

**KOMISSION DIREKTIIVI 2003/63/EY,****annettu 25 päivänä kesäkuuta 2003,****ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta****(ETA:n kannatta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN YHTEISÖJEN NEUVOSTO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY <sup>(1)</sup>, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2002/98/EY <sup>(2)</sup> ja erityisesti sen 120 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Ihmisille tarkoitetuilla kaikilla lääkkeillä, jotka on tarkoitus saattaa Euroopan yhteisön markkinoille, on oltava toimivaltaisen viranomaisen myöntämä myyntilupa. Lääkkeen myyntiluvan saamiseksi on esitettävä hakemusasiakirja-aineisto, joka sisältää tiedot ja asiakirjat kyseiselle lääkkeelle suoritettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista.
- (2) Direktiivin 2001/83/EY liitteen I yksityiskohtaisia tieteellisiä ja teknisiä vaatimuksia on mukautettava tieteen ja tekniikan kehityksen sekä erityisesti viimeaikaisesta lainsäädännöstä johtuvien lukuisten uusien vaatimusten huomioon ottamiseksi. Myyntilupia koskevien hakemusasiakirjojen esitystapaa ja sisältöä on parannettava, jotta helpotetaan asiakirja-aineiston tiettyjen, useille lääkkeille yhteisten osien arviointia ja käyttöä.
- (3) Kansainvälisen yhdenmukaistamiskonferenssin (International Conference on Harmonisation) yhteydessä saavutettiin vuonna 2000 yksimielisyys yhteisen teknisen asiakirjan (Common Technical Document, CTD) yhdenmukaisesta esitysmuodosta ja terminologiasta, joiden ansiosta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupia koskevien hakemusasiakirjojen rakenne ja esitystapa saadaan yhtenäiseksi. Näin ollen myyntilupa-asiakirjojen vakiovaatimukset olisi otettava käyttöön, jotta yhteinen tekninen asiakirjan pantaisiin viipymättä täytäntöön.
- (4) Myyntilupa-asiakirjojen vakiovaatimusten (yhdenmukaisen esitysmuodon) olisi oltava sovellettavissa kaiken-

tyyppisiin ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin myyntiluvan myöntämismenettelystä riippumatta. Joillakin lääkkeillä on kuitenkin erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia vaatimuksia ei ole mahdollista kokonaan täyttää. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi olisi säädettävä yksinkertaistetusta asiakirjojen esitystavasta.

- (5) Biologisten lääkevalmisteiden turvallisuus perustuu lähtöaineiden tiukkaan valvontaan. Luovuttajien soveltuvuutta ja veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineiden luovutusten tutkimista koskevat vaatimukset vahvistetaan laatu- ja turvallisuusvaatimusten asettamisesta ihmisveren ja veren komponenttien keräämistä, tutkimista, käsittelyä, säilytystä ja jakelua varten sekä direktiivin 2001/83/EY muuttamisesta annetussa direktiivissä 2002/98/EY. Direktiivin 2001/83/EY 109 artiklaa on muutettu. Veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet ovat varsinaisesti biologisia lääkkeitä, joiden valmistus perustuu ihmisen veriplasman huolelliseen käsittelyyn lähtöaineena. Sen huomioon ottamiseksi, että samaa veriplasma-ainetta käytetään useimmiten moniin lääkevalmisteisiin ja että sen vuoksi huomattava osa myyntiluvan asiakirja-aineistosta saattaa olla monien muiden, täysin erilaisia veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä koskevien asiakirja-aineistojen kanssa yhteinen, on aiheellista säätää uudesta järjestelmästä, jolla pyritään yksinkertaistamaan ihmisen veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden hyväksymistä ja niiden myöhempää muuttamista. Tässä tarkoituksessa olisi otettava käyttöön veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan (Plasma Master File) käsite erityisesti kansallisen asiantuntemuksen kokoamiseksi yhteen ja Euroopan lääkearviointiviraston koordinoiman yhden arvioinnin suorittamiseksi. Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan olisi oltava myyntilupa-asiakirjoista erillinen asiakirja, jolla pyritään veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähdemateriaalia koskevien asiaankuuluvien tietojen yhdenmukaiseen valvontaan. Veriplasman päätiedot sisältäviin asiakirjoihin perustuvaan järjestelmään olisi sisällytettävä kaksivaiheinen arviointi: veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja arvioidaan ensin yhteisön tasolla, minkä tuloksena laaditaan kunkin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan osalta yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, joka kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on aina otettava huomioon ja joka estää niitä suorittamasta uudelleenarviointia; toiseksi arvioidaan veriplasmasta peräisin olevan lopullisen lääkevalmisteen lopputuotteen muutettu osuus (kaksi keskeistä osaa: veriplasman alkuperä sekä veriplasman laatu ja turvallisuus). Tämän tehtävän olisi edelleen kuuluttava

<sup>(1)</sup> EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.<sup>(2)</sup> EYVL L 33, 8.2.2003, s. 30.

toimivaltaiselle viranomaiselle, joka on myöntänyt luvan veriplasmasta peräisin olevalle lääkkeelle.

