
- (2) Необходимо е подробните научни и технически изисквания от приложение 1 към Директива 2001/83/ЕО да се адаптират, като се вземе предвид научно-техническият прогрес и по-специално обширният комплекс от нови изисквания, произтичащи от наскоро приетото законодателство. Представянето и съдържанието на документацията за кандидатстване за разрешение за търговия следва да бъдат усъвършенствани с цел улесняване на оценката и по-доброто използване на определени части от документацията, които са общи за някои лекарствени продукти.
- (3) В рамките на Международната конференция по хармонизацията (ICH) се стигна до съгласие през 2000 г. да се предвиди хармонизиран формат и терминология за Общия технически документ, посредством който биха могли да се постигнат хомогенна организация и представяне на документацията за кандидатстване за разрешение за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба. Следователно, следва незабавно да се въведат стандартизирани изисквания за заявлението за разрешение за търговия в изпълнение на Общия технически документ.
- (4) Стандартизираните изисквания за документацията за заявление за разрешение за търговия (в хармонизиран формат) следва да бъдат приложими към всякакъв тип лекарствени продукти за хуманна употреба, независимо от процедурата за даване на разрешение за търговия. Някои

¹ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

² ОВ L 33, 8.2.2003 г., стр. 30.

лекарствени продукти обаче се характеризират с такива специфични особености, че не могат да отговорят на всички изисквания. С оглед на такива особени положения следва да се предвиди представяне на опростена документация.

- (5) За безвредността на биологическите лекарствени продукти се разчита на стриктния контрол над техните изходни материали. Изискванията за годност на лицата-донори и изследването на дарения изходен материал за лекарствени продукти, които се изработват въз основа на кръвната плазма, са установени в Директива 2002/98/ЕО, в която се определят стандарти за качество и безвредност при вземането, изследването, обработката, съхранението и разпространението на човешка кръв и кръвни съставки и в изменената Директива 2001/83/ЕО. Член 109 от Директива 2001/83/ЕО се изменя. Лекарствените продукти, които се изработват въз основа на кръвната плазма, сами по себе си представляват биологични лекарствени продукти, производството на които се основава на внимателното боравене с човешката плазма като изходен материал. За да се отчете фактът, че един и същ плазмен материал в повечето случаи се използва за няколко лекарствени продукта и че в резултат от това, съществена част от документацията относно разрешаване на търговията може да се окаже една и съща за голям брой други документации за свършено различни лекарствени продукти, които се извличат от кръвната плазма, е подходящо да се установи нова система с оглед опростяването на процедурите за одобрение и последващи изменения в лекарствените продукти въз основа на кръвна плазма. За тази цел следва да се въведе концепцията за основна документация за плазма (ОДП), особено с цел да се даде възможност за консолидиране на опита на национално равнище и с помощта на координирането от страна на ЕМЕА – за изработването на отделна оценка. ОДП следва да служи като самостоятелен документ, който да е отделна част от документацията за разрешение за търговия и с помощта на който да се постигне хармонизиран контрол върху съответната информация, отнасяща се до изходния материал, използван за производството на лекарствени продукти на базата на кръвна плазма. Системата на ОДП следва да се състои от двустепенно оценяване: първо, оценка на ОДП, осъществено на ниво Общност, резултатът от което, т.е., сертификатът за съответствие със законодателството на Общността за всяка ОДП, следва да се вземе предвид от всички национални компетентни органи, като се вземат мерки да не се допуска каквато и да било последваща преоценка; второ, оценка на готовия лекарствен продукт на базата на кръвната плазма, съдържаща изменената част от ОДП (двете основни части на съдържанието, произход на плазмата и качество-безвредност на плазмата). Всичко това следва да остане за задача на компетентните органи, които са дали разрешението за търговия с лекарствения продукт въз основа на кръвната плазма.
- (6) В случай, че става дума за ваксини за хуманна употреба, един и същ антиген може да се окаже общ за няколко лекарствени продукта (ваксини), при което, всякакво изменение в точно този антиген, *ipso facto*, да даде отражение върху няколко ваксини, разрешени с различни процедури. С цел да се опростят съществуващите процедури за оценка на такива ваксини както за предоставяне на първоначално разрешение за търговия, така и за последващи изменения, нанесени в него вследствие на изменения в производствения процес и изпитване на отделни антигени, влизащи в

състава на комбинирани ваксини, следва да се въведе нова система за основна документация за ваксинни антигени (ОДВА). Тази ОДВА ще даде възможност за консолидиране на опита на национално равнище и с помощта на координирането от страна на ЕМЕА – за изработването на отделна оценка на необходимия ваксинен антиген. ОДВА следва да служи като самостоятелен документ, който да е отделна част от документацията за разрешение за търговия и да дава цялата необходима информация от биологичен и химически характер, свързана с определен антиген, който представлява едно от активните вещества в една или няколко комбинирани ваксини.

- (7) Системата от ОДВА следва да се състои от двустепенно оценяване: първо, оценка на ОДВА, осъществена на ниво Общност, резултатът от която, т.е., сертификатът за съответствие със законодателството на Общността за всяка ОДВА, трябва да се отчете от всички национални компетентни органи, като се вземат мерки да не се допуска каквато и да било последваща преоценка; второ, оценка на готовия лекарствен продукт (комбинирана ваксина), съдържаща изменения антиген, което е задача на компетентните органи, които са дали разрешението за търговия с комбинираната ваксина.
- (8) Растителните лекарствени продукти съществено се различават от конвенционалните лекарствени продукти, тъй като поради присъщите си свойства, се асоциират изключително с твърде специфичните понятия за растителни вещества и растителни препарати. Поради това е подходящо да се определят специфични изисквания по отношение на тези продукти с оглед на стандартизираните изисквания за разрешение за търговия с тях
- (9) Лечението на редица придобити и наследствени патологични функционални нарушения у хората изисква възприемането на новаторски подходи, основани на развитието на биотехнологични методи. Тези методи включват използването на лекарствени продукти за новаторско лечение, основани на процеси, съсредоточени върху различни биомолекули, произведени чрез генно пренасяне (лекарствени продукти за генна терапия) и манипулирани или обработени клетки (лекарствени продукти за клетъчна терапия) като активни вещества.
- (10) Доколкото те постигат основното си действие по метаболитен, физиологичен и имунологичен начин за възстановяване, коригиране или изменение на физиологичните функции при хората, тези нововъведени комплексни терапевтични продукти представляват нова категория биологични лекарствени продукти по смисъла на член 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО. Общите принципи, които вече се прилагат спрямо тези продукти, следва да бъдат определени от научна и техническа гледна точка, като следва да се определят специфичните изисквания с оглед на стандартизирането на изискванията за издаване на разрешение за търговия.
- (11) Директива 2001/83/ЕО следва да се измени съответно.
- (12) Мерките, предвидени в настоящата директива, са в съответствие със становището на Постоянната комисия за лекарствени продукти за хуманна употреба.

ПРИЕ НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член 1

Директива 2001/83/ЕО се изменя, както следва:

а) във втория параграф на член 22 изразът „Част 4, буква Ж” се заменя със следното:

„Част II, точка 6”

б) Приложение I се заменя с текста в приложението към настоящата директива.

Член 2

Държавите-членки въвеждат в сила законови, подзаконови и административни разпоредби, необходими, за да се съобразят с настоящата директива преди 31 октомври 2003 г. Те незабавно информират Комисията за това.

Когато държавите-членки приемат тези разпоредби, в тях се съдържа позоваване на настоящата директива или то се извършва при официалното им публикуване. Условията и редът на позоваване се определят от държавите-членки.

Настоящата директива се прилага от 1 юли 2003 година.

Член 3

Настоящата директива влиза в сила на третия ден след публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Член 4

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 25 юни 2003 година.

За Комисията:

Erkki LIIKANEN

Член на Комисията

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение I към Директива 2001/83/ЕО се заменя със следното:

„ПРИЛОЖЕНИЕ I

АНАЛИТИЧНИ, ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ НОРМИ И ПРОТОКОЛИ ЗА ИЗПИТВАНИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

СЪДЪРЖАНИЕ

Увод и общи принципи

Част I: Изисквания за стандартизирана документация за разрешение за търговия

1. Модул 1: Административна информация

1.1 Съдържание

1.2 Формуляр за заявление

1.3 Обобщение на характеристиките на продукта, етикетиране и листовка с упътвания в опаковката

1.3.1 Обобщение на характеристиките на продукта

1.3.2 Етикетиране и листовка с упътвания в опаковката

1.3.3 Макети и образци

1.3.4 Обобщения на характеристиките на продукти, вече одобрени от държавите-членки

1.4 Информация за експертите

1.5 Специфични изисквания към различните типове заявления

1.6 Оценка на риска за околната среда

2. Модул 2: Обобщения

2.1 Общо съдържание

2.2 Увод

2.3 Цялостно обобщение по качеството

2.4 Обзор на неклиничните характеристики

2.5 Обзор на клиничните характеристики

2.6 Обобщение на неклиничните характеристики

2.7 Обобщение на клиничните характеристики

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

3.1 Формат и представяне

3.2 Съдържание: основни принципи и изисквания

3.2.1 Активно(-и) вещество(-а)

3.2.1.1 Обща информация и информация относно изходните материали и суровините

3.2.1.2 Процес на производство на активното(-ите) вещество(-а)

3.2.1.3 Характеристика на активното(-ите) вещество(-а)

3.2.1.4 Контрол върху активното(-ите) вещество(-а)

3.2.1.5 Референтни стандарти или материали

3.2.1.6 Система от съдове и запушване на съдовете за съхраняване на активното вещество

3.2.1.7 Устойчивост на активното(-ите) вещество(-а)

- 3.2.2 Готов лекарствен продукт
 - 3.2.2.1 Описание и състав на готовия лекарствен продукт
 - 3.2.2.2 Фармацевтична разработка
 - 3.2.2.3 Процес на производство на готовия лекарствен продукт
 - 3.2.2.4 Контрол върху ексципиентите
 - 3.2.2.5 Контрол върху готовия лекарствен продукт
 - 3.2.2.6 Референтни стандарти и материали
 - 3.2.2.7 Система съдове и запусване на съдовете за съхраняване на готовия лекарствен продукт
 - 3.2.2.8 Устойчивост на готовия лекарствен продукт
- 4. Модул 4: Неклинични доклади
 - 4.1 Формат и представяне
 - 4.2 Съдържание: основни принципи и изисквания
 - 4.2.1 Фармакология
 - 4.2.2 Фармакокинетика
 - 4.2.3 Токсикология
- 5. Модул 5: Доклади от клиничните изследвания
 - 5.1 Формат и представяне
 - 5.2 Съдържание: основни принципи и изисквания
 - 5.2.1 Доклади от био-фармацевтичните изследвания
 - 5.2.2 Доклади от изследванията, свързани с фармакокинетиката с използване на човешки биологични материали
 - 5.2.3 Доклади от хуманните фармакокинетични изследвания
 - 5.2.4 Доклади от хуманните фармакодинамични изследвания
 - 5.2.5 Доклади от изследванията на ефикасността и безвредността
 - 5.2.5.1 Доклади от контролираните клинични изследвания, отнасящи се до представеното показание
 - 5.2.5.2 Доклади от изследванията върху докладите от неконтролираните клинични изследвания на анализите на данните от повече от едно изследване и други доклади от клинични изследвания
 - 5.2.6 Доклади от опита, придобит след получаване на разрешение за търговия
 - 5.2.7 Формуляри за доклади по отделни случаи и списъци с индивидуални пациенти
- Част II: Специфична документация за разрешение за търговия и изисквания към нея
 - 1. Лекарствени продукти с утвърдено лечебно приложение
 - 2. Сходни по същество лекарствени продукти
 - 3. Допълнителни данни, изисквани в специфични ситуации
 - 4. Сходни биологични лекарствени продукти
 - 5. Лекарствени продукти с установени комбинации
 - 6. Документация за заявления при изключителни обстоятелства
 - 7. Комбинирани заявления за разрешения за търговия
- Част III: Специални лекарствени продукти
 - 1. Биологични лекарствени продукти
 - 1.1 Лекарствени продукти на базата на кръвната плазма
 - 1.2 Ваксини
 - 2. Радиофармацевтици и прекурсори
 - 2.1 Радиофармацевтици
 - 2.2 Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивната маркировка

3. Хомеопатични лекарствени продукти
4. Растителни лекарствени продукти
5. Лекарства сираци

Част IV: Лекарствени продукти за новаторско лечение

1. Лекарствени продукти за генна терапия (човешки и ксеногенни)
 - 1.1 Разнообразие на лекарствените продукти за генна терапия
 - 1.2 Специфични изисквания във връзка с модул 3
2. Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки (човешки и ксеногенни)
3. Специфични изисквания към лекарствените продукти за генна терапия и терапия със соматични клетки (човешки и ксеногенни) във връзка с модули 4 и 5
 - 3.1 Модул 4
 - 3.2 Модул 5
 - 3.2.1 Хуманна фармакология и изследвания върху ефикасността ѝ
 - 3.2.2 Безвредност
4. Специално становище относно лекарствените продукти за ксено-трансплантация

Увод и общи принципи

1. Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8 и член 10, параграф 1 се представят в съответствие с изискванията, формулирани в настоящото приложение и следват ръководствата, публикувани от Комисията в Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност, том 2 Б, Препоръка към заявителите, Лекарствени продукти за хуманната употреба, Представяне и съдържание на документацията, Общ технически документ (ОТД).
2. Данните и документите се представят в пет модула: в модул 1 се представят конкретните административни данни за Европейската общност; в модул 2 се представят обобщенията по качеството, неклиничните и клиничните обобщения; в модул 3 се представя химична, фармацевтична и биологична информация; в модул 4 се представят неклиничните доклади и в модул 5 се представят клиничните доклади. Това представяне се изпълнява на общ за всички региони на ICH⁽¹⁾ (Европейската общност, Съединените американски щати, Япония). Тези пет модула се представят в строго съответствие с формата, съдържанието и системата за номериране, подробно представени в том 2 Б от Бележката към заявителите, посочени по-горе.
3. Представянето на ОТД на Европейската общност е приложимо за всички видове заявления за разрешение за търговия независимо от приложимата процедура (т.е. централизирана, на взаимно признаване или национална) и от това дали те се основават на пълно или съкратено заявление. Представянето е приложимо също и за всички типове продукти, включително новите химични образувания (НХО), радиофармацевтиците, производните от кръвната плазма, ваксините, растителните лекарствени продукти и т.н.
4. При съставянето на документацията за кандидатстване за разрешение за търговия заявителите вземат предвид също и научните ръководства по отношение на качеството, безвредността и ефикасността на лекарствените продукти за хуманна употреба, както са приети от Комитета за патентованите лекарствени продукти (CPMP) и публикувани от Европейската агенция за оценка на лекарствата (ЕМЕА), както и останалите фармацевтични ръководства на Общността, публикувани от Комисията в различни токове на Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност.
5. По отношение на качествата (химични, фармацевтични и биологични) на документацията са приложими всички монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.
6. Производственият процес съответства на изискванията на Директива 91/356/ЕИО на Комисията относно установяване на принципите и ръководствата на добрата производствена практика (ДПП) за лекарствените

⁽¹⁾ Международна конференция по хармонизацията на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманната употреба

продукти за хуманна употреба⁽²⁾ и с принципите и ръководствата на ДПП, публикувани от Комисията в Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност, том 4.

7. Цялата отнасяща се до оценката на въпросните лекарствени продукти се включва в заявлението, независимо дали е благоприятна за продукта или е неблагоприятна. По-специално се представят всички подробности относно всякакви незавършени или прекратени фармако-токсикологични или клинични изпитвания и опити, проведени във връзка с лекарствения продукт и/или завършени опити, отнасящи се до терапевтичните показания, които не са включени в заявлението.

8. Всички клинични опити, проведени на територията на Европейската общност, трябва да съответстват на изискванията на Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба⁽³⁾. За да бъдат взети предвид при оценяването на дадено заявление, клиничните изследвания, проведени извън границите на Европейската общност и имащи отношение към лекарствените продукти, предназначени за използване в Европейската общност, те се проектират, изпълняват и докладват, като се отчитат добрата клинична практика и етичните принципи, въз основа на принципите, които съответстват на заложените в разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО. Те се провеждат в съответствие с етичните принципи, отразени например в Хелзинската декларация.