- (6) Ihmisille tarkoitettujen rokotteiden tapauksessa sama antigeeni voi olla monille lääkkeille (rokotteille) yhteinen, ja kyseisen antigeenin muutokset voivat vaikuttaa itse asian perusteella eri menettelyjen kautta luvan saaneisiin useisiin eri rokotteisiin. Tällaisten rokotteiden arviointiin liittyvien menettelyjen yksinkertaistamiseksi sekä ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä että lupaan myöhemmin tehtävien muutosten tapauksessa, kun valmistusprosessiin tehdään muutoksia ja yhdistelmärokotteiden yksittäisiä antigeenejä tutkitaan, olisi otettava käyttöön uusi rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan (Vaccine Antigen Master File) käsitteeseen perustuva järjestelmä. Rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan avulla voidaan koota yhteen kansallinen asiantuntemus ja suorittaa Euroopan lääkearviointiviraston koordinoimana vain yksi kyseisen rokoteantigeenin arviointi. Rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan olisi oltava myyntilupa-asiakirjoista erillinen asiakirja, ja siinä olisi oltava kaikki asiaankuuluvat biologiset ja kemialliset tiedot, jotka liittyvät tiettyyn antigeeniin, joka on yhden tai useamman yhdistelmärokotteen yhtenä vaikuttavista aineista.

- (7) Rokoteantigeenin päätiedot sisältäviin asiakirjoihin perustuvaan järjestelmään olisi sisällyttävä kaksivaiheinen arviointi: rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja arvioidaan ensin yhteisön tasolla, minkä tuloksena laaditaan kunkin rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan osalta yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, joka kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on aina otettava huomioon ja joka estää niitä suorittamasta uudelleenarviointia; toiseksi arvioidaan muutetun antigeenin sisältävä lopullinen lääkevalmiste (yhdistelmärokote), ja tämä tehtävä kuuluu edelleen toimivaltaiselle viranomaiselle, joka on myöntänyt luvan yhdistelmärokotteelle.

- (8) Rohdosvalmisteet eroavat huomattavasti perinteisistä lääkkeistä, sillä ne liitetään luontaisesti kasviperäisiin aineisiin ja kasvirohdostuotteisiin. Sen vuoksi on aiheellista vahvistaa erityiset edellytykset näiden valmisteiden myyntilupa-asiakirjojen vakiovaatimusten osalta.

- (9) Ihmisillä esiintyvien erilaisten hankittujen ja perinnöllisten patologisten häiriöiden hoito edellyttää uusiin käsitteisiin perustuvien lähestymistapojen soveltamista, joka perustuu biotekniikoiden kehittämiseen. Osana kyseisiä lähestymistapoja käytetään pitkälle kehitettyjä terapeutisia prosesseja, joissa keskitytään erilaisiin geenisiirtojen avulla tuotettaviin biomolekyyleihin (geenisiirtoihin perustuvat lääkevalmisteet) sekä muunnettuihin tai prosessoituihin soluihin (soluterapiassa käytettävät lääkevalmisteet), jotka toimivat vaikuttavina aineina.

- (10) Silloin kun uusien monimutkaisten terapeuttisten valmisteiden ensisijaiseen vaikutukseen päästään metabolisin, fysiologisin ja immunologisin keinoin ihmisen fysiologisten toimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi, kyseiset valmisteet edustavat direktiivin 2001/83/EY 1 ja 2 artiklassa tarkoitettua biologisten lääkevalmisteiden uutta luokkaa. Näihin valmisteisiin jo sovellettavat yleiset periaatteet olisi täsmennettävä tieteen ja tekniikan näkökulmasta ja olisi vahvistettava erityiset edellytykset näiden valmisteiden myyntilupa-asiakirjojen vakiovaatimusten osalta.

- (11) Direktiivi 2001/83/EY olisi muutettava edellä todettu huomioon ottaen.

- (12) Tässä direktiivissä säädetyt toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

#### 1 artikla

Muutetaan direktiivi 2001/83/EY seuraavasti:

- a) Korvataan 22 artiklan toisessa kohdassa oleva ilmaus ”4 osan G jaksossa” seuraavasti:
- ”osan II kohdassa 6”;
- b) Korvataan liite I tämän direktiivin liitteellä.

#### 2 artikla

Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 31 päivänä lokakuuta 2003. Niiden on ilmoitettava tästä viipymättä komissiolle.

Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne virallisesti julkaistaan. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

Tätä direktiiviä sovelletaan 1 päivästä heinäkuuta 2003.

*3 artikla*

Tämä direktiivi tulee voimaan kolmantena päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

*4 artikla*

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 25 päivänä kesäkuuta 2003.

*Komission puolesta*

Erkki LIIKANEN

*Komission jäsen*

---

## LIITE

Korvataan direktiivin 2001/83/EY liite I seuraavasti:

## "LIITE I

**LÄÄKEVALMISTEIDEN TESTAUKSEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TOKSIKOLOGIS-FARMAKOLOGISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT**

## SISÄLLYSLUETTELO

Johdanto ja yleiset periaatteet .....	52
Osa I: Markkinoille saattamista koskevien lupa-asiakirjojen vakiovaatimukset .....	53
1. Moduuli 1: Hallinnolliset tiedot .....	53
1.1. Sisällys .....	53
1.2. Hakemuskavaake .....	53
1.3. Valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste .....	54
1.3.1. Valmisteyhteenvedo .....	54
1.3.2. Myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste .....	54
1.3.3. Vedokset ja näytteet .....	54
1.3.4. Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvedot .....	54
1.4. Tiedot asiantuntijoista .....	54
1.5. Erilaisia hakemustyyppisiä koskevat erityisvaatimukset .....	55
1.6. Ympäristövaarojen arviointi .....	55
2. Moduuli 2: Tiivistelmät .....	55
2.1. Yleinen sisällysluettelo .....	56
2.2. Johdanto .....	56
2.3. Yleinen laatutiivistelmä .....	56
2.4. Ei-kliininen katsaus .....	56
2.5. Kliininen katsaus .....	56
2.6. Ei-kliininen tiivistelmä .....	57
2.7. Kliininen tiivistelmä .....	57
3. Moduuli 3: kemikaaleja ja/tai biologisesti vaikuttavia aineita sisältävien lääkkeiden kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot .....	57
3.1. Esitysmuoto ja -tapa .....	57
3.2. Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset .....	60
3.2.1. Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet .....	61

3.2.1.1.	Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot .....	61
3.2.1.2.	Vaikuttavan aineen/aineiden valmistusprosessi .....	62
3.2.1.3.	Vaikuttavan aineen/aineiden ominaispiirteiden kuvaus .....	63
3.2.1.4.	Vaikuttavan aineen/aineiden tarkastus .....	63
3.2.1.5.	Referenssistandardit tai -materiaali .....	63
3.2.1.6.	Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi .....	63
3.2.1.7.	Vaikuttavan aineen/aineiden säilyvyys .....	63
3.2.2.	Lopullinen lääkevalmiste .....	63
3.2.2.1.	Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus .....	63
3.2.2.2.	Farmaseuttinen kehitys .....	64
3.2.2.3.	Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi .....	65
3.2.2.4.	Apuaineiden tarkastus .....	66
3.2.2.5.	Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus .....	66
3.2.2.6.	Referenssistandardit tai -materiaali .....	67
3.2.2.7.	Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen .....	67
3.2.2.8.	Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys .....	67
4.	Moduuli 4: Ei-kliiniset tutkimusraportit .....	67
4.1.	Esitysmuoto ja -tapa .....	67
4.2.	Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset .....	68
4.2.1.	Farmakologia .....	69
4.2.2.	Farmakokinetiikka .....	69
4.2.3.	Toksikologia .....	70
5.	Moduuli 5: Kliiniset tutkimusraportit .....	71
5.1.	Esitysmuoto ja -tapa .....	71
5.2.	Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset .....	72
5.2.1.	Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit .....	74
5.2.2.	Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit .....	75
5.2.3.	Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit .....	75
5.2.4.	Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit .....	75
5.2.5.	Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit .....	76
5.2.5.1.	Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit .....	76
5.2.5.2.	Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit .....	76
5.2.6.	Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit .....	76
5.2.7.	Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot .....	76

II osa:	Markkinoille saattamista koskevat erityiset lupa-asiakirjat ja vaatimukset .....	77
1.	Lääkkeen vakiintunut käyttö .....	77
2.	Olenmaisilta osiltaan samanlaiset lääkkeet .....	78
3.	Erityistilanteissa vaadittavat lisätiedot .....	78
4.	Samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet .....	78
5.	Kiinteät yhdistelmävalmisteet .....	79
6.	Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa .....	79
7.	Sekamuotoiset markkinoille saattamista koskevat lupahakemukset .....	79
III osa:	Erityiset lääkevalmisteet .....	80
1.	Biologiset lääkevalmisteet .....	80
1.1.	Veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet .....	80
1.2.	Rokotteet .....	82
2.	Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet ja prekursorit .....	83
2.1.	Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet .....	83
2.2.	Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit .....	84
3.	Homeopaattiset lääkevalmisteet .....	85
4.	Rohdosvalmisteet .....	86
5.	Harvinaislääkkeet .....	87
IV osa:	Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet .....	88
1.	Geeniterapiassa käytettävät lääkevalmisteet (ihmisperäiset ja ksenogeeniset) .....	88
1.1.	Geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden monimuotoisuus .....	88
1.2.	Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset .....	89
2.	Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkevalmisteet (ihmisperäiset ja ksenogeeniset) .....	90
3.	Geeniterapiassa ja somaattisessa soluterapiassa käytettäviä lääkevalmisteita (ihmisperäisiä ja ksenogeenisiä) koskevat erityisvaatimukset moduulien 4 ja 5 osalta .....	92
3.1.	Moduuli 4 .....	92
3.2.	Moduuli 5 .....	92
3.2.1.	Farmakologiaa ja tehoa koskevat tutkimukset ihmisellä .....	93
3.2.2.	Turvallisuus .....	93
4.	Ksenotransplantaatioon perustuvaa lääkevalmistetta koskeva eritysilmoitus .....	94