9. Неклиничните (фармако-токсикологичните) изследвания се провеждат в съответствие с разпоредбите относно добрата лабораторна практика, установена в Директива 87/18/ЕИО на Съвета за хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, отнасящи се до прилагането на принципите на добрата лабораторна практика и проверката на тяхното прилагане към анализите на химични вещества⁽¹⁾ и Директива 88/320/ЕИО на Съвета относно инспекцията и проверките на ДПП⁽²⁾.

10. Държавите-членки обезпечават провеждането на всички изпитвания върху животни в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета от 24 ноември 1986 г. относно сближаването на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки по отношение на защитата на животните, използвани за експериментални и други научни цели.

11. За целите на мониторинга на оценката на риск-полза всяка нова информация извън първоначалното заявление, както и цялата информация, свързана с фармацевтичната бдителност се представя на компетентните

⁽²⁾ ОВ L 193, 17.7.1991 г., стр. 30

⁽³⁾ ОВ L 121, 15.5.2001 г., стр. 34

⁽¹⁾ ОВ, L 15, 17.1.1987, стр. 29

⁽²⁾ ОВ L 145, 11.6.1988 г., стр. 35

органи. След издаването на разрешение за търговия всяко изменение на данните в документацията се представя на компетентните органи съгласно изискванията на Регламенти (ЕО) № 1084/2003⁽³⁾ и (ЕО) № 1085/2003⁽⁴⁾ на Комисията или ако е относимо към въпроса, в съответствие с националните разпоредби, както и изискванията в том 9 от публикацията на Комисията *Правила за лекарствените продукти в Европейската общност*.

Настоящото приложение е разделено на четири различни части:

- В част I се описва форматът на заявлението, обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането и листовката с упътвания в опаковката, както и изискванията за стандартните заявления (модули 1 - 5).
- В част II се представя дерогацията за „Специалните заявления”, т.е. утвърдени приложения на лекарствените продукти, сходни по същество продукти, установени комбинации, сходни биологични продукти, извънредни обстоятелства, както и смесени заявления (с библиографична част и част, посветена на собствените изследвания).
- В част III са разгледани „Особените изисквания към заявлението” по отношение на биологичните лекарствени продукти (основна документация за плазмата, основна документация за ваксинни антигени), радиофармацевтици, хомеопатични лекарствени продукти, растителни лекарствени продукти и лекарства-сираци.
- В част IV са разгледани „Лекарствените продукти за новаторско лечение” и специфичните изисквания към лекарствените продукти за генна терапия (с използване на човешката аутологична, алогенна или ксеногенна система) и лекарствените продукти за клетъчна терапия с човешки и животински произход, както и лекарствените продукти за ксеногенна трансплантация.

ЧАСТ I

ИЗИСКВАНИЯ ЗА СТАНДАРТИЗИРАНА ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

1. МОДУЛ 1: АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

1.1 Съдържание

Представя се пълното съдържание на модули 1 - 5 от документацията, представена за разрешение за търговия.

1.2 Формуляр за заявление

⁽³⁾ Виж стр. 1 на настоящия Официален вестник

⁽⁴⁾ Виж стр. 24 на настоящия Официален вестник

Лекарственият продукт, който представлява предмет на заявлението, се идентифицира по собственото си наименование и наименованието на активното(-ите) вещество(-а), заедно с фармацевтичната си форма, начина на приложение, концентрацията и окончателния вид, включително опаковката.

Подават се името и адресът на заявителя заедно с името и адреса на производителите, както и обектите, участващи на различните етапи от производството (включително производителя на крайния продукт и производителите на активното(-ите) вещество(-а), а където е приложимо – и името и адресът на вносителя.

Заявителят определя какъв тип заявление ще подава и посочва какви образци са включени, ако има и такива.

Към административните данни се прилагат копия от разрешението за производство, както това е определено в член 40, заедно със списък на страните, в които е получено такова разрешение, копия от всички обобщения на характеристиките на продукта в съответствие с член 11, както това е одобрено от държавите-членки, както и списък на страните, в които е представено заявление за разрешение.

Както е подчертано във формуляра за заявление, заявителите представят, *inter alia*, подробности за лекарствените продукти, които са предмет на заявлението, правната основа за заявлението, предложените за разрешение за търговия титуляр и производител(и), информацията относно статута на лекарствата сираци, научна консултация и програма за педиатрична разработка.

1.3 Обобщение на характеристиките на продукта, етикетиране и листовка с упътвания в опаковката

1.3.1 Обобщение на характеристиките на продукта

Заявителят представя обобщение на характеристиките на продукта в съответствие с член 11.

1.3.2 Етикетиране и листовка с упътвания в опаковката

Представя се предложение за текста за етикет за първичната и външната опаковки, заедно с предложение за листовка с упътвания в опаковката. Те отговарят на всички задължителни условия, изброени в дял V относно етикетите на лекарствените продукти за хуманната употреба (член 63) и листовка с упътвания в опаковката (член 59).

1.3.3 Макети и образци

Заявителят представя образец и/или макети на първичната и външната опаковки и за листовката с упътвания в опаковката на дадения лекарствен продукт.

1.3.4 Обобщения на характеристиките на продуктите, вече одобрени от държавите-членки

Към административните данни се прилагат копия от всички обобщения на характеристиките на продукта, както това е определено в членове 11 и 21, одобрени от държавите-членки, където това е приложимо, заедно със списък на страните, в които е представено заявление за разрешение.

1.4 Информация за експертите

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

За изпълнението на тези изисквания се представя цялостно обобщение за качеството, неклиничен обзор (данни от проведени върху животни изследвания), както и клиничен обзор, който се включва в модул 2 на документацията за заявлението за разрешение за търговия. В модул 1 се представя декларация, подписана от експертите, заедно с кратка автобиографична справка за тяхното образование, обучение и стаж по професията. Експертите имат подходяща техническа или професионална квалификация. Декларира се и професионалната връзка между експерта и заявителя.

1.5 Специфични изисквания към различните типове заявления

Специфичните изисквания към различните типове заявления са разгледани в част II от настоящото приложение.

1.6 Оценка за риска за околната среда

Когато е приложимо, заявленията за разрешения за търговия включват преглед на оценката на риска, в която се дава преценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт, както и предложения за подходящи разпоредби за етикетването. Разглежда се рискът за околната среда, свързан с пускането на лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми и отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета ⁽¹⁾.

Информацията по отношение на риска за околната среда се представя, както в приложението към модул 1.

Информацията се представя съгласно разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО, като се вземат предвид документите с ръководства, публикувани от Комисията във връзка с изпълнението на цитираната директива.

Информацията се състои от следното:

⁽¹⁾ ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1

- уводна част;
- копие от писмено съгласие или съгласия за съзнателно освобождаване на ГМО в околната среда с научно-изследователски и развойни цели съгласно част Б от Директива 2001/18/ЕО;
- информацията, която се изисква съгласно приложения II и IV към Директива 2001/18/ЕО, включително методи за откриване и идентифициране, както и уникалният код на ГМО, плюс всякаква допълнителна информация по отношение на ГМО или продукт, имащ значение за оценката на риска за околната среда.
- доклад за оценката на риска за околната среда (ОРОС), изготвен на базата на информацията, посочена в приложения III и IV към Директива 2001/18/ЕО и в съответствие с приложение II към Директива 2001/18/ЕО;
- като се вземе предвид горепосочената информация, както и ОРОС, заключение, което предлага подходяща стратегия за управление на риска, която, доколкото е свързана с ГМО и въпросния продукт, включва план за наблюдение след издаването на разрешение за търговия и определянето на всякакви специални подробности, които е необходимо да се включат в обобщението на характеристиките на продукта, в етикетването и листовката с упътвания в опаковката;
- подходящи мерки за информиране на обществеността.

Включват се също подпис и печат на автора, сведения за образованието, обучението и стажа му по професията, както и декларация за отношенията между автора и заявителя.

2. МОДУЛ 2: ОБОБЩЕНИЯ

Този модул има за цел да направи обобщение на химичните, фармацевтичните и биологичните данни, неклиничните данни и клиничните данни, представени в модули 3, 4 и 5 от документацията за разрешение за търговия, както и да представи докладите/прегледите, описани в член 12 от настоящата директива.

Разглеждат се и се анализират критичните точки. Представят се обобщенията с фактите, заедно с табличните формати. В тези доклади се включват препратки към табличните формати или към информацията, която се съдържа в главната документация, представена в модул 3 (химичната, фармацевтична и биологична документация), модул 4 (неклинична документация) и модул 5 (клинична документация).

Информацията, която се съдържа в модул 2 се представя в съответствие с формата, съдържанието и системата за номериране, посочени в том 2 от Бележката към заявителите. Обзорите и обобщенията отговарят на основните принципи и изисквания, установени по-долу в настоящия документ:

2.1 Общо съдържание

Модул 2 съдържа съдържание на научната документация, представена в модули 2 - 5.

2.2 Увод

Представя се информация за фармакологичния клас, начина на действие и предлаганото клинично приложение на продукта, за който се иска разрешение за търговия.

2.3 Цялостно обобщение за качеството

В цялостното обобщение за качеството се представя преглед на информацията, свързана с химичните, фармацевтичните и биологичните данни.

Набляга се на ключовите критични параметри и въпроси, свързани с аспектите на качеството, а в случаите, в които не са били следвани съответните ръководства, се представя и съответната аргументация. Този документ следва обхвата и профила на съответните подробни данни, представени в модул 1.

2.4 Обзор на неклиничните характеристики

Изисква се пълна и критична оценка на неклиничната оценка на лекарствения продукт при животните/in vitro. Включват се и обсъждане и аргументация на стратегията за изпитванията и за отклоненията от съответните ръководства.

С изключение на биологичните лекарствени продукти се включва оценка на примесите и продуктите, които се получават при разпадането, заедно с тяхното потенциално фармакологично и токсикологично въздействие. Обсъждат се естествените последици от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и вида примеси между съединението, което е използвано при неклиничните изследвания и продукта, който ще бъде търгуван.

Относно биологичните лекарствени продукти се прави оценка на сравнимостта на материала, използван в неклиничните изследвания и лекарствения продукт, предназначен за търговия.

Всички нови ексципиенти са предмет на специална оценка по отношение на безвредността.

Характеристиките на лекарствения продукт се определят така, както е посочено в неклиничните изследвания, и се обсъждат последиците от изводите по отношение на безвредността на лекарствения продукт за предвиденото клинично приложение в хуманната медицина.

2.5 Обзор на клиничните характеристики

Клиничният преглед има за цел да представи критичен анализ на клиничните данни, включени в клиничното обобщение в модул 5. Представя се подходът към клиничната разработка на лекарствения продукт, с включен проект за критично изследване, свързаните с него решения, както и реализирането на изследванията.

Представя се кратък преглед на клиничните заключения, като се включват и важните ограничения, както и оценка за ползите и рисковете, която да се основава на изводите от клиничните изследвания. Изисква се и излагане на

интерпретация относно начина, по който заключенията по ефикасността и безвредността подкрепят предложената доза и търсените показания, както и оценка на начина, по който обобщението на характеристиките на продукта и останалите подходи ще оптимизират ползите и ще избегнат рисковете.

Разясняват се въпросите относно ефикасността и безвредността, които се срещат в разработката и остават неразрешени.

2.6 Обобщение на неклиничните характеристики

Резултатите от фармакологичните, фармакокинетичните и токсикологичните изследвания, проведени върху животни/in vitro, се представят като фактология в писмени и таблични обобщения, които се излагат в следния ред:

- Увод
- Писмено фармакологично обобщение
- Таблично фармакологичното обобщение
- Писмено фармакокинетично обобщение
- Таблично фармакокинетично обобщение
- Писмено токсикологично обобщение
- Таблично токсикологично обобщение

2.7 Обобщение на клиничните характеристики

Представя се подробно, фактологично обобщение на клиничната информация относно лекарствения продукт, включени в модул 5. Обобщението включва резултатите от биофармацевтичните изследвания, от клиничните фармакологични изследвания, както и изследванията по клиничната ефикасност и безвредност. Изисква се и кратък обзор на отделните изследвания.

Резюмираната клинична информация се представя, като се спазва следният ред:

- Обобщение по биофармацевтиката и свързаните с нея аналитични методи
- Обобщение на клиничните фармакологични изследвания
- Обобщение по клиничната ефикасност
- Обобщение по клиничната безвредност
- Кратък обзор на отделните изследвания

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

3.1 Формат и представяне

Общият профил на модул 3 е следният:

- Съдържание
- Изложение на данните
- *Активно вещество*
 - Общи сведения
 - Номенклатура
 - Структура
 - Общи свойства

Производство

- Производител(и)

- Описание на производствения процес и производствения контрол
- Контрол на материалите
- Контрол на критичните фази и междинните продукти
- Утвърждаване и/или оценяване на процеса
- Развитие на производствения процес

Характеристика

- Поясняване на структурата и на други характеристики
- Примеси

Контрол върху активното вещество

- Спецификация
- Аналитични процедури
- Утвърждаване на аналитичните процедури
- Анализи на партидата
- Аргументация на спецификацията

Референтни стандарти или материали

Система за запущване на съдовете

Устойчивост

- Обобщение по устойчивостта и заключения
- Протокол за устойчивостта след одобрението и ангажименти по отношение на устойчивостта
- Данни за устойчивостта
- *Краен лекарствен продукт*

Описание и състав на лекарствения продукт

Фармацевтична разработка

- Съставки на лекарствения продукт
 - Активно вещество
 - Експциенти
- Лекарствен продукт
 - Разработка на формулата
 - Излишъци
 - Физикохимични и биологични свойства
- Развитие на производствения процес
- Система за запущване на съдовете за съхранение
- Микробиологични характерни свойства
- Съвместимост

Производство

- Производител(и)
- Формула на партидата
- Описание на производствения процес и контрола на производството
- Контрол върху критичните фази и междинните продукти
- Утвърждаване и/или оценяване на процеса

Контрол върху експциентите

- Спецификации

- Аналитични процедури
- Утвърждаване на аналитичните процедури
- Аргументация на спецификациите
- Ексципиенти с човешки и животински произход
- Нови ексципиенти

Контрол върху готовия лекарствения продукт

- Спецификация(-и)
- Аналитични процедури
- Утвърждаване на аналитичните процедури
- Анализи на партидите
- Характеристика на примесите
- Аргументация на спецификациите

Референтни норми и материали

Система за запущване на съдовете за съхраняване на продукта

Устойчивост

- Обобщение по устойчивостта и заключения
- Протокол за устойчивостта след одобрението и ангажименти по отношение на устойчивостта
- Данни за устойчивостта
- *Приложения*
 - Съоръжения и оборудване (само за биологичните лекарствени продукти)
 - Оценка на безвредността при случайно привнесени вещества
 - Ексципиенти
- *Допълнителна информация за Европейската общност*
 - Схема за утвърждаване на проекта за лекарствения продукт
 - Терапевтичен механизъм
 - Сертификат(и) за годност
 - Лекарствени продукти, в производствения процес на които се включват или използват материали от животински и/или човешки произход (процедура TCE)
 - Библиографична справка

3.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

1. Химичните, фармацевтичните и биологичните данни, които се представят, включват по отношение на активното(-ите) вещество(-а) и по отношение на готовия лекарствен продукт всички необходими сведения относно: разработването, производствения процес, характеристиките и свойствата, операциите и изискванията по контрола на качеството и устойчивостта, както и описание на състава и представяне на готовия лекарствения продукт.

2. Представят се два основни комплекта документация – относно активното(-ите) вещество(-а) и съответно относно готовия лекарствен продукт.

3. Освен това, в настоящия модул се представя подробна информация относно изходните материали и суровините, използвани по време на операциите по производството на активното(-ите) вещество(-а) и на ексципиентите, включени във формулата на готовия лекарствен продукт.

4. Всички процедури и методи, използвани за производството и контрола на активното вещество и готовия лекарствен продукт, се описват с достатъчно подробности, така че да се даде възможност те да бъдат повторени по време на контролните изпитвания, провеждани по искане на компетентните органи. Всички изпитателни процедури отговарят на състоянието на научния прогрес към момента на провеждането им и подлежат на утвърждаване. Представят се и резултатите от изследвания по утвърждаването. При изпитателните процедури, включени в Европейската фармакопея, това описание се замества с подходяща подробна библиографска справка с препратки към монография(-и) и общи глави.

5. Монографиите от Европейската фармакопея са приложими към всички вещества, препарати и фармацевтични форми, които са включени в нея. По отношение на останалите вещества, всяка държава-членка може да изисква да се спазва собствената ѝ фармакопея.