## Johdanto ja yleiset periaatteet

- (1) Myyntilupaan liitetyt 8 artiklan ja 10 artiklan 1 kohdan mukaiset tiedot ja asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä asetettujen vaatimusten mukaisesti ja niiden on oltava seuraavien komission julkaisemien ohjeiden mukaisia: The rules governing medicinal products in the European Community (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD).
- (2) Tiedot ja asiakirjat on esitettävä viitenä moduulina: moduulissa 1 on Euroopan yhteisöä koskevia hallinnollisia tietoja, moduulissa 2 on laatua koskeva, ei-kliininen ja kliininen tiivistelmä, moduulissa 3 on kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja, moduulissa 4 on ei-kliiniset raportit, ja moduulissa 5 on kliinisiä tutkimuksia koskevat raportit. Tässä esitystavassa käytetään kaikille ICH-alueille<sup>(1)</sup> (Euroopan yhteisö, Yhdysvallat, Japani) yhteistä muotoa. Kyseisten viiden moduulin on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijoiden oppaan (Notice to Applicants) niteessä 2 B kuvattujen yksityiskohtien mukaiset.
- (3) Euroopan yhteisön CTD-esitysmuotoa käytetään kaiken tyyppisissä myyntilupahakemuksissa riippumatta sovellettavasta menettelystä (keskitetty, tunnustamismenettelyyn perustuva tai kansallinen menettely) ja siitä, onko kyseessä täydellinen vai lyhennetty hakemus. Samoin sitä sovelletaan kaiken tyyppiin tuotteisiin, myös uusiin kemiallisiin yhdisteisiin (NCE), radiofarmaseuttisiin valmisteisiin, veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin, rokotteisiin, kasvipärisiin lääkevalmisteisiin jne.
- (4) Kootessaan asiakirjoja myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös lääkevalmistekomitean (CPMP) hyväksymät ja Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) julkaisemat tieteelliset ohjeet, jotka koskevat ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa, ja muut lääkkeitä koskevat yhteisön ohjeet, jotka komissio on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community eri osissa.
- (5) Asiakirja-aineiston laatua koskevassa osassa (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot) käytetään Euroopan farmakopean kaikkia monografoita (myös yleisiä) sekä yleisiä lukuja.
- (6) Tuotantoprosessin on oltava ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 91/356/ETY<sup>(2)</sup> mukaisia ja niiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisia, jotka komission on julkaissut julkaisun The rules governing medicinal products in the European Community osassa 4.
- (7) Kaikki tiedot, valmisteen kannalta sekä suotuisat että kielteiset, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä tutkimuksista tai tutkimuksista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty ja/tai terapeuttisia käyttötarkoituksia koskevista suoritetuista tutkimuksista, jotka eivät käy ilmi hakemuksesta.
- (8) Kaikkien Euroopan yhteisössä suoritettavien kliinisten lääketutkimusten on oltava hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY<sup>(3)</sup> vaatimusten mukaisia. Jotta Euroopan yhteisön ulkopuolella suoritettavat kliiniset tutkimukset, jotka liittyvät Euroopan yhteisössä käytettäväksi tarkoitettuihin lääkkeisiin, voitaisiin ottaa huomioon lupahakemusta arvioitaessa, ne on hyvän kliinisen käytännön ja eettisten periaatteiden osalta suunniteltava, toteuttava ja raportoitava direktiivin 2001/20/EY säännöksiä vastaavien periaatteiden mukaisesti. Ne on suoritettava niiden eettisten periaatteiden mukaisesti, jotka käyvät ilmi esim. Helsingin julistuksesta.

<sup>(1)</sup> International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

<sup>(2)</sup> EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.

<sup>(3)</sup> EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

- (9) Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 87/18/ETY<sup>(1)</sup> ja hyvän laboratoriokäytännön (GLP) tarkastamisesta ja todentamisesta annetun neuvoston direktiivin 88/320/ETY<sup>(2)</sup> mukaisesti.
- (10) Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY mukaisesti.
- (11) Etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kaikki muutokset asiakirjojen tietoihin on annettava toimivaltaisille viranomaisille myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimista koskevien komission asetusten (EY) N:o 1084/2003<sup>(3)</sup> ja (EY) N:o 1085/2003<sup>(4)</sup>, sellaisena kuin ne ovat muutettuina, mukaisesti tai tarvittaessa kansallisten säännösten mukaisesti sekä komission julkaisun *The rules governing medicinal products in the European Community* osan 9 vaatimusten mukaisesti.

Tämä liite on jaettu neljään eri osaan:

- Osassa I kuvataan vakiohakemuksen muoto, valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat, pakkausseloste ja pakkausta koskevat vaatimukset (moduulit 1-5).
- Osassa II selostetaan "lupahakemusten erityiskäsittelyä" koskevat poikkeukset, joita ovat vakiintunut lääkinnällinen käyttö, olennaisilta osiltaan samanlaiset tuotteet, kiinteät yhdistelmävalmisteet, samankaltaiset biologiset tuotteet, poikkeukselliset olosuhteet ja sekamuotoiset hakemukset (osittain kirjallisuudessa mainittu tutkimus ja osittain oma tutkimus).
- Osassa III käsitellään "lupahakemuksille asetettuja erityisvaatimuksia" biologisten lääkevalmisteiden (veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja), radiofarmaseuttisten lääkkeiden, homeopaattisten lääkevalmisteiden, kasvipäristen lääkevalmisteiden ja harvinaislääkkeiden osalta.
- Osa IV käsittelee pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä ja koskee erityisvaatimuksia, jotka on asetettu geeniterapiassa käytettäville lääkkeille (joissa käytetään ihmisen autologista tai allogeenista järjestelmää tai ksenogeenista järjestelmää) ja sekä ihmisistä että eläimistä peräisin oleville soluterapiassa käytettäville lääkkeille ja ksenogeenisille siirännäislääkkeille.

## OSA I

### MYNTILUPA-ASIAKIRJOJEN VAKIOVAATIMUKSET

#### 1. MODUULI 1: HALLINNOLLISET TIEDOT

##### 1.1. Sisällys

Myyntilupahakemuksen moduuleista 1-5 on esitettävä kattava sisällysluettelo.

##### 1.2. Hakemuskavake

Hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä on ilmoitettava nimi, vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden nimi tai nimet, sekä lääkekuoto, antoreitti, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien päällys.

<sup>(1)</sup> EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.

<sup>(2)</sup> EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35.

<sup>(3)</sup> Ks. tämän virallisen lehden, s. 1.

<sup>(4)</sup> Ks. tämän virallisen lehden, s. 24.



Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien nimet ja osoitteet ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvät paikat (mukaan luettuna lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on annettava tiedot hakemuksen tyyppistä ja mahdollisesti toimitetuista näytteistä.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset valmistusluvasta sellaisena kuin se on määritelty 40 artiklassa, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset 11 artiklan mukaisista valmisteyhteenvetoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

Kuten hakemuskavakkeessa mainitaan, hakijoiden on toimitettava mm. yksityiskohtaiset tiedot hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä, hakemuksen oikeusperusta, ehdotettu myyntiluvan haltija ja valmistaja(t), tiedot harvinaislääkkeen tilanteesta, tieteellisestä neuvonnasta ja pediatrian kehitysohjelma.

### 1.3. Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

#### 1.3.1. Valmisteyhteenveto

Hakijan on esitettävä 11 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

#### 1.3.2. Myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste

Pakkauksen ja ulomman päällyksen sekä pakkausselosteen ehdotetut merkinnät on toimitettava. Niiden on oltava yhtenevät kaikkien ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden merkintöjä (63 artikla) ja pakkausselostetta (59 artikla) koskevassa V osastossa lueteltujen pakollisten mainintojen kanssa.

#### 1.3.3. Vedokset ja näytteet

Hakijan on toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai vedokset pakkauksista, etiketeistä ja pakkausselosteista.

#### 1.3.4. Jäsenvaltioissa jo hyväksytyt valmisteyhteenvetot

Hakemuskavakkeen hallinnollisiin tietoihin on tarvittaessa liitettävä jäljennökset kaikista valmisteyhteenvetoista 11 ja 21 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, ja luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

### 1.4. Tiedot asiantuntijoista

Direktiivin 12 artiklan 2 kohdan mukaan asiantuntijoiden on annettava yksityiskohtaiset lausunnot havainnoistaan, jotka koskevat myyntilupa-asiakirjoja ja tietoja ja erityisesti moduuleja 3, 4 ja 5 (kemiallisesta, farmaseuttisesta, biologisesta, ei-kliinisestä ja kliinisestä asiakirja-aineistosta). Asiantuntijoiden edellytetään tarkastelevan ratkaisevia seikkoja, jotka liittyvät lääkkeen laatuun ja eläimiin ja ihmisiin kohdistuneisiin tutkimuksiin, sekä tuovan esille kaikki arvioinnin kannalta olennaiset tiedot.

Nämä vaatimukset täytetään toimittamalla yleinen laatutiivistelmä, ei-kliininen katsaus (eläimillä suoritettuja tutkimuksia koskevat tiedot) ja kliininen katsaus, jotka sijoitetaan myyntilupahakemuksen asiakirja-aineiston moduuliin 2. Moduulissa 1 on esitettävä asiantuntijoiden allekirjoittama lausunto sekä lyhyt selostus heidän koulutuksestaan ja ammatillisesta kokemuksestaan. Asiantuntijoilla on oltava soveltuva tekninen tai ammatillinen pätevyys. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

### 1.5. Erilaisia hakemustyyppjeä koskevat erityisvaatimukset

Erilaisia hakemustyyppjeä koskevia erityisvaatimuksia käsitellään tämän liitteen osassa II.

### 1.6. Ympäristövaarojen arviointi

Myyntilupahakemusten on tarvittaessa sisällettävä ympäristövaarojen arviointi, jossa arvioidaan lääkkeen käytöstä ja/tai hävittämisestä ympäristölle mahdollisesti koituvat vaarat ja tehdään ehdotuksia asianmukaisiksi merkintöjä koskeviksi säännöksiksi. Arvioinnissa on tarkasteltava ympäristövaaroja, jotka liittyvät geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY<sup>(1)</sup> 2 artiklassa tarkoitettuja geneettisesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien lääkkeiden levittämiseen.

Ympäristövaaroja koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteenä.

Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY säännösten mukaisesti, ja kaikki komission kyseisen direktiivin täytäntöönpanon yhteydessä julkaisemat ohjeet on otettava huomioon.

Tiedot on esitettävä seuraavasti:

- johdanto
- jäljennös kaikista kirjallisista luvista, jotka koskevat geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellista levittämistä ympäristöön tutkimus- ja kehitystarkoituksessa direktiivin 2001/18/EY B osan mukaisesti
- direktiivin 2001/18/EY liitteissä II-IV vaaditut tiedot, geneettisesti muunnetun organismin havaitsemis- ja yksilöintimenetelmät sekä yksilöllinen koodi mukaan luettuina, ja kaikki ympäristövaarojen arvioinnin kannalta merkittävät lisätiedot geneettisesti muunnetusta organismista tai valmisteesta
- ympäristövaarojen arviointia (ERA) käsittelevä raportti, joka on laadittu direktiivin 2001/18/EY liitteissä III ja IV olevien tietojen perusteella ja direktiivin 2001/18/EY liitteen II mukaisesti
- johtopäätös, jossa otetaan huomioon edellä olevat tiedot ja ympäristövaarojen arviointi ja jossa ehdotetaan soveltuvaa riskinhallintastrategiaa ja joka sisältää kyseisen geneettisesti muunnetun organismin ja kyseisen valmisteen kannalta merkittävän suunnitelman myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä valvonnasta sekä erityistiedot, jotka on mainittava valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä ja pakkauselosteessa
- väestölle tiedottamista koskevat aiheelliset toimenpiteet.

Mukana on oltava laatijan päivätty allekirjoitus, tiedot laatijan koulutuksesta ja ammattikokemuksesta sekä lausunto laatijan suhteesta hakijaan.

## 2. MODUULI 2: TIIVISTELMÄT

Tämän moduulin on tarkoitus sisältää tiivistelmät myyntilupaa koskevan asiakirja-aineiston moduuleissa 3, 4 ja 5 esitetyistä kemiallisista, farmaseuttisista ja biologisista tiedoista, ei-kliinisistä tiedoista ja kliinisistä tiedoista sekä direktiivin 12 artiklassa kuvatut raportit/katsaukset.

Kriittiset kohdat on käsiteltävä ja analysoitava. Tietoja koskevat tiivistelmät, myös taulukkomuotoiset, on toimitettava. Raporttien on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin, jotka on esitetty moduulissa 3 (kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset asiakirjat), moduulissa 4 (ei-kliiniset asiakirjat) ja moduulissa 5 (kliiniset asiakirjat).

<sup>(1)</sup> EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1.