Въпреки това, там, където даден материал в Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава-членка е изготвен по метод, при който е възможно да се оставят примесите, които не се контролират в монографията по фармакопеята, тези примеси и максимално допустимите им равнища трябва да се декларират и трябва да се опише подходяща процедура за изпитване. В случаите, когато в дадена спецификация, която е включена в монография от Европейската фармакопея или във фармакопеята на съответната държава-членка, може да се окаже недостатъчна за обезпечаването качеството на веществото, компетентните органи могат да поискат от титуляра на разрешението за търговия по-подходящи спецификации. Компетентните органи уведомяват властите, в чиято компетентност е въпросната фармакопея. Титулярът на разрешението за търговия представя данни по евентуално недостатъчните сведения, както и допълнително представените спецификации на органите, в чиято компетентност е въпросната фармакопея.

Когато в Европейската фармакопея са включени аналитични процедури, това описание се замества във всеки съответен раздел с подходяща подробна библиографска справка с препратки към монография(-и) и общи глави.

6. В случаите, когато изходните материали, суровините, активното(-ите) вещество(-а) или ексципиентите не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопеята на държава-членка, може да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета страна. В такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от потвърждение относно процедурите за анализ на данните, съдържащи се в монографията, както и от превод, където това е необходимо.

7. Когато изходните материали, суровините, активното(-ите) вещество(-а) или инертните пълнители представлява предмет на монография от

Европейската фармакопея, заявителят може да кандидатства за сертификат за годност, който, след като бъде издаден от Европейската дирекция по качеството на медикаментите, се представя в съответния раздел на настоящия модул. За тези сертификати за годност съгласно монография от Европейската фармакопея се счита, че заместват съответните данни от съответните секции, описани в настоящия модул. Производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е подлежал на изменения от момента на издаването на сертификата за годност от Европейската дирекция по качеството на медикаментите.

8. С цел активното вещество да се дефинира по-добре, производителят или заявителят могат да организират следното:

- (i) подробно описание на производствения процес,
- (ii) качествен контрол по време на производство, както и
- (iii) утвърждаване на процеса

което да бъде подадено от производителя на активното вещество като отделен документ направо до компетентните органи във вид на основна документация на активното вещество.

В такъв случай обаче производителят снабдява заявителя с всички данни, които могат да се окажат необходими на последния при поемане на отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено на заявителя, че производителят гарантира съгласуваността на качеството на отделните партии и това, че няма да променя производствения процес или спецификациите, без да уведоми заявителя за такова свое действие. Документите и данните в подкрепа на заявление за такава промяна се представят на компетентните органи; тези документи и данни се представят също и на заявителя, когато те засягат откритата част от основната документация на активното вещество.

9. Специалните мерки, засягащи предотвратяването на пренасяне на спонгиформни енцефалопатии (материали с произход от преживно животно): на всяка стъпка от производствения процес заявителят трябва да демонстрира съответствието на използваните материали с Ръководството относно минимизиране на риска от пренасяне на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти и нейните актуализирани версии, публикувани от Комисията в Официален вестник на Европейския съюз. Демонстрирането на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши, като се представи или (за предпочитане) сертификат за годност по отношение на съответната монография от Европейската фармакопея, издаден от Европейската дирекция по качеството на медикаментите, или като се предоставят научни данни, които да аргументират такова съответствие.

10. По отношение на случайно привнесените вещества се представя информация, в която да се дава оценка на риска с оглед на потенциалното замърсяване със случайно привнесени вещества, независимо дали същите са с вирусен или невирусен характер, така, както е формулирано в съответните ръководства, както и в съответната обща монография и обща глава от Европейската фармакопея.

11. Цялата специална апаратура и съоръжения, които могат да се ползват на който и да е етап от производствения процес и операциите по контрол над производството на лекарствения продукт, се описват подробно и по подходящ начин.

12. Там, където е приложимо и необходимо, върху медицинската апаратура се поставя маркировка "СЕ" съгласно изискванията на законодателството на Общността.

Особено внимание се отделя на следните избрани елементи:

3.2.1 *Активно(и) вещество(а)*

3.2.1.1 **Обща информация и информация относно изходните материали и суровините**

а) Информацията относно номенклатурата на активното вещество се представя, като се включат препоръчителните Международно непатентовано наименование (INN), наименование по Европейската фармакопея, ако е приложимо, химическо(-и) наименование(-я).

Представят се също и структурната формула, включително относителната и абсолютната стереохимична формула,, молекулната формула и относителната молекулна маса. Ако е подходящо, за биотехнологичните лекарствени продукти се представя схематичната аминокиселинна последователност и относителната относителната молекулярна маса.

Представя се списък физико-химични и съответно други свойства на активното вещество, включително биологичната активност при биологичните лекарствени продукти.

б) За целите на настоящото приложение, под изходен материал се разбира всяко вещество с биологичен произход, като например, микроорганизми, органи и тъкани както с растителен, така и с животински произход, клетки или течности (включително кръв и плазма) с растителен или животински произход, както и биотехнологични клетъчни конструкции (клетъчни субстрати, рекомбинирани или не, включително първични клетки).

Биологичният лекарствен продукт е продукт, чието активни вещество е биологично вещество. Биологичното вещество е вещество, което се произвежда или извлича от биологичен източник и за чиято характеристика и за определянето на чието качество се провежда комбинация от физико-химико-биологични изпитвания, заедно с производствения процес и контрола върху него. За биологични лекарствени продукти се считат следните: имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти – производни от човешката кръв и човешката кръвна плазма, определени в параграфи 4 и 10 от член 1; лекарствените продукти, обхванати от част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93; лекарствени продукти за усъвършенствана терапия, както това е определено в част IV от настоящото приложение.

Всички останали вещества, които се използват за производство или извличане на активно(-и) вещество(-а), но от които това активно вещество не е пряко производно, като например реагентите, средите за клетъчните

култури, серум от телешки ембриони, адитиви и буфери, които се използват в хроматографията и т.н., са известни като суровини.

3.2.1.2 Процес на производство на активното(-ите) вещество(-а)

а) Описанието на производствения процес на активното(-ите) вещество(-а) представлява ангажимента, който се поема от заявителя по отношение на производството. За да се опише адекватно производствения процес и управлението на този процес, следва да се представи подходяща информация съгласно ръководствата, публикувани от агенцията.

б) Всички материали, необходими за целите на производството на активно(-и) вещество(-а), се представят във вид на списък, като се определи мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола върху тези материали. Представя се и информация, показваща, че материалите отговарят на стандартите, съответстващи за тяхното планирано приложение.

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

Представя се също и името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички производствени мощности, включени в производствения процес и изпитванията.

в) Относно биологичните лекарствени продукти се прилагат следните допълнителни изисквания:

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

Относно специалните мерки за предотвратяване пренасянето на спонгиформни енцефалопатии по животните, заявителят следва да покаже, че активното(-ите) вещество(-а) отговаря на Препоръката относно минимизиране на риска от пренасяне на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в Официален вестник на Европейския съюз. Когато се използват клетъчни банки, за клетъчните характеристики се показва, че не са претърпели изменения при преходното ниво, използвано за производството и по-нататък.

Семенните материали, клетъчните банки, контейнерите с плазма или серум и там, където е възможно, материалите, на които те са производни, се подлагат на изпитване за случайно привнесени вещества.

Ако присъствието на потенциално патогенни случайно привнесени вещества е неизбежно, то съответният материал се използва само след като претърпи допълнителна обработка, която да гарантира елиминирането и/или дезактивирането им, за което подлежи на потвърждение.

Когато това е възможно, производството на ваксини се основава на система от серии семена и на установени клетъчни банки. Що се отнася до бактериите и вирусите ваксини, то характеристиките на инфектиращия агент се демонстрират върху семената. Освен това устойчивостта на характеристиките на отслабване при живите ваксини се демонстрират върху

семената; ако това доказателство не се окаже достатъчно, характеристиките на отслабване се демонстрират също и на етап производство.

За лекарствените продукти, производни от човешка кръв или кръвна плазма, в съответствие с разпоредбите, формулирани в част III от настоящото приложение, се описват и се документират произходът и критериите за събиране, транспортиране и съхраняване на изходния материал.

Описват се производствените мощности и съоръжения.

г) Изпитванията и критериите за приемане на всеки важен етап, сведенията относно качеството и контрола върху междинните вещества, както и процесът на даване на потвърждение и/или оценка се осъществяват по подходящ начин.

д) Ако присъствието на потенциално патогенни случайно привнесени вещества е неизбежно, то съответният материал се използва, само след като претърпи допълнителна обработка, която да гарантира елиминирането и/или дезактивирането им, за което се получава и потвърждение в раздела, отнасящ се за оценката на вирусната безвредност.

е) Представя се описание и обсъждане на по-важните изменения по отношение на производствения процес при разработката и/или на обекта, в който се произвежда активното(-ите) вещество(-а).

3.2.1.3 Характеристика на активното(-ите) вещество(-а)

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

Представя се потвърждение по отношение на структурата на активното(-ите) вещество(-а) въз основа на физико-химични и/или имунологично-химични и/или биологични методи, както и информацията относно примесите.

3.2.1.4 Контрол върху активното(ите) вещество(а)

Представя се подробна информация по спецификациите, използвани за рутинен контрол на активното(-ите) вещество(-а), аргументацията в полза на избора на тези спецификации, методи на анализ и тяхното потвърждение.

Представят се резултатите от осъществените проверки върху отделни партии, произведени по време на разработването.

3.2.1.5 Референтни стандарти или материали

Референтните препарати и стандарти се определят и описват подробно. Когато е необходимо, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея.

3.2.1.6 Система от съдове и запушване на съдовете за съхраняване на активното(-ите) вещество(-а)

Представя се описание на системата от съдове и запушване на съдовете за съхраняване на активното(-ите) вещество(-а).

3.2.1.7 Устойчивост на активното(-ите) вещество(-а)

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

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията по устойчивостта, включително сведенията от процедурите за анализ на данните, използвани за генериране на данни, както и утвърждаването на тези процедури.

в) Представя се протокол по устойчивостта след издаване на разрешението, както и ангажимент по отношение на устойчивостта.

3.2.2 Готов лекарствен продукт

3.2.2.1 Описание и състав на готовия лекарствен продукт

Представя се описание на готовия лекарствен продукт и неговия състав. Сведенията включват описание на фармацевтичната форма и състава на всички съставки на готовия лекарствен продукт, тяхното количество на база единица, както и функциите на съставките на:

- активното(-ите) вещество(-а)

- съставката(-ите) на ексципиентите, независимо от тяхното естество и използвано количество, включително оцветителите, консервантите, спомагателните вещества, стабилизиращите вещества, сгъстителите, емулгаторите, овкусителите и ароматизиращите вещества и др. под.,

- съставките, които са предвидени да бъдат погълнати или приложени по друг начин на пациента, от външния слой покритие на лекарствените продукти (твърди капсули, меки капсули, капсули с анално приложение, филмтаблети и др.),

- тези подробности се придружават от всякакви необходими данни, засягащи вида съд и където това е необходимо, начина на запусване на тези съдове, заедно с подробности за механизмите, с които лекарственият продукт ще се използва или прилага и които ще придружават самия лекарствен продукт.

„Обичайната терминология”, която трябва да се използва за описание на съставките на лекарствените продукти, независимо от приложението на останалите разпоредби в член 8, параграф 3, буква в), означава:

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

- по отношение на останалите вещества, международните непатентовани наименования (INN), препоръчани от Международната здравна организация, или, ако не е възможно – точното научно обозначение; веществата, които нямат международни нетърговски имена (INN) или точно научно обозначение се описват в справка, в която се включва начинът на тяхното приготвяне, от какво са приготвени, какви добавки са включени и ако е необходимо – други важни подробности,

- по отношение на оцветителите – обозначение с код „Е”, дадено им в Директива 78/75/ЕИО на Съвета от 12 декември 1977 г. относно сближаването на правилата на държавите-членки по отношение на оцветителите, разрешени за използване в лекарствените продукти⁽¹⁾ и/или Директива 94/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 30 юни 1994 г. относно цветовете за използване в хранителни продукти⁽²⁾.

С цел представяне на „количествения състав” на активното(-ите) вещество(-а) на готовите лекарствени продукти е необходимо, в зависимост от фармацевтичната форма, за всяко активно вещество да се посочи: масата или броят единици биологична активност, или единици за доза, или за единица маса, или за единица обем.

Активното(-ите) вещество(-а), представено(-и) под формата на съединения или производни се обозначават количествено чрез общата им маса и ако е необходимо или важно – чрез масата активно вещество или вещества на молекулата.

За лекарствените продукти, съдържащи активно вещество, което е предмет на заявление за разрешение за търговия на територията на която и да е от държавите-членки за първи път, количествената справка за активното вещество, което представлява сол или хидрат, е изразена систематизирано чрез масата на активното вещество или вещества на молекулата. Всички лекарствени продукти, получили впоследствие разрешение в държавите-членки, разполагат със справка, в която количественият състав за едно и също активно вещество е отразен по един и същ начин.

Единиците за биологична активност се използват за вещества, които не могат да се дефинират молекулярно. Когато дадена международна единица за биологична активност е определена от Международната здравна организация, се използва именно тази единица. Когато дадена международна единица за биологична активност не е определена, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на веществата посредством използване, където е приложимо, на единиците от Европейската фармакопея.

3.2.2.2 Фармацевтична разработка

Тази глава се посвещава на информацията относно развойните изследвания, които се провеждат с цел да се установи, че формата на дозиранката, формулата, производственият процес, системата за запущване на съдовете, микробиологичните свойства и указанията за приложение са подходящи за

⁽¹⁾ ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18.

⁽²⁾ ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13.

планираното приложение, указано в документацията на заявлението за разрешение за търговия.

Изследванията, описани в настоящата глава, се различават от обичайните контролни изпитвания, които се провеждат съгласно спецификациите. Определят се и се описват най-важните параметри на формулата и характерните свойства на процеса, които е възможно да повлияят на серийната възпроизводимост, действието на лекарствения продукт и качеството на лекарствения продукт. Към допълнителните подкрепящи данни, когато това е подходящо, се дават препратки към съответните глави от модул 4 (Доклади от неклиничните изследвания) и модул 5 (Доклади от клиничните изследвания) от документацията на заявлението за разрешение за търговия.

а) Документира се съвместимостта на активното вещество с инертните пълнители, както и ключовите физикохимични характеристики на активното вещество, които могат да повлияят на действието на готовия лекарствен продукт или на съвместимостта на различните активни вещества в случаите на комбинираните продукти.

б) Документира се гамата инертни пълнители, и по-точно, по отношение на техните съответни функции и концентрация.

в) Представя се описание на разработването на готовия продукт, като се вземе предвид предложеният начин на приемане и приложение.

г) Дава се потвърждение за всякакви излишъци във формулата(-ите).

д) Що се отнася до физикохимичните и биологичните свойства, разглежда се и се документира всеки параметър, който има отношение към действието на готовия продукт.

е) Разглежда се изборът на производствен процес и усъвършенстването му, както и разликите между различните производствени процеси, които се използват за производството на базисните клинични серии, както и процесът, който се използва за производството на готовия лекарствен продукт.

ж) Документират се годността на съдовете и начинът им на запушване за целите на съхранението, транспортирането и използването на готовия лекарствен продукт. Може да се наложи да се разгледа възможното взаимодействие между лекарствения продукт и съда за съхранението му.

з) Микробиологичните свойства на дозиращата форма по отношение на нестерилните и стерилните продукти отговарят на предписанията на Европейската фармакопея и се документират в съответствие с нея.

и) С цел да се представи подходяща подкрепяща информация за етикетването, се документира съвместимостта на готовия лекарствен продукт с разредителя или дозиращото(-ите) устройство(-а).

3.2.2.3 Процес на производство на готовия лекарствен продукт

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

За тази цел се включва най-малко следното:

- посочват се различните етапи от производството, включително контрола на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваният за производството на фармацевтичната форма процес би могъл да доведе до противоположна промяна в съставките на продукта,
- в случаите, когато производството е с непрекъснат цикъл, се представят всички подробности, отнасящи се до предпазните мерки, които се използват за обезпечаване хомогенността на готовия лекарствен продукт,
- експерименталните изследвания, които гарантират производствения процес, когато се използва нестандартен метод на производство или когато са от критично значение за продукта,
- по отношение на стерилните лекарствени продукти - данни относно процеса на стерилизация и/или асептичните процедури,
- подробна серийна формула.

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички производствени мощности, включени в производствения процес и изпитванията.

б) Включват се данни по отношение на контролните изпитвания на продукта, които могат да се проведат на междинен етап от производствения процес с оглед обезпечаването последователността на производствения процес.

Тези изпитвания са от основно значение за проверката на съответствието на лекарствения продукт с формулата, когато по изключение даден кандидат предложи аналитичен метод за изпитване на готовия лекарствен продукт, който не включва количествен анализ на всички активни вещества (или на всички ексципиенти, които подлежат на същите изисквания като активните вещества).

Същото се отнася за случаите, в които контролът по качеството на готовия лекарствен продукт зависи от контролните изпитвания на самия производствен процес, и особено когато лекарственият продукт по същество е дефиниран чрез метода си на приготвяне.

в) Представят се описанието, документацията и резултатите от валидиращите изследвания на най-важните етапи или най-важните количествени анализи, използвани в производствения процес.

3.2.2.4 Контрол върху ексципиентите

а) Изброяват се всички материали, необходими за производството на ексципиенти, като се посочва мястото на всеки един в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали

Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на нормите, приети по отношение на тяхното приложение.

Оцветителите при всички случаи отговарят на изискванията на Директиви 78/25/ЕИО и/или 94/36/ЕО. Освен това оцветителите отговарят на изискванията на Директива 95/45/ЕО на Съвета, съответно изменена.

б) За всеки ексципиент се представят подробни спецификации. Процедурите за анализ на данните се описват и се утвърждават надлежно.

в) Специално внимание се отделя на ексципиентите с човешки или животински произход.

По отношение на специалните мерки за предотвратяване пренасянето на спонгиформни енцефалопатии с животински произход заявителят представя аргументация също и за ексципиентите, от която да следва, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с Ръководството относно минимизиране на риска от пренасяне на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти и нейните актуализирани версии, публикувани от Комисията в Официален вестник на Европейския съюз.

Аргументация в полза на съответствието с гореспоменатото указание може да се постигне или чрез представяне на сертификат за годност съгласно съответната монография относно пренасянето на спонгиформни енцефалопатии от Европейската фармакопея (за предпочитане), или чрез представяне на научни данни в потвърждение на такова съответствие.

г) Нововъведени ексципиенти

Относно ексципиента(-ите), който(които) се използва(т) за първи път по отношение на даден лекарствен продукт или се отличава(т) с нов начин на приложение, се описват в пълни подробности производството, характеристиката и контролът с препратки към данните за безвредността – както клинични, така и неклинични, като се спазва гореспоменатият формат по отношение на активното вещество.

Представя се документ, който съдържа подробни химични, фармацевтични и биологични сведения. Тези сведения се представят в същия ред, в който е представена и главата, посветена на активното(-ите) вещество(-а) в модул 3.

Информацията относно нововъведените инертни пълнители може да се представи като самостоятелен документ, изготвен във формата, описан в предходните параграфи. Когато заявителят и производителят на ексципиенти не съвпадат, въпросният отделен документ следва да бъде предоставен за ползване на заявителя, който да може да го представи на компетентните органи.

В модул 4 от документацията се представя допълнителна информация по изследванията на токсичността.

В модул 5 се представят клиничните изследвания.

3.2.2.5 Контрол върху готовия лекарствен продукт

За контрола върху готовия лекарствен продукт се представя серия от готовия лекарствен продукт, която включва всички единици от дадена фармацевтична форма, които са изработени от едно и също изходно количество материал и са преминали през едни и същи серии производство и/или процедури по

стерилизиране, или в случаите с непрекъснатия производствен цикъл – всички единици са произведени в един и същ отрязък от време.

Освен ако няма подходящо основание за друго, максимално допустимото отклонение в съдържанието на активното вещество на готовия лекарствен продукт не превишава $\pm 5\%$ в момента на излизане от цеха за производство.

Представя се подробна информация по спецификациите, аргументацията относно избора (пускане и трайност в неотворен вид), методите за анализ и тяхното потвърждение.

3.2.2.6 Референтни стандарти или материали

Референтните препарати и нормите, които се използват за изпитване на готовия лекарствен продукт, се определят и описват подробно, ако не са предварително представени в раздела, отнасящ се до активното вещество.

3.2.2.7 Система съдове и запушване на съдовете за съхраняване на готовия лекарствен продукт

Представя се описание на системата съдове и запушване на съдовете за съхраняване на готовия лекарствен продукт, включително идентичността на всеки материал за изработване на непосредствената опаковка. Спецификациите включват описание и идентификация. Там, където е подходящо, се включват методи, невключени във фармакопеята (с потвърждение).

Относно нефункционалните външни опаковъчни материали се представя само кратко описание. Относно функционалните външни опаковъчни материали се представя и допълнително описание.

3.2.2.8 Устойчивост на готовия лекарствен продукт

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

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията по устойчивостта, включително сведения относно процедурите за анализ на данните, използвани при генерирането на данни и потвърждаването на тези процедури; относно ваксините – когато е необходимо, се представят сведения за кумулативната устойчивост;

в) Представя се протокол за устойчивостта след разрешението и ангажименти по отношение на устойчивостта

4. МОДУЛ 4: НЕКЛИНИЧНИ ДОКЛАДИ

4.1 Формат и представяне

Общото съдържание на модул 4 е както следва:

- Съдържание
- Доклади от изследванията
 - *Фармакология*
 - Първична фармакодинамика

- Вторична фармакодинамика
- Фармакология на безвредността
- Фармакодинамични взаимодействия
- *Фармакокинетика*
 - Аналитични методи и потвърждаващи доклади
 - Абсорбция
 - Разпространение
 - Обмяна на веществата
 - Отделяне
 - Фармакокинетични взаимодействия (неклинични)
 - Други фармакокинетични изследвания
- *Токсикология*
 - Токсичност на единична доза
 - Токсичност на повторна доза
 - Генотоксичност
 - In vitro
 - In vivo (включително допълнителните токсикокинетични оценки)
 - Канцерогенност
 - Дългосрочни изследвания
 - Краткосрочни и средносрочни изследвания
 - Други изследвания
 - Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието
 - Плодовитост и ранно ембрионално развитие
 - Развитие на зародиша и плода
 - Пренатално и постнатално развитие
 - Изследвания, при които на плода (млади животни) е дадена доза и/или е направена по-нататъшна оценка
 - Местна поносимост
- *Други изследвания на токсичността*
 - Антигени
 - Иmunна токсичност
 - Механистични изследвания
 - Зависимост
 - Метаболити
 - Примеси
 - Други
- Библиография

4.2 Съдържание: основни принципи и изисквания

Особено внимание се отделя на следните избрани елементи:

1. Фармакологичните и токсикологичните изпитвания трябва да покажат:

а) потенциалната токсичност на продукта и всякакви опасни и нежелателни токсични въздействия, които могат да възникнат в предложените условия на приложение при хора; същите следва да бъдат оценени по отношение на съответните патологични прояви;

б) фармакологичните свойства на продукта в тяхната количествена и качествена връзка с предложеното приложение при хората. Всички резултати трябва да са надеждни и да са с всеобщо приложение. Когато е подходящо, се използват математически и статистически способности за проектиране на експериментални методи и за оценка на резултатите.

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

2. За биологичните лекарствени продукти, например имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти – производни от човешките кръв и кръвна плазма изискванията на настоящия модул може да трябва да бъдат приспособени за отделните продукти; следователно заявителят представя аргументация на програмата за изпитванията, която ще се провежда.

При установяването на програмата за изпитванията следва да се вземе предвид следното:

всички изпитвания, при които се изисква многократно прилагане на лекарствения продукт, се проектират с оглед на възможното индуциране на антитела и възможното взаимодействие с тях;

изследване на репродуктивната функция, на ембрионалната токсичност/токсичността при плода, на мутагенния потенциал и на канцерогенния потенциал. Когато се появят съмнения относно съставките извън активното(-ите) вещество(-а), изследването може да се замени с утвърждаване на тяхното премахване.

3. Токсикологията и фармакокинетиката на ексципиентите, използвани за първи път в областта на фармацевтиката, се подлагат на проучвания.

4. Когато съществува вероятност за значително разграждане по време на престой на склад на лекарствения продукт, се взема под внимание и токсикологията на продуктите от разграждането.

4.2.1 Фармакология

Фармакологичното изследване следва две различни линии на подход:

- първо, действията, имащи отношение към предложеното терапевтични приложение, се подлагат на адекватно проучване и се описват. Когато е възможно, се прилага признат и утвърден количествен анализ както *in vivo*, така и *in vitro*. Новите експериментални методи се описват така подробно, че да се даде възможност за тяхното многократно повторение. Резултатите се представят количествено, като се използват например криви на ефекта при различните дози, времеви криви и т.н. Когато е възможно, се правят сравнения с данни, свързани с дадено вещество или вещества с подобно терапевтично действие.

- Второ, заявителят проучва потенциалните нежелателни фармакодинамични ефекти върху физиологичните функции. Тези проучвания се провеждат с предварително разкриване на терапевтичната гама. Експерименталните методи се описват подробно, освен ако не представляват отработени стандартни процедури, така че да се даде възможност за тяхното многократно повторение, като изследователят се задължава да установи тяхната валидност. Всяко

съмнение за изменение на реакции, възникнали в резултат от многократното прилагане на веществото, се изследва.

Относно фармакодинамичното взаимодействие на лекарствения продукт се провеждат изпитвания на комбинации на активни вещества, които се налагат или във връзка с предпоставки от фармакологичен характер, или във връзка с показания за терапевтичното действие на тези вещества. В първия случай фармакодинамичното изследване показва взаимодействията, които биха могли да придадат на комбинация значение за терапевтичното приложение. Във втория случай, когато за комбинацията се търси научна аргументация за терапевтично експериментиране, с изследването се определя дали очакваните от комбинацията ефекти могат да се демонстрират върху животни, както и дали е възможно поне да се изследва значението на всякакви съпътстващи ефекти.

4.2.2 Фармакокинетика

Фармакокинетиката означава изучаване съдбата на активното вещество, на неговите метаболити в организма, и покрива изучаването на абсорбцията, разпределението, обмяната на веществата (биотрансформацията им) и отделянето на тези вещества.

Изучаването на тези различни фази може да се провежда главно посредством физични, химични и евентуално биологични методи, както и посредством наблюдение на действителната фармакодинамична дейност на самото вещество. Информация относно разпределението и елиминирането са необходими във всички случаи, когато такива данни се оказват незаменими за определянето на дозировката при хора, както и по отношение на химико-терапевтичните вещества (антибиотици и т.н.) и веществата, чието приложение зависи от техните нефармакодинамични въздействия (напр. многобройни диагностични агенти и др.).

Изследвания *in vitro* също могат да се провеждат, като се извлича полза от предимството при използването на човешки материал за сравнение с животински материал (напр., свързването на белтъчините, обмяната на веществата, взаимодействието между различните лекарства).

Необходимо е фармакокинетичното проучване на всички фармакологично активни вещества. При новите комбинации между известни вещества, които се били изследвани в съответствие с предписанията на настоящата директива, може да не се изискват фармакокинетични изследвания, ако изпитванията на токсичността и терапевтичните експерименти оправдават тяхното пропускане.

Фармакокинетичната програма се разработва така, че да позволява сравнение и екстраполиране между човешкия и животинския материал.

4.2.3 Токсикология

а) Токсичност при единична доза

Изпитването на токсичността на единична доза означава количествено и качествено проучване на токсичните реакции, които е възможно да възникнат вследствие на единично приложение на активното(-ите) вещество(-а), съдържащо(-и) се в лекарствения продукт, в пропорциите и физикохимичното състояние, в което те се съдържат в действителния продукт.

Изпитванията на токсичността на единична доза задължително се провеждат съгласно съответните ръководства, публикувани от агенцията.

б) Токсичност на многократна доза

Изпитванията на токсичността на многократна доза имат за цел да разкрият всички физиологични и/или анатомо-патологични изменения, които възникват при многократното приложение на активното вещество или комбинацията от активни вещества при изследване, както и да се определи взаимовръзката между тези изменения и дозирането.

Като цяло е желателно да се изпълнят две изпитвания – едното краткосрочно, с продължителност до четири седмици, а другото – дългосрочно. Продължителността на последното зависи от условията на клиничното приложение. Целта му е да покаже възможните странични ефекти, на които следва да се обърне внимание по време на клиничните изследвания. Продължителността се определя в съответните ръководства, публикувани от агенцията.

в) Генетична токсичност

Целите на изследването на мутагенния и кластогенния потенциал е да се разкрият възможните изменения вследствие на въздействието на дадено вещество върху генетичния материал на хора или клетки. Мутагенните вещества е възможно да представляват опасност за здравето при положение, че излагането на мутаген носи в себе си риска от индуциране на бактериална мутация, с възможни наследствени нарушения, както и риска от соматични мутации, включително такива, които водят до рак. Тези изследвания са задължителни за всички нови вещества.

г) Канцерогенност

Обикновено се изисква провеждането на изпитвания за разкриване на канцерогенни ефекти:

1. Тези изследвания се провеждат по отношение на всеки лекарствен продукт, за който се очаква, че ще се прилага клинично за по-продължителен период от време от живота на пациента, независимо дали приложението ще е непрекъснато или многократно и с периодично естество.
2. Тези изследвания са препоръчителни за някои лекарствени продукти, в случай че възникне съмнение относно възможния им канцерогенен потенциал, например, от продукт от същата категория или подобна структура, или от свидетелство от изследвания на токсичността при многократно приложение.
3. Не е необходимо да се провеждат изследвания с несъмнено генно-токсични съставки, след като се предполага, че същите представляват канцерогени, които се предават от вид на вид и представляват опасност за човека. Ако такъв лекарствен продукт се планира да се прилага хронично върху хора, възможно е да се окаже необходимо провеждането на хронично изследване с цел на ранен стадий да се разкрие възможен ефект на образуване на тумори.

д) Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Посредством подходящи изпитвания се провежда изследване на възможното разстройство на мъжката или женската репродуктивна функция, както и на вредните въздействия върху потомството.

Тези изпитвания включват изследвания относно въздействието върху мъжката или женската репродуктивна функция, изследвания върху токсичните и тератогенните ефекти на всички стадии на развитие от зачатие до половата зрялост, като се включват и латентните ефекти, когато лекарственият продукт във фаза проучване е приложен на женски индивид по време на бременност.

В случай на пропускане на тези изследвания се представя подходяща аргументация.

В зависимост от посоченото приложение на лекарствения продукт е възможно да се изискват и допълнителни изследвания по отношение на развитието на плода по време на приложението лекарствения продукт.

Обикновено се провеждат изследвания върху токсичността при зародиша и плода на два вида бозайници, единият от които следва да не е гризач. Провеждат се перинатални и постнатални изследвания върху поне един вид бозайник. Ако за метаболизма на лекарствения продукт при даден биологичен вид е известно, че е подобен на метаболизма при човека, желателно е този вид също да бъде включен. Желателно е също и единият от видовете да е същият като при провеждането на изследванията на токсичността при многократно прилагане на дозата.

Състоянието на научните познания към момента, когато се представят изследванията, също се взема под внимание, когато се определя проектът за изследванията.

е) Местна поносимост

Целта на изследванията на местната поносимост е да установи с положителност дали лекарствените продукти (включително активното(-ите) вещество(-а) и ексципиентите) се понасят от местата в организма, в които те могат да встъпят в контакт с лекарствения продукт след неговото клинично прилагане. Стратегията на изпитванията е такава, че всички механични ефекти от приложението на лекарствения продукт, както и чисто физикохимичното му действие, могат да се отличават от токсикологичните и фармакодинамичните.

Изпитването на местната поносимост към даден препарат се извършва, след като се премине през предварителна подготовка за приложение спрямо хора, като при лечението на контролната(-ите) група(-и) се използва носител и/или ексципиенти. Когато е необходимо, се включват вещества за положителен контрол/референтни вещества.

Разработването на изпитвания на местната поносимост (избор на биологични видове, продължителност, честота и път на прилагане, дозировка) зависи от това как проблемът ще бъде изследван и от предложените условия за прилагане в клиничната практика. Там, където е подходящо, се изпълнява реверсивност на локалните нарушения.

Изследванията върху животни могат да се заменят с утвърдени изпитвания *in vitro*, при положение, че резултатите от изпитванията са със сравнимо качество и полза за целите на оценката на безвредността

Относно химикалите, които се прилагат кожно (напр., дермално, анално, вагинално), се дава оценка на потенциала на осезанието в поне една от изпитните системи, които са на разположение в момента (количествен анализ при морското свинче или количествен анализ на локалните лимфни възли).