Moduulin 2 sisältämien tietojen on oltava muodoltaan, sisällöltään ja numeroinniltaan täysin edellä mainitun hakijan oppaan niteessä 2 kuvattujen yksityiskohtien mukaiset. Katsausten ja tiivistelmien on oltava seuraavien peruseriaatteiden ja -vaatimusten mukaisia:

### 2.1. Yleinen sisällysluettelo

Moduulin 2 on sisällettävä luettelo moduuleissa 2-5 esitetyistä tieteellisistä asiakirjoista.

### 2.2. Johdanto

Farmakologista luokkaa, vaikutustapaa ja sen lääkkeen ehdotettua kliinistä käyttöä, jolle markkinoille saattamista koskevaa lupaa haetaan, koskevat tiedot on toimitettava.

### 2.3. Yleinen laatutiivistelmä

Yliseen laatutiivistelmään on sisällytettävä kemiallisia, farmaseuttisia ja biologisia tietoja koskeva katsaus.

Tärkeimpiä kriittisiä parametrejä ja laatuäkökohtiin liittyviä seikkoja ja perusteita on painotettava tapauksissa, joissa sovellettavia ohjeita ei ole noudatettu. Tämän asiakirja on esitettävä moduulissa 3 lueteltujen asiaa koskevien tietojen muotoa ja järjestystä.

### 2.4. Ei-kliininen katsaus

Integroitu ja kriittinen arvio lääkkeen ei-kliinisestä arvioinnista eläimillä/in vitro on esitettävä. Mukaan on liitettävä analyysimenetelmistä ja sovellettavista suuntaviivoista poikkeamista koskeva kuvaus ja perustelut.

Muiden kuin biologisten lääkevalmisteiden osalta mukaan on liitettävä arvio epäpuhtauksista ja hajoamistuotteista sekä niiden mahdolliset farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset. Ei-kliinisissä tutkimuksissa käytettyjen yhdisteiden ja markkinoille saatettavan tuotteen kiraalisuudessa, kemiallisessa muodossa ja epäpuhtauskoostumuksessa ilmenevien erojen vaikutukset on käsiteltävä.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta on arvioitava ei-kliinisissä tutkimuksissa, kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoitavassa lääkkeessä käytettyjen aineiden vertailukelpoisuutta.

Kaikista uusista apuaineista on suoritettava erityinen turvallisuusarvio.

Lääkkeen ominaisuudet, sellaisina kuin ne on ei-kliinisissä tutkimuksissa osoitettu, on määriteltävä, ja tulosten vaikutuksia lääkkeen turvallisuuteen aiotussa kliinisessä käytössä ihmisillä on käsiteltävä.

### 2.5. Kliininen katsaus

Kliinisen katsauksen on tarkoitus tarjota kliinisen yhteenvedon ja moduulin 5 sisältämän kliinisen tiedon kriittinen analyysi. Lääkkeen kliinisen kehittämisen toimintatapa, mukaan luettuna kriittinen tutkimussuunnitelma, tutkimuksia koskevat päätökset ja tutkimusten tuloksellisuus on esitettävä.

Lyhyt katsaus kliinisiin tuloksiin, mukaan luettuna merkittävät rajoitukset, sekä kliinisten tutkimusten päätelmiin perustuvien etujen ja vaarojen arviointi on toimitettava. On toimitettava tulkinta siitä, miten tehoa ja turvallisuutta koskevan testauksen tulokset tukevat ehdotettua annostelua ja hoitoaiheiden valintaa, sekä arvio siitä, miten valmisteyhteenvedolla ja muilla menettelyillä optimoidaan edut ja hallitaan vaarat.

Kehittämisen aikana ilmenneet tehoon tai turvallisuuteen liittyvät seikat ja ratkaisemattomat kysymykset on selitettävä.

## 2.6. Ei-kliininen tiivistelmä

Eläimillä/in vitro suoritettuja farmakologisia, farmakokineettisiä ja toksikologisia tutkimuksia koskevat tiedot on toimitettava teksti- ja taulukkomuotoisina tiivistelminä, joissa esitysjärjestyksen on oltava seuraava:

- Johdanto
- Farmakologinen tekstimuotoinen tiivistelmä
- Farmakologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä
- Farmakokineettinen tekstimuotoinen tiivistelmä
- Farmakokineettinen taulukkomuotoinen tiivistelmä
- Toksikologinen tekstimuotoinen tiivistelmä
- Toksikologinen taulukkomuotoinen tiivistelmä.

## 2.7. Kliininen tiivistelmä

Moduulin 5 sisältävän, lääkettä koskevan kliinisen tiedon yksityiskohtainen tiivistelmä on toimitettava. Tiivistelmän on sisällettävä tulokset kaikista biofarmaseuttisista tutkimuksista, kliinisen farmakologian tutkimuksista sekä kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevista tutkimuksista. Kuvaus yksittäisistä tutkimuksista on toimitettava.

Kliinisten tietojen tiivistelmä on esitettävä seuraavassa järjestyksessä:

- Tiivistelmä biofarmaseuttisista näkökohdista ja niihin liittyvistä analyysimenetelmistä
- Tiivistelmä kliinisen farmakologian tutkimuksista
- Tiivistelmä kliinisestä tehosta
- Tiivistelmä kliinisestä turvallisuudesta
- Yksittäisten tutkimusten kuvaus.