5. МОДУЛ 5: ДОКЛАДИ ОТ КЛИНИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

5.1 Формат и представяне

Общото съдържание на модул 5 е както следва:

- Съдържание за докладите от клиничните изследвания
- Таблично изброяване на всички клинични изследвания
- Доклади от клиничните изследвания
 - Доклади от биофармацевтичните изследвания
 - Доклади от изследванията на биофармацевтичните запаси
 - Сравнителни доклади от изследванията на биофармацевтичните запаси и биоеквивалентността
 - Доклад по изследването на корелацията *in vitro* – *in vivo*
 - Доклади по биоаналитичните и аналитичните методи
 - Доклади, отнасящи се до фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали
 - Доклади от изследванията на свързването на плазмените белтъчини
 - Доклади от изследванията на хепатитния метаболизъм и взаимодействие
 - Доклади от изследванията с използване на други видове човешки биоматериали
 - Доклади от човешките фармакокинетични изследвания
 - Доклади от изследванията на фармакокинетиката на здрави субекти и първоначалната поносимост
 - Доклади от изследванията на фармакокинетиката на пациенти и първоначалната поносимост
 - Доклади от изследванията на фармакокинетичния вътрешен фактор
 - Доклади от изследванията на фармакокинетичния външен фактор
 - Доклади от изследванията на фармакокинетиката на населението
 - Доклади от човешките фармакодинамични изследвания
 - Доклади от изследванията на фармакодинамиката и фармакокинетиката/ фармакодинамиката на здрави субекти
 - Доклади от изследванията на фармакодинамиката и фармакокинетиката/ фармакодинамиката на пациенти
 - Доклади от изследвания на ефикасността и безвредността
 - Доклади от контролирани клинични изследвания, отнасящи се до съответното показание
 - Доклади от неконтролирани клинични изследвания
 - Доклади от анализи на данни от повече от едно изследване, включително всички формални интегрирани анализи, мета-анализи и сравнителни анализи
 - Други доклади от изследвания
 - Доклади от опита, придобит след пускане на лекарствения продукт в продажба
 - Библиография

5.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

Особено внимание следва да се обърне на следните избрани елементи:

а) Клинични подробности, представени съгласно член 8, параграф 3, (i) и член 10, параграф 1, трябва да дават възможност за съставянето на достатъчно научно обосновано и валидно становище по отношение на това дали лекарственият продукт отговаря на критериите за предоставяне на разрешение за търговия. Вследствие на това съществено изискване е резултатите от всички клинични изследвания да се съобщят – били те благоприятни или неблагоприятни.

б) Клиничните изследвания трябва винаги да се предшества от подходящи фармакологични и токсикологични изпитвания, които се провеждат върху животни съгласно изискванията в модул 4 от настоящото приложение. Изследователят трябва да се запознае със заключенията от фармакологичните и токсикологичните изследвания, следователно заявителят трябва да му предостави най-малко брошура, в която да са включени всички важни сведения, станали известни преди началото на клиничното изпитване, включително химичните, фармацевтичните и биологичните данни, токсикологичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните данни при животните и резултатите от по-ранните клинични опити, снабдени с подходящи данни в подкрепа на естеството, мащаба и продължителността на предложения опит; пълните фармакологични и токсикологични доклади се представят при поискване. Относно материалите с човешки и животински произход се използват всички налични средства с цел обезпечаване предотвратяването на предаване на заразни агенти преди началото на опита.

б) Титулярите на разрешение за търговия разполагат с основните документи за клинични опити (включително формуляри за доклади по случаите), различни от медицинските документации на субекта, които да се съхраняват от притежателите на данните:

- най-малко 15 години след извършването или прекратяването на опита;

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

- или най-малко две години след прекратяването на клиничната разработка по продукта от изследването.

Медицинските документации на субекта следва да се задържат съгласно приложимото законодателство и в съответствие с максималния период от време, разрешен от болничното заведение, институция или частно здравно заведение.

Документите обаче се съхраняват за по-дълъг период от време, ако това се изисква от приложимите регулационни разпоредби или от споразумение със спонсора.

Спонсорът или друг притежател на данните задържа всички останали документи, имащи отношение към опита, докато продуктът получи разрешение. Тази документация включва: протокола, включително обосновката, цели и статистически проект и методология на опита, заедно с условията, при които опитът се провежда, както и подробности от продукта на изследването,

референтния лекарствен продукт и/или използваното плацебо; стандартните оперативни процедури; всички писмени становища от протокола, заедно с процедурите; брошурата на изследователя; доклад от всяко изследване на субект; окончателен доклад; сертификати от проверки, ако има такива. Окончателният доклад се задържа от спонсора или от следващия притежател за срок от пет години след изтичането срока на разрешението за лекарствения продукт.

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

Всички промени в собствеността върху данните се документират.

Всички данни и документи се представят при поискване от съответните органи.

г) Подробностите от всеки клиничен опит трябва да съдържат достатъчно данни, които да дават възможност за даване на обективна оценка:

- протоколът, включително обосновката, целите и статистическият проект и методологията на опита, заедно с условията, при които се изпълнява и подробности около използвания за изследване лекарствен продукт
- сертификати от одити, ако са налице
- списък на изследователите, като всеки изследовател фигурира с името си, адрес, ангажименти, квалификация, задължения в клиниката, държава, в която е проведено изследването, като информацията се събира за всеки пациент поотделно, включително формулярите за докладите по случаите за всеки субект на изследване
- заключителен доклад, подписан от изследователя, а в случаи на изследвания, провеждани в няколко изследователски центъра – от изследователите или от координатора (ръководителя) на изследванията.

д) Подробностите по клиничните изследвания, за които стана дума по-горе, се предоставят на съответните компетентни органи. При сключването на договора си с компетентните органи обаче изследователят може да пропусне част от тази информация. Пълна информация се предоставя само при поискване.

Изследователят в своите заключения по експерименталния материал изразява мнение относно безвредността на продукта при нормални условия на приложение, поносимостта на продукта, ефикасността му, както и всякакви други полезни сведения, свързани с показанията и противопоказанията, дозировката и средната продължителност на лечението, както и всякакви специални мерки, които да се вземат по време на лечението и клиничните симптоми при предозиране. При докладване на резултатите от изследвания, провеждани в няколко изследователски центъра, главният изследовател изразява в своите заключения становище относно безвредността и ефикасността

на изследвания лекарствен продукт от името на всички изследователски центрове.

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

1. броят и полът на лекуваните субекти;
2. подборът и възрастовото разпределение на изследваните групи пациенти и сравнителните изпитвания;
3. броят предварително изтеглени от изследванията пациенти и причините за тяхното изтегляне;
4. там, където са проведени изследвания при горните условия, се посочва дали:
 - не са били подложени на никакво лечение
 - са получили плацебо
 - им е даван друг лекарствен продукт с известно действие
 - им е приложено лечение, различно от терапията с използване на лекарствени продукти
5. честотата на наблюдаваните странични реакции;
6. подробности относно пациентите от контингента с повишен риск, например, хора в напреднала възраст, деца, бременни жени, жени с менструация, или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специална преценка;
7. параметри или критерии за оценка на ефикасността и резултати по тези параметри;
8. статистическа оценка на резултатите, когато това се налага от проекта за опитите и намесените променливи фактори.

ж) Освен това, изследвателят винаги посочва своите наблюдения върху:

1. всички признаци на привикване, зависимост или трудности при отвикването на пациенти от лекарствения продукт;
2. всички наблюдавани взаимодействия с други едновременно прилагани лекарствени продукти;
3. критериите, определящи изключването на дадени пациенти от опитите;
4. всички смъртни случаи, настъпили по време на опита или в периода след него.

з) Подробности, засягащи нова комбинация лекарствени вещества трябва да са идентични на тези, които се изискват за новите лекарствени продукти, като същевременно се привеждат основания в полза на безвредността и ефикасността на комбинацията.

и) Пълното или частичното пропускане на данни трябва да се обясни. Ако по време на опитите се получат някакви неочаквани резултати, трябва да се проведат и подложат на анализ по-нататъшни предклинични токсикологични и фармакологични изследвания.

й) Ако лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно прилагане, се посочват подробности относно всички разновидности фармакологично

действие, което се проявява след многократна употреба, както и установяване на дозировката при дългосрочна употреба.

5.2.1 Доклади от биофармацевтичните изследвания

Представят се докладите за биологичната годност, сравнителната биологична годност, докладите за биологичната еквивалентност, докладите от корелационните изследвания *in vitro* и *in vivo*, както и биоаналитичните и аналитичните методи.

Освен това, там, където е необходимо, се прави оценка на биологичната пригодност с цел да се покаже биологичната еквивалентност на лекарствените продукти, за които става дума в член 10, параграф 1, буква а).

5.2.2 Доклади по изследванията, свързани с фармакокинетиката с използване на човешки биологични материали

По смисъла на настоящото приложение, под „човешки биологични материали” се разбират всякакви белтъчини, клетки, тъкани и други сродни материали, извлечени от човешки източници, които материали се използват *in vitro* и *in vivo* за оценка на фармакокинетичните свойства на лекарствените вещества.

Във връзка с това се представят доклади от изследванията по свързване на белтъчините в плазмата, хепатитния метаболизъм, както и изследванията върху взаимодействията на активното(-ите) вещество(-а) и изследвания по отношение на други видове човешки материали.

5.2.3 Доклади от хуманните фармакокинетични изследвания

а) На изследване подлежат следните характеристики:

- абсорбция (коефициент и степен)
- разпределение
- обмяна на веществата
- отделяне

Описват се клинично значимите белези, включително реалните последици на кинетичните данни по отношение на режима на дозировката, особено при пациентите от рисковите групи, както и разликите между човека и животинските видове, използвани в предклиничните изследвания.

Освен стандартните многократни фармакокинетични изследвания на образците, фармакокинетични анализи на населението, основани върху случайно взети отделни проби по време на клиничните изследвания също могат предизвикат въпроси относно приноса на външните и вътрешните фактори към разнообразието на връзката доза - фармакокинетични реакции. Представят се докладите по фармакокинетичните изследвания и изследванията на първоначалната поносимост при здрави индивиди и при пациенти, докладите по фармакокинетичните изследвания за оценка на ефектите на външните и вътрешните фактори, както и докладите от фармакокинетичните изследвания на населението.

б) Ако е прието лекарственият продукт да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се посочват данни за проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможно изменение на фармакологичното действие.

Фармакокинетичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества също се подлагат на изследване.

5.2.4 Доклади от хуманните фармакодинамични изследвания

а) Фармакодинамичното действие се представя в корелация с ефикасността, като тук се включва следното:

- връзката доза-реакция и факторът време;
- аргументация на дозировката и условия за приложението;
- начин на действие, ако е възможно.

Описва се фармакодинамичното действие, несвързано с ефикасността.

Демонстрирането на фармакодинамичните ефекти върху хора само по себе си не е достатъчно за аргументиране на изводите по отношение на някой отделно взет потенциален терапевтичен ефект.

б) Ако лекарственият продукт е прието да се прилага едновременно с други лекарствени продукти се дават подробности относно проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможно изменение на фармакологичното действие.

Фармакодинамичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества също се подлагат на изследване.

5.2.5 Доклади от изследванията на ефикасността и безвредността

5.2.5.1 Доклади от контролираните клинични изследвания, отнасящи се до представеното показание

Като цяло клиничните изследвания се извършват по възможност във вид на „контролирани клинични изследвания”, рандомизират се по съответния начин спрямо плацебото и спрямо утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност; по отношение на какъвто и да било друг проект се дава аргументация. Лечението на контролните групи варира при отделните случаи, а също така зависи от решенията, които се вземат с оглед етиката и терапевтичната област. По такъв начин, в някои случаи може се окаже подходящо да се сравни ефикасността на даден нов лекарствен продукт с тази на вече утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, отколкото да се сравнява с ефекта на плацебото.

1. Доколкото това е възможно и особено при изследвания, при които ефектът на продукта не е възможно да се измери по обективен начин, се предприемат стъпки, които да предотвратят отклоненията, особено посредством методите на рандомизирането и затъмняването.

2. Протоколът от изследването трябва да съдържа подробно описание на статистическите методи, които се използват, броя пациенти и причините за избора (включват се изчисления относно мощността на изследването) нивото на важност, както и описание на статистическата единица. Документират се взетите за предотвратяването на отклонението мерки, особено методите на рандомизирането. Включването на голям брой субекти в даден опит не се разглежда като адекватно заместване на добре проведен и контролиран опит.

Данните относно безвредността се разглеждат, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Комисията, като особено внимание се обърне на фактите, появили се в резултат от промяната в дозировката, както и в резултат от появата на необходимост от употреба на съпътстващо лекарство, някои сериозни странични реакции, явления, от които произтича оттегляне, както и смъртни случаи. Идентифицират се всички пациенти или групи пациенти, принадлежащи към контингента с повишен риск, като особено внимание следва да се отдели на потенциално уязвимите пациенти, чийто брой е възможно да е незначителен, например, деца, бременни жени, възрастни хора с крехко здраве, хора с отбелязани аномалии при обмяната на веществата или в отделителната система и т.н. Описват последиците от оценката на безвредността по отношение на възможната употреба на лекарствения продукт.

5.2.5.2 Доклади от изследванията върху докладите от неконтролираните клинични изследвания на анализите на данните от повече от едно изследване и други доклади от клинични изследвания

Представят се такива доклади.

5.2.6 Доклади от опита, придобит след получаване на разрешение за търговия
Ако лекарственият продукт вече е получил разрешение в трети страни, при възможност се представя информация относно странични реакции на съответния лекарствен продукт и лекарствените продукти, които съдържат същото активно(-и) вещество(-а) във връзка с дозировките.

5.2.7 Формуляри за доклади по отделни случаи и списъци с индивидуални пациенти

Когато в съответствие със съответните ръководства, публикувани от агенцията, се предават формулярите за докладите по случаите и списъците с отделни пациенти, те се подреждат и представят в същия ред, в който са предадени и съответно заведени и докладите по клиничните изследвания.

Част II

СПЕЦИФИЧНА ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ НЕЯ

Някои лекарствени продукти притежават специфични свойства, които са от такъв характер, че е необходимо всички изисквания относно документацията за разрешение за търговия, формулирани в част I от настоящото приложение, да се променят. С оглед такива специфични ситуации заявителите се придържат към подходяща и изменена форма на представяне на документацията.

1. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ С УТВЪРДЕНО ЛЕЧЕБНО ПРИЛОЖЕНИЕ

За лекарствените продукти активното(-ите) вещество(-а), за които съществува „утвърдено лечебно приложение” по смисъла на член 10, параграф 1, буква а), (ii), с призната ефикасност и приемливо равнище на безвредност, се прилагат следните специфични правила.

Заявителят представя модули 1, 2 и 3 така, както е описано в част I от настоящото приложение.

В модули 4 и 5 подробната научна библиография разглежда неклиничните и клиничните характеристики.

С цел да се демонстрира утвърдената употреба на лекарствения продукт се прилагат следните специфични правила:

а) Факторите, които се вземат предвид с цел установяването на утвърдено лечебно приложение на съставки на лекарствени продукти са, както следва:

- времето, през което веществото е използвано;
- количествени аспекти на употребата на веществото;
- степента на научния интерес, предизвикан от употребата на веществото (отразен в научни издания), както и
- еднозначността на научните оценки.

Следователно е възможно да са необходими различни периоди от време за установяването на утвърденото лечебно приложение на различните вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за установяването на утвърденото лечебно приложение на дадена съставка на даден лекарствен продукт, не може да е по-малко от десет години от първата системна и документирана употреба на даден лекарствен продукт в рамките на Общността.

б) В документацията, представена от заявителя, следва да са обхванати всички аспекти при оценяването на безвредността ни/или ефикасността, както и да е включен или да има позоваване на преглед на литературата по въпроса, като се вземат предвид изследванията, проведени преди пускането в търговската мрежа и след това, както и всичко, публикувано в научните издания по отношение на опита под формата на епидемиологични изследвания и особено на сравнителни епидемиологични изследвания. Трябва да се представи цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. Относно разпоредбите за „утвърдено лечебно приложение” от особена важност е да се изясни, че „библиографската справка”, в която има препратки към други източници на

доказателства (изследвания, проведени след пускане на даден лекарствен продукт на пазара, епидемиологични изследвания и т.н.), а не само данните, свързани с изпитванията и опитите, могат да служат като валидно доказателство за безвредността и ефикасността на даден продукт, ако в заявлението по задоволителен начин се обяснява и аргументира използването на тези източници на информация.

в) Особено внимание трябва да се обърне на всякакви липсващи сведения, като за това трябва да се представи аргументация за това защо може да се подкрепи приемливо ниво на безвредността и/или ефикасността въпреки липсата на някои изследвания.

г) В неклиничните и/или клиничните прегледи трябва да се обясни значението на всички дадени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара.

д) Опитът, придобит след пускане на пазара на други продукти, които съдържат същите съставки, е от особено значение, поради което заявителите следва да наблегнат особено върху този именно въпрос.

2. СХОДНИ ПО СЪЩЕСТВО ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

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

б) Заявления на базата на член 10, параграф 1, буква а), (i) (сходни по същество лекарствени продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I на настоящото приложение заедно с данните, показващи биологичната годност и биоеквивалентността с оригиналния лекарствен продукт, при условие че последният не е биологичен лекарствен продукт (виж част II, 4 „Сходни лекарствени продукти”).

За тези продукти неклиничните/клиничните обзори/обобщения се фокусират върху следните елементи:

- основанията да се твърди сходство по същество;
- обобщение на примесите в сериите на активното(-ите) вещество(-а), както и на готовия продукт (и където е приложимо, на продуктите от разграждането, получаващи се по време на съхранението), предложени за използване в продукта, с който ще се търгува, заедно с оценка на тези примеси;
- оценка на изследванията на биоеквивалентността или обосновка за това, изследванията да не се провеждат, като се вземат предвид ръководствата относно „Изследване на биологичната годност и биоеквивалентността”;

- актуализиран списък на публикуваната литература, свързана с веществото и настоящото приложение. Приема се анотация на статиите в списания „peer review” за тази цел;
- всяко твърдение в обобщението на характеристиките на продукта, което не е известно или за което не може да се направи заключение свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група следва да се разгледа в неклинични/клинични обзори/обобщения и да се докаже чрез публикуваната литература и/или допълнителни изследвания.
- ако е приложимо, при твърдение за сходство по същество заявителят следва да представи допълнителни данни с цел да се докаже еквивалентността на безвредното и ефективно действие на различни соли, естери или производни на разрешено активно вещество;

3. ДОПЪЛНИТЕЛНИ ДАННИ, КОИТО СЕ ИЗИСКВАТ В СПЕЦИФИЧНИ СИТУАЦИИ

Когато активното вещество на сходен по същество лекарствен продукт съдържа същата терапевтична част като оригиналния разрешен продукт, свързана с различна сол/естер комплекс/производно се представя доказателство за това, че няма промяна във фармакокинетиката на частта, фармакодинамиката и/или токсичността, която би могла да промени профила на безвредност/ефикасност. Ако случаят не е такъв, тази асоциация се смята за ново активно вещество.

Ако лекарственият продукт е предвиден за различна терапевтична употреба или се представя в различна фармацевтична форма, или се прилага по различен начин или в различна концентрация или с различна дозировка, се представят резултати от подходящи токсикологични и фармакологични тестове и/или клинични изпитания.

4. СХОДНИ БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Възможно е разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), (iii) да се окажат недостатъчни по отношение на биологичните лекарствени продукти. Ако сведенията, които се изискват при сходните по същество продукти (генерични продукти) не позволяват да се покаже сходното естество на два биологични лекарствени продукта, се представят допълнителни данни, особено по токсикологичния и клиничния профил.

Когато даден биологичен лекарствен продукт, както е определено в част I, параграф 3.2 от настоящото приложение, който се отнася до даден оригинален лекарствен продукт, за който е издадено разрешение за търговия в рамките на Общността, се представя за получаване на разрешение за търговия от независим кандидат след изтичането на периода за запазване на данните, се прилага следният подход.

- Подлежащата на представяне информация не се изчерпва с модули 1, 2 и 3 (фармацевтични, биологични и химични данни), подкрепени с данните за биоеквивалентността и биологичната

годност. Видът и количеството допълнителни данни (т.е. токсикологичните и другите неклинични подходящи клинични данни) се определят на база всеки отделен случай в съответствие със съответните научни предписания.

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

Общите принципи, които трябва да се приложат, са насочени към публикуваното от агенцията ръководство, отчитащо характеристиките на дадения лекарствен продукт. В случай, че лекарствен продукт, на който първоначално е издадено разрешение за търговия, има повече от едно показание, следва да се даде оправдание на ефикасността и безвредността на лекарствения продукт, за който се твърди, че е сходен, или ако е необходимо, показанията, за чието наличие се претендира, да се демонстрират поотделно.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ С УСТАНОВЕНИ КОМБИНАЦИИ

Заявленията, основани на член 10, параграф 1, буква б) се отнасят единствено за лекарствени продукти, произведени от поне две активни вещества, за които не е получено предварително разрешение като за лекарствен продукт с установена комбинация.

В такива заявления се представя пълна документация (модули 1 - 5) на лекарствен продукт с установена комбинация. Когато е приложимо, се представя информация относно производствените предприятия, външните агенти и оценка на безвредността.

6. ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ПРИ ИЗКЛЮЧИТЕЛНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Когато съгласно член 22, заявителят демонстрира, че не е в състояние да представи всеобхватни данни относно ефикасността и безвредността при нормални условия на употреба, поради това, че:

- показанията, за които е предназначена употребата на въпросният продукт, са толкова рядко срещани, че заявителят, по обясними причини, не може да представи пълен доказателствен материал или;
- състоянието на научните познания към момента е такова, че не могат да се представят всеобхватни сведения или;
- би било против общоприетите принципи на лекарската етика да се събират такива сведения,

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

Тези задължения могат да включват следното:

- заявителя изпълнява определена програма от изследвания в рамките на периода от време, определен от компетентния орган, като резултатите от тези изследвания формират основата за преценка на съотношението полза/риск;
- въпросният лекарствен продукт може да се предоставя единствено по лекарско предписание, като в определени случаи може да се употребява само под стриктен лекарски контрол, евентуално в болнично заведение, а при радиофармацевтиците – само под контрола на оправомощено лице;
- листовката с упътвания в опаковката, както и всяка медицинска информация привличат вниманието на общопрактикуващия лекар към факта, че съществуващите данни за въпросния лекарствен продукт все още не съответстват изискванията в определени специфични отношения.

7. КОМБИНИРАНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

Комбинираните заявления за разрешения за търговия означават документация за заявления за разрешение за търговия, когато модули 4 и/или 5 се състоят от комбинация от доклади по ограничени неклинични и/или клинични изследвания, осъществени от заявителя, като са включени и библиографски справки. Всички останали модули отговарят на структурата, описана в част I на настоящото приложение. Компетентният орган приема предложения формат, представен от заявителя на базата на всеки случай поотделно.

ЧАСТ III

СПЕЦИАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящата част са изложени специалните изисквания по отношение на естеството на определени лекарствени продукти.

1. БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

1.1. Лекарствени продукти на базата на кръвната плазма

По отношение на лекарствените продукти, извлечени от човешка кръв или кръвна плазма и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3, изискванията за документацията, посочени в „Информация, свързана с изходните материали и суровините”, „изходните материали, приготвени от човешка кръв/плазма” могат да се заменят с основна документация за плазмата в съответствие с настоящата част.

а) Принципи

По смисъла на настоящото приложение:

- основна документация за плазмата означава отделна документация, която е отделена от документацията за разрешение за търговия, в което се дава цялата необходима подробна информация относно характеристиките на цялата човешка кръвна плазма, използвана като изходен материал и/или като суровина за производството на субфракции/междинни фракции, съставки на инертните материали и активното(-ите) вещество(-а), които представляват част от лекарствените продукти или медицинските устройства, разгледани в Директива 2000/70/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 16 ноември 2000 г. за изменение на Директива 93/42/ЕО на Съвета по отношение на медицинските устройства, които включват устойчиви производни от човешка кръв или човешка кръвна плазма⁽¹⁾.
- Всеки център или предприятие, в което се осъществява разделяне на фракции/обработка на човешката кръвна плазма, подготвя и осъвременява пакет подробна информация относно ОДП.
- Основната документация за плазмата се представя от заявителя за разрешение за търговия или титуляра на разрешение за търговия на агенцията или на компетентния орган. Когато заявителят за разрешение за търговия или титулярът на разрешение за търговия не съвпада с титуляра на основната документация за плазмата, ОДП става достъпна за заявителя или титуляра на разрешение за търговия, за да се предаде на компетентните органи. Във всеки случай, заявителят или титулярът на разрешение за търговия поема отговорността за лекарствения продукт.
- Компетентният орган, който оценява разрешението за търговия изчаква агенцията да издаде сертификат преди да се произнесе по заявлението.
- **Всяка документация** за разрешение за търговия, в която се съдържа съставка-производна от кръвна плазма, се позовава на основната документация за плазма, съответстваща на плазмата, използвана за изходен материал/суровина.

б) Съдържание

В съответствие с член 109, изменен с Директива 2002/98/ЕО, отнасящ се до изискванията към донорите и изпитването на даренията, основната документация за плазмата съдържа информация за плазмата, използвана за изходен материал/суровина, и по-специално:

1. Произход на плазмата

- (i) информация относно центровете и институтите, в които се осъществява набирането на кръвта/плазмата, включително инспекции и одобрения, както и епидемиологични данни за инфекции, преносими по кръвен път;

⁽¹⁾ ОВ L 313, 13.12.2000, стр. 22

(ii) информация относно центрoвете и институтите, в които се осъществява изпитването на дарената кръв и плазмените резервоари, включително състояние на инспекционната дейност и одобренията

(iii) критерии за избиране/изключване на донори на кръв/кръвна плазма

(iv) система по места, която да позволява да се проследи пътеката на всяка дарена кръв/плазма от центъра за даряване на кръв/плазма до крайните продукти и обратно.

2. Качество и безвредност на плазмата

(i) съответствие с Европейската фармакопея

(ii) изпитване на дарената кръв/плазма и резервоарите за агенти на инфекции, включително информация относно методите на изпитване, както и по отношение на резервоарите с плазмата, данни за утвърждаването на приложените изпитвания.

(iii) технически характеристики на пликoвете за събиране на кръвта и плазмата, включително информация относно използваните противосъсирващи разтвори.

(iv) условия за съхраняване и транспортиране на плазмата.

(v) процедури за извършване на инвентаризация и/или карантинни условия.

(vi) характеристика на плазмения резервоар

3. Съществуващата система между производителя на лекарствения продукт, произведен от кръвна плазма и/или институцията, която се занимава с кръвните фракции/обработка на кръвта, от една страна, и центрoвете и институтите за изпитване, от друга страна, която определя условията за тяхното взаимодействие и съгласуваните помежду им спецификации.

Освен това основната документация за плазмата включва списък лекарствени продукти, за които е валидна основната документация за плазмата; дали на лекарствените продукти е издадено разрешение за търговия или те се намират в процес на очакване на такова разрешение за търговия, включително лекарствените продукти, за посочени в член 2 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, отнасяща се до прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични опити върху лекарствените продукти за хуманна употреба.

в) Оценяване и сертифициране

- При лекарствените продукти, които все още не са получили разрешение, заявителят за разрешение за търговия представя пълна документация на компетентния орган, придружена от отделна основна документация за плазмата в случаите, когато все още не съществува такова.

- Основната документация за плазмата е предмет на научно и техническо оценяване, което се осъществява от агенцията. В резултат на положителна оценка за основната документация за плазмата се издава сертификат съгласно

законодателството на Общността, което се придружава от доклад по оценката. Издаденият сертификат важи на територията на цялата Общност.

- Основната документация за плазмата се актуализира и подлежи на ежегодно подновяване.

- Измененията, които впоследствие се въвеждат по отношение на условията за основната документация за плазмата трябва да следват процедурата по оценяването, установени в Регламент (ЕО) № 542/95 на Комисията ⁽¹⁾, която се отнася до проучването на измененията в разрешението за търговия, включени в обхвата на Регламент (ЕИО) № 2309/93 от 22 юли 1993 относно установяване на общностни процедури за предоставяне на разрешение и за надзор на лекарствените продукти за хуманна и ветеринална употреба и относно създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти ³. Условията за оценка на тези промени са установени в Регламент (ЕО) № 1085/2003.

- Като втора стъпка от разпоредбите в първия, втория, третия и четвъртия параграф, компетентните органи, които ще издават или вече са издали разрешение за търговия, вземат предвид сертифицирането, подновяването на сертификата или измененията в основната документация за плазмата на въпросния лекарствен продукт.

- Чрез дерогация от разпоредбите на второ тире от настоящата точка (оценяване и сертифициране), когато дадена основна документация за плазмата съответства само на лекарствените продукти, произведени от кръв/кръвна плазма, разрешението за търговия на които е ограничено в рамките на само една от държавите-членки, националният компетентен орган на тази държава-членка извършва научно-техническо оценяване на въпросната основна документация за плазмата.

1.2 Ваксини

Относно ваксините за хуманна употреба и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3 относно „Активните вещества” и в случай, че са основани върху системата основна документация за плазмата на ваксинния антиген, се прилагат следните изисквания.

Документацията за разрешение за търговия на дадена ваксина, различна от ваксината за човешкия грип, задължително включва основна документация на ваксинния антиген, който представлява активното(-ите) вещество(-а) на тази ваксина.

а) Принципи

По смисъла на настоящото приложение:

- Основна документация на ваксинния антиген означава отделна част от документацията за заявлението за разрешение за търговия за ваксина, който съдържа цялата необходима информация от биологично, фармацевтично и

⁽¹⁾ ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 15

³ ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

химично естество, и се отнася до всяко от активните вещества, което представлява част от този лекарствен продукт. Отделната част може да бъде обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от един и същ кандидат или титуляр на разрешение за търговия.

- Дадена ваксина може да съдържа един или повече отделни ваксинни антигени. Активните вещества са толкова на брой, колкото и ваксинните антигени, присъстващи в дадена ваксина.

- Комбинираната ваксина съдържа най-малко два различни ваксинни антигена, които служат за предотвратяване на едно или няколко инфекциозни заболявания.

б) Съдържание

Основната документация на ваксинния антиген съдържа следната извлечена от съответната част (активно вещество) на модул 3 информация относно „Данни за качеството”, така, както това е очертано в част I от настоящото приложение:

Активно вещество

1. Обща информация, включително съответствие на съответната(-ите) монография(-и) от Европейската фармакопея.
2. Информация относно производството на активното вещество – тази позиция трябва да обхваща производствения процес, информация относно изходните материали и суровините, специални мерки по ТСЕ и оценка за безвредността на външните агенти, както и производствените съоръжения и оборудване.
3. Характеристика на активното вещество
4. Контрол на качеството на активното вещество
5. Референтни стандарти и материали
6. Система съдове за съхранение и запушване на съдовете с активното вещество
7. Устойчивост на активното вещество

в) Оценяване и сертифициране

- За нови ваксини, които съдържат нов ваксинен антиген, заявителят представя на компетентния орган пълна документация за разрешение за търговия, в която да са включени всички основни документации за ваксинните антигени, съответстващи на всеки ваксинен антиген, който представлява част от новата ваксина, там, където не съществува такава основна документация на ваксинния антиген за даден отделен ваксинен антиген. Научно-техническата оценка за всяка основна документация на ваксинния антиген се извършва от агенцията. При положителната оценка се издава сертификат за съответствие със европейското законодателство за всяка основна документация на ваксинния

антиген, което се придружава от доклад по оценката. Сертификатът важи на територията на цялата Общност.

- Разпоредбите от първото тире също се прилагат за всяка ваксина, която се състои от нова комбинация от ваксинни антигени, независимо дали един или повече от тези ваксинни антигени са вече част от ваксини, които вече са получили разрешение в Общността.

- Измененията в съдържанието на дадена основна документация на ваксинния антиген за ваксина, получила разрешение в рамките на Общността, са предмет на научно-техническа оценка, която се осъществява от агенцията съгласно процедурата, установена в Регламент (ЕО) №1085/2003. При положителната оценка агенцията издава сертификат за съответствие със законодателството на Общността за всяка основна документация на ваксинния антиген. Сертификатът се прилага на територията на цялата Общност.

- Чрез дерогация разпоредбите на първо, второ и трето тире от настоящата точка (оценяване и сертифициране), там, където дадена основна документация на ваксинния антиген на ваксина съответства само на ваксина, която е предмет на разрешение за търговия, което е/няма да бъде издадено в съответствие с процедурите на Общността, и при положение, че разрешената ваксина съдържа антигени, които не са преминали оценяване по процедурата на Общността, научно-техническата оценка на въпросната основна документация на ваксинния антиген и последващите изменения по нея, се извършва от националния компетентен орган, който е издал разрешението за търговия.