## 3. MODUULI 3: KEMIKAALEJA JA/TAI BIOLOGISESTI VAIKUTTAVIA AINEITA SISÄLTÄVIEN LÄÄKKEIDEN KEMIAALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TIEDOT

### 3.1. Esitysmuoto ja -tapa

Moduulin 3 yleinen rakenne on seuraava:

- Sisällysluettelo
- Tiedot
  - *Vaikuttava aine*

#### Yleiset tiedot

- Nimikkeistö
- Rakenne
- Yleiset ominaisuudet

#### Valmistus

- Valmistaja(t)
- Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus
- Aineiden tarkastus

- Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus
- Prosessin validointi ja/tai arviointi
- Valmistusprosessin kehittäminen

#### Ominaispiirteinen kuvaus

- Rakenteen ja muiden ominaisuuksien selventäminen
- Epäpuhtaudet

#### Vaikeuttavan aineen tarkastus

- Vaatimukset
- Analyysimenetelmät
- Analyysimenetelmien validointi
- Eräanalyysit
- Vaatimusten perustelut

#### Referenssisstandardit tai -materiaali

#### Säilytysastian sulkemismekanismi

#### Säilyvyys

- Säilyvyyttä koskeva tiivistelmä ja päätelmät
- Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus
- Säilyvyyttä koskevat tiedot

- *Lopullinen lääkevalmiste*

#### Lääkkeen kuvaus ja koostumus

#### Farmaseuttinen kehitys

- Lääkkeen ainesosat
  - Vaikuttava aine
  - Apuaineet
- Lääkevalmiste
  - Formulaation kehitys
  - Yliannostukset
  - Fysikaalis-kemialliset ja biologiset ominaisuudet
- Valmistusprosessin kehittäminen
- Säilytysastian sulkemismekanismi
- Mikrobiologiset ominaisuudet
- Yhteensopivuus

#### Valmistus

- Valmistaja(t)
- Erän koostumus
- Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaus
- Kriittisten vaiheiden ja välituotteiden tarkastus
- Prosessin validointi ja/tai arviointi

#### Apuaineiden tarkastus

- Vaatimukset
- Analyysimenetelmät
- Analyysimenetelmien validointi
- Vaatimusten perustelut
- Ihmisistä tai eläimistä peräisin olevat apuaineet
- Uudet apuaineet

#### Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

- Vaatimukset
- Analyysimenetelmät
- Analyysimenetelmien validointi
- Eräanalyysit
- Epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus
- Laatuvaatimusten perustelut

#### Referenssistandardit tai -materiaali

#### Säilytysastian sulkemismekanismi

#### Säilyvyys

- Säilyvyyttä koskeva yhteenveto ja päätelmät
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeen toimitettavat säilyvyystutkimussuunnitelmat ja velvoitteet säilyvyyden seurantaan
- Säilyvyyttä koskevat tiedot
- *Liitteet*
  - Tilat ja laitteet (ainoastaan biologiset lääkevalmisteet)
  - Vieraiden aineiden turvallisuuden arviointi
  - Apuaineet
- *Euroopan yhteisön lisätiedot*
  - Lääkettä koskeva prosessin validointijärjestelmä
  - Lääkinnällinen laite
  - Soveltuvuutta osoittava todistus/todistukset

- Lääkkeet, joiden valmistusprosessi sisältää tai siinä käytetään eläimistä ja/tai ihmisistä peräisin olevia aineita (enkefalopatiamenettely)
  
- Kirjallisuusviitteet.

### 3.2 Sisältö: peruseriaatteen ja -vaatimukset

- (1) Toimitettavien kemiallisten, farmaseuttisten ja biologisten tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen/aineiden ja lopullisen lääkevalmisteen osalta kaikki merkittävät tiedot seuraavista: kehittäminen, valmistusprosessi, ominaispiirteet ja ominaisuudet, laadunvarmistustoimet ja -vaatimukset, säilyvyys sekä kuvaus valmiin lääkkeen koostumuksesta ja pakkauksesta.
- (2) On toimitettava kaksi tietopakettia, joista toinen käsittelee vaikuttavaa ainetta/aineita ja toinen lopullista lääkettä.
- (3) Tässä moduulissa on lisäksi annettava yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden ja apuaineiden valmistuksessa käytetyistä lähtö- ja raaka-aineista ja lopullisen lääkevalmisteen koostumukseen sisällytetyistä apuaineista.
- (4) Kaikki vaikuttavan aineen ja lopullisen lääkevalmisteen valmistuksessa ja tarkastuksessa käytetyt menettelyt ja menetelmät ja kuvattava niin tarkasti, että ne voidaan toistaa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikkien testimenetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja. Validointitulosten tulokset on ilmoitettava. Jos testimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.
- (5) Euroopan farmakopean monografioita tai jäsenvaltion farmakopeaa sovelletaan kaikkiin siinä mainittuihin aineisiin, valmistisiin ja lääkekuutiin. Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

Kuitenkin jos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean materiaali on valmistettu menetelmällä, jonka vuoksi farmakopean monografiaan jää valvomattomia epäpuhtauksia, nämä epäpuhtaudet ja niiden suurimmat sallitut määrät on ilmoitettava ja annettava selvitys soveltuvasta testimenetelmästä. Jos Euroopan farmakopean tai kansallisen farmakopean monografian vaatimukset voivat olla aineen laadun takaamiseksi riittämättömiä, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan haltijalta asianmukaisempia vaatimuksia. Toimivaltaiset viranomaiset ilmoittavat asiasta viranomaisille, jotka vastaavat kyseisestä farmakopeasta. Myyntiluvan haltijan on annettava farmakopeasta vastaaville viranomaisille yksityiskohtaiset tiedot väitetyistä puutteista ja sovellettavista täydentävistä vaatimuksista.

Jos analyysimenetelmät sisältyvät Euroopan farmakopeaan, kuvaus korvataan asianmukaisella yksityiskohtaisella viittauksella monografiaan/monografioihin ja yleiseen lukuun / yleisiin lukuihin.