- Като втора стъпка по разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентният орган, който е издал или ще издава разрешение за търговия, взема предвид сертифицирането, повторното сертифициране или изменението на основната документация на ваксинния антиген на въпросния лекарствен(и) продукт(и).

2. РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ И ПРЕКУРСОРИ

2.1. Радиофармацевтици

По смисъла на настоящата глава, в заявленията въз основа на член 6, параграф 2 и член 9 се представя пълна документация, в която са включени следните специфични подробности:

Модул 3

а) В контекста на радиофармацевтичния кит, който следва да е обозначен с етикет като радиоактивен, след като бъде доставен от производителя, активното вещество се счита, че е онази част от формулата, за която се смята, че носи или че свързва радионуклида. Описанието на метода на производство на радиофармацевтичните китове съдържа данни за производството на кита и данни за препоръчителната довършителна обработка за производството на радиоактивния лекарствен продукт. Необходимите спецификации на радионуклида се описват там, където е подходящо, в съответствие с общата

монография или с конкретните монографии от Европейската фармакопея. Освен това се описва също и структурата на радиоактивното съединение.

За радионуклидите се разглеждат включените ядрени реакции.

В генератора за активни вещества се считат както първичните радионуклиди, така и вторичните радионуклиди.

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

в) Изходните материали включват материалите - цели на облъчването.

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

д) Описват се радионуклидната чистота и специфичната активност.

е) За генераторите се изискват данни от изпитването за първични и вторични радионуклиди. Относно елуатите на генераторите – представят се изпитванията за първични и вторични радионуклиди и други съставни части на системата за генериране.

ж) Изискването да се изрази съдържанието на активното(-ите) вещество(-а) чрез масата на активните вещества важи само за радиофармацевтичните китове. По отношение на радионуклидите – радиоактивността се изразява в бекерели на дадена дата и при необходимост се дава и времето според съответния часови пояс. Отбелязва се и видът радиация.

з) При китовите в спецификациите на готовия продукт се включват и изпитванията върху действието на продуктите след въвеждането на радиоактивните изотопи. Включат се подходящите проверки на радиохимичната и радионуклидната чистота на радиоактивното белязано съединение. Всеки материал, важен за въвеждането на радиоактивните изотопи, се определя и се подлага на количествен анализ.

и) Представя се информация по устойчивостта за радионуклидните генератори, радионуклидните китове и белязаните с радиоактивни изотопи продукти. Документира се устойчивостта по време на употреба на радиофармацевтици във флакони за многократна употреба.

Модул 4

Оценява се, че токсичността може да се свърже с дозата радиация. В диагнозата това е последица от използването на радиофармацевтици; при терапията това е търсено свойство. Следователно оценката на безвредността и ефикасността на радиофармацевтиците разглежда изискванията за лекарствените продукти и аспектите на радиационната дозиметрия. Излагането на даден орган или тъкан на радиация се документира. Изчислява се поетата по определен начин радиационна доза, като се използва конкретна, международно призната система.

Модул 5

Когато е приложимо, се представят резултатите от клиничните изследвания, аргументацията за които иначе е представена в клиничните прегледи.

2.2 Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивното маркиране

В конкретния случай с радиофармацевтичния прекурсор, предназначен единствено за целите на маркирането с радиоактивни изотопи, първостепенната цел е да се представи информация, която да е насочена към възможните последици от недостатъчно ефикасното маркиране с радиоактивни изотопи или разпадане *in vivo* на белязаната с радиоактивни изотопи химична връзка, т.е. въпроси, свързани с въздействието на свободния радионуклид върху пациента. Освен това е необходимо също и да се представи съответната информация във връзка с професионалните рискове, т.е. въздействието на излагането на облъчване върху болничния персонал и върху околната среда.

По-специално, там, където е приложимо, се представя следната информация:

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 важат за регистрирането на радиофармацевтичните прекурсори, както това е дефинирано по-горе (тирета от а) до и), когато е приложимо.

Модул 4

По отношение на токсичността на единичната доза и на многократно прилаганата доза, се представят резултатите от проведените изследвания в съответствие с разпоредбите, отнасящи се до добрата лабораторна практика, изложени в Директива 87/18/ЕИО на Съвета и Директива 88/320/ЕИО на Съвета, освен ако не е оправдано по друг начин.

Изследванията върху мутагенността на радиоизотопите не се считат за полезни в този случай.

Представят се сведения относно химичната токсичност и отлагането на съответния „студен” нуклид.

Модул 5

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

Въпреки това се представя информация, от която да личи клиничната полза на радиофармацевтичния прекурсор тогава, когато същият е прикрепен към съответните молекули-носители.

3. ХОМЕОПАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В този раздел са изложени конкретните разпоредби, отнасящи се до прилагането на модули 3 и 4 по отношение на хомеопатичните лекарствени продукти, както това е дефинирано в член 1, параграф 5.

Модул 3

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

а) Терминология

Латинското название на хомеопатичния продукт, описано в документацията за разрешение за търговия трябва да е в съответствие с латинското наименование в Европейската фармакопея или при липса на такова, в официалната фармакопея на държава-членка. Когато е подходящо, се представя и традиционното наименование, използвано в държавата-членка.

б) Контрол върху изходните материали

Подробностите и документите по изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровините и междинните материали до крайното разтваряне, които се включват в готовия лекарствен продукт, са снабдени с допълнителни данни относно хомеопатичния продукт, които да се приложат към материалите в заявлението.

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат към всички изходни материали и суровини, включително суровините и междинните материали до крайното разтваряне, които се задължително се включват в готовия лекарствен продукт. Ако това е възможно, в случай на присъствие на токсични компоненти, се изисква техен количествен анализ при условие, че качеството не може да се проконтролира при крайното разреждане, когато те следва да се включат, поради високата степен на разреждане. Всяка фаза на производствения процес от изходните материали до крайното разреждане до получаване на готовия лекарствен продукт се описва в подробности.

В случай, че в производствения процес съществува фаза разреждане, всички стъпки, включени във фазата разреждане се извършват в съответствие с методите за производство на хомеопатични продукти, изложени в съответните монографии от Европейската фармакопея или в случай на липса на такива, в официалната фармакопея на държава-членка.

в) Контролни изпитвания на готовия лекарствен продукт

Към готовите хомеопатични лекарствени продукти се прилагат общите изисквания за качество, като заявителят представя надлежна аргументация в случай на необходимост от отклонения от тези изисквания.

Провеждат се определяне и количествен анализ на всички съставки със значение от гледна точка на токсикологията. Ако може да се представят аргументи за това, че за дадени съставки със значение от гледна точка на токсикологията не е възможно да се проведе определяне или количествен анализ, например поради степента на разреждане в готовия лекарствен продукт, качеството се демонстрира посредством пълно удостоверяване на производствения процес и процеса на разреждане.

г) Изпитвания за устойчивост

Трябва да се демонстрира устойчивостта на готовия лекарствен продукт. Данните за устойчивостта от запасите от хомеопатични продукти обикновено се пренасят върху разтворите/праховете, получени от тях. Ако не може да се проведе определяне или количествен анализ на активното вещество, например поради степента на разреждане в готовия лекарствен продукт, могат да се вземат под внимание данните за устойчивостта от готовата фармацевтична форма.

Модул 4

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

Трябва да се представи обосновка за всякава липсваща информация, например трябва да се представ обосновка защо може да се подкрепи демонстриране на приемливо равнище на безвредност, въпреки липсата на някои изследвания.

4. РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Към заявленията за растителни лекарствени продукти се прилага пълна документация, в което се включват задължително следните конкретни подробности.

Модул 3

Разпоредбите, засягащи модул 3, включително съответствието с монография(-и) от Европейската фармакопея, с прилагат и към разрешението на растителните лекарствени продукти. Взима се под внимание състоянието на науката към момента, в който се подава заявлението.

Следва да се вземат под внимание следните специфични за растителни лекарствени продукти аспекти:

1. Растителни вещества и растителни препарати

За целите на настоящото приложение термините „растителни вещества и растителни препарати” следва да се считат за еквивалентни на понятията „растителни лекарства и растителни лекарствени препарати” съгласно формулировката в Европейската фармакопея.

По отношение на номенклатурата на растителното вещество се представя двуименното научно наименование на дадено растение (класифициране по род, вид, разновидност и автор), както и химотипа (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителния препарат, съотношението на растителното вещество към растителния препарат, другите наименования (синонимите, споменати в други фармакопеи), както и лабораторният шифър.

За да се документира разделът за структурата на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и), там, където е приложимо, се представят физичната форма, описание на съставките с позната терапевтично действие или маркери (молекулярна формула, относителна молекулярна маса, структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимия, молекулярната формула и относителната молекулярна маса), както и други съставки.

За да се документира разделът за производителя на растителното вещество, там, където е подходящо, се представят името, адресът и отговорността на всеки доставчик, включително подизпълнителите, всеки производствен обект или производствено съоръжение, включен(о) в производствения процес/събирането и изпитването на растителното вещество.

За да се документира разделът за производителя на растителния препарат, там, където е подходящо, се представят името, адресът и отговорността на всеки доставчик, включително подизпълнителите, всеки производствен обект или производствено съоръжение, включен(о) в производствения процес и изпитването на растителния препарат.

Що се отнася до описанието на производствения процес и управлението на производствения процес по отношение на растителното вещество, представя се информация, с която да се опише по подходящ начин производството на растенията и събирането на растенията, включително географския източник на лекарственото растение, както и условията за отглеждане, събиране, сушене и съхранение.

Що се отнася до описанието на производствения процес и управлението на производствения процес във връзка с растителния препарат, следва да се подаде информация, с която да се опише по подходящ начин производството на растителния препарат, включително описание на обработката, разтворителите, реагентите, етапите на пречистването и стандартизацията.

Що се отнася до разработването на производствения процес, там, където е подходящо, се представя кратко обобщение, в което се описва разработването на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и), като се вземе под внимание предложеният начин на приложение и употреба. Там, където е приложимо, се дискутират резултатите, в които се сравнява фитохимичния състав на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и), използвани в подкрепящи библиографски данни и там, където е приложимо, растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и), които влизат в съдържанието на растителния лекарствен продукт като активно(-и) вещество(-а).

По отношение на изясняване на структурата и на останалите характеристики на растителното вещество, се представят сведения относно ботаническата, макроскопската, микроскопската, фитохимичната характеристика, както и ако е необходимо, за биологичната активност на билковото вещество.

По отношение на изясняване на структурата и на останалите характеристики на растителния препарат, се представя информация относно фито- и физикохимичната характеристика и ако е необходимо, биологичната активност на растителния препарат.

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

Представят се процедурите за провеждането на анализите, използвани за изпитване на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и) там, където е приложимо.

По отношение на утвърждаването на процедурите за провеждането на анализите, когато е приложимо, се представя информация за процедурите за провеждането на анализите, включително експериментални данни относно процедурите за провеждането на анализите, използвани за изпитване на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и).

По отношение на серийните анализи, когато е приложимо, се представя описание на серийните анализи на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и) включително тези на веществата по фармакопеята.

Когато е приложимо, се представя аргументация за спецификациите на растителното(ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и).

Представя се информация за референтните стандарти и материали, използвани при изпитванията на растителното(-ите) вещество(-а) и растителния(-ите) препарат(и) там, където е приложимо.

Там, където растителното вещество и растителният препарат са предмет на монография, заявителят може да кандидатства за сертификат за годност, който се издава от Европейската дирекция по качество на лекарствата.

(2) Растителни лекарствени продукти

По отношение на разработването на формулата, се представя кратко обобщение на растителния лекарствен продукт, като се вземе предвид предложения начин на приложение и употреба. Когато е подходящо, се обсъждат резултатите, в които се сравняват фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепа на библиографските данни и растителния лекарствен продукт, за който се кандидатства.

5. ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

- В случая с лекарство сирак по смисъла на Регламент (ЕО) № 141/2000 могат да се прилагат общите разпоредби от част II-6 (извънредни обстоятелства). В такъв случай заявителят се аргументира в клиничното и неклиничното обобщения относно причините, поради които не е възможно да се представи пълна информация, както и да представи аргументация относно баланса риск/полза при въпросното лекарство сирак.

- Когато кандидат за разрешение за търговия за лекарство сирак се позове на разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), (ii) и част II-1 от настоящото приложение (Лекарствени продукти с утвърдено лечебно приложение), системната и документирана употреба на въпросното вещество може да се позове по изключение на употребата на това вещество съгласно разпоредбите на член 5 от настоящата директива.

ЧАСТ IV

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА НОВАТОРСКО ЛЕЧЕНИЕ

Лекарствените продукти за новаторско лечение се основават на производствени процеси, чиято главна характеристика представляват различни биологични молекули, произведени в резултат от генно пренасяне и/или биологично усъвършенствани терапевтични модифицирани клетки като активни вещества или част от активните вещества.

За такива лекарствени продукти представянето на документацията за разрешение за търговия изпълнява изискванията по формата, описани в част I от настоящото приложение.

Прилагат се модули 1 - 5. По отношение на съзнателното освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми се обръща внимание на продължителното присъствие на генетично модифицираните организми в организма на реципиента, както и възможното размножаване и /или модификация на генетично модифицираните организми, при пускане на същите в околната среда. Информацията, която засяга риска за околната среда се представя в приложението към модул 1.

1. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ГЕННА ТЕРАПИЯ (ЧОВЕШКИ И КСЕНОГЕННИ)

За целите на настоящото приложение, лекарствен продукт за генна терапия означава продукт, получен в резултат на комплекс от производствени процеси с цел е пренасяне, които се изпълняват или *in vivo*, или *ex vivo*, на даден профилактичен, диагностичен или терапевтичен ген (т.е. част от нуклеиновата киселина), към човешки/животински клетки и последващия израз на такова пренасяне *in vivo*. Пренасянето на гени включва система от изрази, съдържаща се в системата за предаване, позната под наименованието вектор, която може да бъде от вирусен и невирусен произход. Векторът също може да бъде включен в човешка или животинска клетка.

1.1. Разнообразие от лекарствени продукти за генна терапия

а) Лекарствени продукти за генна терапия на основата на алогенни или ксеногенни клетки

Векторът е предварително подготвен и се съхранява преди пренасянето му в клетките на приемника.

Клетките са получени предварително и могат да се обработват като клетъчна банка (събрани в банка клетки или банка, организирана на базата на намирането на първични клетки) с ограничена жизнеспособност.

Генетично модифицираните от вектора клетки представляват активно вещество. С цел получаване на готов продукт могат да се предприемат допълнителни стъпки. По същество такъв лекарствен продукт е предназначен за употреба от определен брой пациенти.

б) Лекарствени продукти за генна терапия с използване на аутологични човешки клетки

Активното вещество представлява серия от предварително изготвени вектори, които се съхраняват преди да бъдат пренесени в аутологичните клетки.

С цел получаване на готов продукт могат да се предприемат допълнителни стъпки.

Тези продукти се изготвят от клетки, получени от отделен пациент. След получаването им, клетките се променят генетично, като се използва предварително подготвен вектор, съдържащ подходящ ген, който е бил подготвен предварително и представлява активното вещество. Препаратът се

инжектира отново на пациента, като по дефиниция такъв препарат е предназначен само за конкретен пациент. Целият производствен процес от извеждането на клетките от пациента до повторното им въвеждане в пациента се счита за една интервенция.

в) Прилагане на предварително подготвени вектори с вграден генетичен материал (профилактичен, диагностичен или терапевтичен)

Активното вещество представлява серия предварително подготвени вектори.

С цел получаване на готов продукт могат да се предприемат допълнителни стъпки. Този тип лекарствен продукт е предназначен за употреба от определен брой пациенти.

Пренасянето на генетичния материал може да се извърши посредством директно инжектиране на предварително подготвения вектор на реципиентите.

1.2 Специфични изисквания по отношение на модул 3

Лекарствените продукти за генна терапия включват:

- чиста нуклеинова киселина
- сложна нуклеинова киселина или невирусни вектори
- вирусни вектори
- генетично модифицирани клетки

Що се отнася до останалите лекарствени продукти, могат да се определят трите главни елемента на производствения процес, т.е.:

- изходни материали: материали, от които се произвежда активното вещество, например: генът-обект, изразни плазмиди, клетъчни банки и запаси от вируси или невирусен вектор;
- активно вещество: рекомбиниращ вектор, вирус, чисти или сложни плазмиди, вирусопроизвеждащи клетки, генетично променени при лабораторни условия клетки;
- готов лекарствен продукт: активно вещество, формулирано крайната си непосредствена опаковка за планирано лечебно приложение. В зависимост от вида лекарствен продукт за генна терапия, начинът на приложение и условията за употреба е възможно да изискват третиране на живо на клетките на пациента (виж 1.1 б).

Специално внимание се отделя на следните въпроси:

а) Предоставя се информация относно главните характеристики на лекарствен продукт за генна терапия, включително относно неговия израз в целевата клетъчна популация. Представя се информация относно източника, строежа, характеристиката и утвърждаването на кодираната генна поредица, включително нейната цялост и устойчивост. Освен терапевтичния ген се представя пълната поредица други гени, регулиращи елементи и гръбнакът на вектора.

б) Представя се информация относно характеристиката на вектора, използван за пренасянето и предаването на гена. Тук се включва неговата физикохимична характеристика и/или биологичната/имунологичната характеристика.

За лекарствени продукти, в които се използват микроорганизми, например бактерии или вируси с цел улесняването на пренасянето на гените (биологично генно пренасяне), се представят данни относно патогенезата на родителските верига и относно нейния тропизъм по отношение на конкретни тъкани и видове клетки, както и относно цикличната зависимост на клетките от тяхното взаимодействие.

По отношение на лекарствени продукти, при които се използват небιологични средства, с цел улесняването на пренасянето на гените, се представят физикохимичните свойства на съставките поотделно и в комбинация.

в) Принципите за организирането на клетъчни банки или семенни запаси и характеризиране на семената се прилагат по подходящ начин и върху лекарствените продукти за генна терапия.

г) Представя се източникът на клетките, които приемат рекомбинанта.

Документират се характеристиките на човешкия източник, като например, възраст, пол, резултати от микробиологични и вирусни изследвания, критерии за изключване, както и страна на произход.

Относно клетките от животински произход се подава подробна информация във връзка със следните въпроси:

- Произход на животните
- Животновъдство и грижи за животните
- Трансгенни животни (методи на създаване, характеристики на трансгенните клетки, характер на въведения ген)
- Предпазни мерки и наблюдение на инфекциите сред животните-донори
- Изпитвания за инфекциозни агенти
- Материална база
- Контрол на изходните материали и суровините

Документира се описанието на методологията на извличане на клетките, включително място, вид тъкан, процес на работа, транспортиране, съхранение и начини за проследяване, както и контрол по време на процеса на извличане на клетките.

д) Оценката на опасността от вируси, както и начините за проследяване на продуктите от донора до готовия лекарствен продукт представляват съществена част от документацията, която следва да се предаде. Например присъствието на вирус, свързан с разпространението в запасите на вирусни вектори, които не отговарят за разпространението, трябва да бъде изключено.

2. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ТЕРАПИЯ СЪС СОМАТИЧНИ КЛЕТКИ (ЧОВЕШКИ И КСЕНОГЕННИ)

По симисъла на настоящото приложение лекарствените продукти за терапия със соматични клетки означават употреба в хуманната медицина на аутологични (произхождащи от самия пациент), алогенни (произхождащи от друг човек) или ксеногенни (произхождащи от животни) живи соматични клетки, биологичните характеристики на които са съществено променени в резултат на

манипулациите с тях с цел получаване на терапевтичен, диагностичен или профилактичен ефект с метаболитни, фармакологични или имунологични средства. Тези манипулации включват разширяването или активизирането на популациите аутологични клетки *ex vivo* (например, приемна имунотерапия), използването на алогенни и ксеногенни клетки, асоциирани с медицински механизми, използвани *ex vivo* или *in vivo* (например, микрокапсули, вътрешни матрични скелета, биологически разрушими или не).

Специални изисквания към лекарствените продукти за клетъчна терапия по отношение на модул 3

Лекарствените продукти за терапия със соматични клетки включват:

- Клетки, манипулирани така, че да се изменят техните имунологични, метаболитни и други функционални свойства в количествен и качествен аспект;
- Сортирани, селектирани и манипулирани и впоследствие подложени на производствени процес с цел получаване на готов лекарствен продукт;
- Манипулирани и комбинирани с неклетъчни компоненти клетки (например, биологични или инертни матрици или медицински механизми) и прилагащи принципа на планираното действие в готовия лекарствен продукт;
- Деривати от аутологични клетки, преобразувани при лабораторни условия при специални условия за работа с културата;
- Генетично променени или по друг начин манипулирани клетки с цел изразяване на неочаквани предварително хомологични или нехомологични функционални свойства.

Целият производствен процес – от извличането на клетките от пациента (аутологична ситуация) до повторното инжектиране в пациента се счита за единична интервенция.

Що се отнася до останалите лекарствени продукти, могат да се посочат три елемента на производствения процес:

- изходни материали: материали, от които се произвежда активното вещество, т.е. органи, тъкани, телесни течности или клетки;
- активното вещество: манипулирани клетки, клетъчни лизати, размножаващи се чрез пролиферация клетки и клетки, използвани в конюнкция с инертни матрици и медицински механизми;
- готови лекарствени продукти: активното вещество, формулирано в крайната си непосредствена опаковка за дадена планирана медицинска употреба.

а) Общи сведения за активното(-ите) вещество(-а)

Активните вещества при лекарствените продукти за клетъчна терапия се състоят от клетки, които в резултат от обработка в лабораторни условия показват профилактични, диагностични или терапевтични свойства, различаващи се от изходните физиологични или биологични свойства.

В настоящия раздел се описват видът клетки и културата, с която се работи. Документират се тъканите, органите и биологичните вещества, от които идват клетките, както и аутологичният, алогенният или ксеногенният характер на

материала от донор, както и географският му произход. Извличането на клетките, вземането на проби от клетки и съхраняването им преди да се пристъпи към по-нататъшна обработка също се документира. Представя се видът проведена манипулация и физиологичната функция на клетките, използвани като активно вещество.

б) Информация относно изходните материали за активното(-ите) вещество(-а)

1. Човешки соматични клетки

Лекарствените продукти за терапия със соматични клетки с използване на клетки от човешки произход се произвеждат от определен брой (комплект) жизнеспособни клетки, които се извличат при производствения процес, започващ или на ниво органи или тъкани, извлечени от човешки организъм, или на ниво на ясно определена система клетъчна банка, в която даден комплект клетки разчита на определени непрекъснати клетъчни линии. За целите на тази глава активните вещества означават семенният комплект човешки клетки, а готовият лекарствен продукт означава семенният комплект човешки клетки, формулиран за дадена планирана употреба в хуманитарната медицина. Изходните материали, както и всяка стъпка от производствения процес се документират в пълна степен, като се включат и аспектите, засягащи вирусната безвредност.

1. Органи, тъкани, телесни течности и клетки от човешки произход

Документират се характеристиките на човешкия източник, като например възраст, пол, микробиологичен статус, критерии за изключване и страна на произход.

Документира се описанието на вземането на проби, включително място, тип, процес на работа, комплектуване, транспортиране, съхранение и начини за проследяване, както и контролът върху вземането на проби.

2. Системи клетъчни банки

Съответните изисквания, описани в част I, се прилагат и за подготовката и качествения контрол над системите клетъчни банки. Тук са обхванати главно алогенните или ксеногенните клетки.

3. Помощни материали или помощни медицински механизми

Представя се информация относно използването на всякакви суровини (например, цитокини, фактори на растежа, среди на култури) или относно възможни помощни продукти и медицински механизми, например, механизми за сортиране на клетките, биологично съвместими полимери, матрици, влакна, вериги) в смисъл на биологичната съвместимост, функционалност, както и риска от инфекциозни агенти.

2. Животински соматични клетки (ксеногенни)

Представя се подробна информация, свързана със следните въпроси:

- Произход на животните
- Животновъдство и грижа за животните

- Трансгенни животни (методи на създаване, характеристики на трансгенните клетки, характер на въведения ген)
- Предпазни мерки и наблюдение на инфекциите сред животните-донори
- Изпитвания за инфекциозни агенти
- Материална база
- Контрол на изходните материали и суровините.

а) Сведения за производствения процес на активното(-ите) вещество(-а) и на готовия лекарствен продукт

Документират се различните стъпки от производствения процес, като например разпадането на органите и тъканите, подбора на търсената клетъчна популация, клетъчна култура в лабораторни условия, преобразуване на клетките от физикохимични агенти или пренасяне на гени.

б) Характеризиране на активното(-ите) вещество(-а)

С оглед планираната употреба се представя цялата необходима информация по характеризирането на търсената клетъчна популация в смисъл на идентичност (видове по произход, генетика на клетката, морфологичен анализ), чистота (случайно привнесени микробни агенти и клетъчни примеси), действие (дефинирана биологична активност) и пригодност (кариология и изпитвания за канцерогенност).

в) Фармацевтична разработка на готовия лекарствен продукт

Освен конкретния начин на употреба (венозна инфузия, местна инжекция, трансплантация по хирургичен път), се представя също и информация относно евентуалното използване на помощни медицински механизми (биологично съвместими полимери, матрици, влакна, вериги) в смисъл на биологичната съвместимост и дълготрайност.

г) Проследяване

Представя се подробно направена графика, която да дава възможност за проследяване на продуктите от донора до готовия лекарствен продукт.

3. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ КЪМ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ЗА ГЕННА ТЕРАПИЯ И ТЕРАПИЯ СЪС СОМАТИЧНИ КЛЕТКИ (ЧОВЕШКА И КСЕНОГЕННА) ВЪВ ВРЪЗКА С МОДУЛИ 4 И 5

3.1 Модул 4

За лекарствените продукти за генна терапия и терапия със соматични клетки е признато, че конвенционалните изисквания, изложени в модул 4, относно неклиничните изпитвания на лекарствените продукти може не винаги да са подходящи поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на въпросните продукти, включително високата степен на специфика при даден вид, спецификата на даден субект, имунологичните бариери и различията в плеотропичните реакции.

Обосноваването в подкрепа на неклиничната разработка и използваните критерии при избор на подходящи видове и модели се описват по съответния начин в модул 2.

Възможно е да се окаже необходимо идентифициране и разработване на нови модели с цел подпомагане на екстраполацията на конкретните открития по функционалните крайни точки и токсичността при активността на продуктите в човешкия организъм в естествени условия. Представя се научна аргументация за използването на тези животински модели на заболявания, в подкрепа на концепцията за безвредността, както и за да се даде доказателство за концепцията за ефикасността.

3.2 Модул 5

Ефикасността на лекарствените продукти за усъвършенствана терапия задължително се демонстрира по начина, по който е описана в модул 5. За някои продукти и за някои терапевтични показания обаче е възможно да не бъде възможно извършването на всички необходими конвенционални клинични изпитвания. Всички отклонения от съществуващите ръководства се обосновават в модул 2.

Клиничната разработка на лекарствените продукти за усъвършенствана терапия със сигурност се отличава с някои специфични белези поради комплексността и лабилното естество на активните вещества. За целта се изискват допълнителни решения поради аспекти, свързани с жизнеспособността, начина на размножаване, миграцията и диференциацията на клетките (терапия на соматични клетки), поради особените клинични обстоятелства, при които се използват продуктите или поради особения начин на действие посредством негенен израз (соматична генна терапия).

В заявлението за разрешение за търговия с лекарствени продукти за усъвършенствана терапия следва да се обърне внимание на особените рискове, които се асоциират с подобни продукти и възникват във връзка с потенциалното заразяване с инфекциозни агенти. Особено следва да се наблегне на ранните стадии от развитието, от една страна, включително избора на донори в случая с лекарствените продукти за клетъчна терапия, и на терапевтичната намеса като цяло, включително правилното боравене с продукта, и неговата правилна употреба – от друга.

Освен това в модул 5 от заявлението следва да се съдържат представляващи интерес данни относно мерките за проучване, контрол и наблюдение на функциите и развитието на живите клетки в организма на реципиента с цел предотвратяване на предаването на инфекциозни агенти на реципиента и свеждането до минимум на всякакъв потенциален риск за общественото здраве.

3.2.1 Хуманна фармакология и изследвания на ефикасността

Изследванията по хуманна фармакология обезпечават информация относно очаквания начин на действие, очакваната ефикасност на базата на аргументирани крайни точки, биологично разпространение, подходяща доза, график на приемането, както и методи на прилагане или променливост в употребата, желателни за целите на изследванията за ефикасност.

Конвенционалните фармакокинетични изследвания може да не се отнасят до някои продукти на усъвършенстваната терапия. Понякога изследванията при здрави доброволци не са осъществими, като съществува вероятност от поява на трудности при установяването на дозата и кинетиката и при определянето на клиничния риск. Въпреки това е необходимо да се проучи разпространението и поведението в естествени условия на генния продукт продължителността на желаното генно изражение. Прилагат се подходящи изпитвания и ако е

необходимо, такива изпитвания се разработват за проследяването на клетъчния продукт или клетъчното изражение на желания ген в човешкия организъм, както и за наблюдение върху функциите на клетките, на които е приложен продуктът или които са били трансфектирани.

Оценката на ефикасността и безвредността на даден лекарствен продукт за усъвършенствана терапия трябва да включва подробно описание и оценка на терапевтичната процедура като цяло, включително специални начини на приложение, (като например трансфекция на клетки *in vivo*, манипулации *in vitro* или използване на техники за интервенция), както и изпитване на възможните свързани режими (включително имуно-потискащо, антивирусно, цитотоксично лечение).

Цялата процедура трябва да бъде изпитана в клинични опити, след което се описва в информацията за продукта.

3.2.2 *Безвредност*

Вземат се предвид въпросите на безвредността, произтичащи от имунната реакция към лекарствените продукти или към изразените протеини, имунното отхвърляне, потискането на имунната система, както и разрушаването на имуно-изолационните механизми.

Някои лекарствени продукти за генна терапия и за терапия на соматични клетки (например терапевтични продукти за ксеногенна клетъчна терапия) може да съдържат частици, отговарящи за размножаването и/или инфекциозни агенти. Възможно е да се наложи наблюдение над пациента по отношение на възможното развитие на инфекции и/или патологични усложнения във връзка с тях по време на периода преди даването на разрешението и/или през периода след получаването на разрешението; възможно е също и това наблюдение да се наложи да бъде разширено в смисъл на прекратяване на контактите на пациента, включително със здравните работници.

Рискът от заразяване с потенциално преносими агенти не може да бъде напълно елиминиран по време на употреба на някои лекарствени продукти за генна терапия и за терапия на соматични клетки. Рискът обаче може да бъде сведен до минимум посредством подходящи мерки, както е описано в модул 3.

Мерките, включени в производствения процес трябва да се изпълняват заедно с прилагане на методи на изпитване, контрол на качеството и подходящи методи за наблюдение, които следва да се опишат в модул 5.

Може да се наложи ограничаването – временно или постоянно – на употребата на някои лекарствени продукти за усъвършенствана терапия на соматични клетки до институции, които разполагат с опита и базата, с които да обезпечат спазването на конкретните мерки за безвредност на пациентите.

Под внимание се вземат и дългосрочните аспекти на наблюдението върху развитието на късни прояви на усложнения, които се отразяват в подадените документи там, където е необходимо.

Когато е подходящо, заявителят следва да представи подробен план за управление на риска, който да обхваща клиничните и лабораторните данни за пациента, текущите епидемиологични данни, както и ако е важно, данните от архивите на образци от тъкани от донора и реципиента. Такава система е необходима за обезпечаване възможността за проследяване на лекарствения продукт и бързо реагиране на подозрителни модели на странични реакции.

4. СПЕЦИАЛНО СТАНОВИЩЕ ОТНОСНО ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ НА КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯТА

По смисъла на настоящото приложение под ксенотрансплантация се разбира всякаква процедура, в която е включена трансплантация, имплантация или инфузия в човешки реципиент или на живи тъкани, или на органи, извлечени от животни, или на течности, клетки, тъкани или органи от човешки организъм, които са били подложени на контакт на живо с живи нечовешки животински клетки, тъкани или органи.

Особено се набляга на изходните материали.

Във връзка с това се представя подробна информация относно следните въпроси съгласно конкретните ръководства:

- Животни-донори
- Животновъдство и грижа за животните
- Генетично модифицирани животни (методи на създаване, характеристики на трангенните клетки, характер на въведения или извлечения ген)
- Предпазни мерки и наблюдение на инфекциите сред животните-донори
- Изпитвания за инфекциозни агенти
- Материална база
- Контрол на изходните материали и суровините
- Проследяване.