- (6) Jos lähtö- ja raaka-aineita, vaikuttavaa ainetta/aineita tai apuainetta/-aineita ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus yhteisön ulkopuolisen maan farmakopeaan voidaan sallia. Tässä tapauksessa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.
- (7) Jos vaikuttava aine ja/tai raaka- ja lähtöaine tai apuaine on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, ja jos sen myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, se on esitettävä tämän moduulin asiaankuuluvassa kohdassa. Todistuksen Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta katsotaan korvaavan tässä moduulissa kuvattujen asiaa koskevien kohtien sisältämät tiedot. Valmistajan on annettava kirjallinen vakuutus hakijalle siitä, että valmistusmenetelmää ei ole muutettu sen jälkeen, kun European Directorate for the Quality of Medicines on myöntänyt soveltuvuutta osoittavan todistuksen.

- (8) Selvästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa
- (i) yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusmenetelmästä,
  - (ii) tiedot laadunvarmistuksesta valmistuksen aikana ja
  - (iii) prosessin validoinnista

erillisenä asiakirjana suoraan toimivaltaisille viranomaisille vaikuttavan aineen päätiedot sisältävänä asiakirjana (Active Substance Master File).

Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita voidakseen ottaa lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille; nämä asiakirjat ja tiedot on annettava myös hakijalle, jos ne koskevat päätiedot sisältävän asiakirjan avointa osaa.

- (9) Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden (märehtijöistä peräisin olevien aineiden) siirtymisen estämiseksi: hakijan on valmistusprosessin jokaisessa vaiheessa osoitettava, että aineet ovat komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia. Kyseisten ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimitamalla joko mieluiten todistus Euroopan farmakopean vastaavan monografian olemassaolosta, jonka myöntää European Directorate for the Quality of Medicines, tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.
- (10) Vieraiden aineiden osalta on toimitettava tiedot, joissa arvioidaan vieraiden aineiden aiheuttaman mahdollisen adventiivisen virus- tai muun tartunnan vaaroja, siten kuin Euroopan farmakopean asiaankuuluvan yleismonografian ja yleisen luvun asiaa koskeissa ohjeissa vahvistetaan.
- (11) Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää lääkkeen valmistusprosessin tai tarkastustoi-  
mien jossakin vaiheessa, on kuvattava riittävän tarkasti.
- (12) Soveltuvissa tapauksissa ja tarvittaessa on toimitettava CE-merkintä, jota edellytetään lääkinnällisiä laitteita koskevassa yhteisön lainsäädännössä.

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

### 3.2.1. Vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet

#### 3.2.1.1. Yleiset tiedot ja lähtö- ja raaka-aineita koskevat tiedot

- a) On toimitettava tiedot aktiivisen aineen nimikkeistöstä, mukaan luettuna suositeltu yleinen kansainvälinen nimi (INN), soveltuvissa tapauksissa Euroopan farmakopean mukainen nimi, kemiallinen nimi/nimet.

On ilmoitettava rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyyli massa. Bioteknologisten lääkkeiden osalta on tarvittaessa ilmoitettava likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyyli massa.

Aktiivisen aineen fysikaalis-kemialliset ja muut merkittävät ominaisuudet on ilmoitettava, biologisten lääkevalmisteiden osalta myös biologinen aktiivisuus.

- b) Tässä liitteessä lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia aineita, joista vaikuttava aine valmistetaan tai uutetaan.

Biologisten lääkevalmisteiden osalta lähtöaineilla tarkoitetaan kaikkia biologista alkuperää olevia aineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä elimiä ja kudoksia, ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai nesteitä (mukaan luettuna veri ja plasma) sekä bioteknologisia solurakenteita (soluviljelyalustat, riippumatta siitä, ovatko ne yhdistelmiä vai eivät, mukaan luettuna alkusolut).



Biologinen lääke on valmiste, jonka vaikuttava aine on biologinen aine. Biologinen aine on aine, joka tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä ja josta on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa aineen kuvaamiseksi ja laadun määrittämiseksi. Biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologisia lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty 1 artiklan 4 ja 10 kohdassa; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevan A osan soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty tämän liitteen IV osassa.

Kaikki muut aineet, joita käytetään aktiivisen aineen/aineiden valmistamisessa tai uuttamisessa, mutta joista kyseinen vaikuttava aine ei ole suoraan peräisin, kuten reagentit, viljelyalustat, fetaalivasikanseerumi, lisäaineet ja kromatografiassa käytetyt puskuriliuokset jne. ovat raaka-aineita.

### 3.2.1.2. Vaikuttavan aineen / aineiden valmistusprosessi

- a) Vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Valmistusprosessin ja prosessinhallinnan kuvaamiseksi riittävällä tavalla on toimitettava viraston julkaisemissa ohjeissa vahvistetut asianmukaiset tiedot.
- b) Kaikki vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kutakin ainetta käytetään prosessissa. Näiden aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Tiedot siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Raaka-aineet on luetteloitava, ja niiden laatu ja tarkastukset on myös osoitettava asiakirjoin.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

- c) Biologisten lääkevalmisteiden osalta on noudatettava seuraavia lisävaatimuksia.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi toteutettavien erityistoimenpiteiden osalta hakijan on osoitettava, että vaikuttava aine on komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisten enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisia.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja muut biologista alkuperää olevat aineet, ja jos mahdollista, aineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Aina kun se on mahdollista, on rokotteiden valmistuksen perustuttava viljelyjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien säilyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös valmistusvaiheessa.

Ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvattava ja osoitettava asiakirjalla tämän liitteen osassa III vahvistettujen säännösten mukaisesti.

Valmistusresurssit ja -välineet on kuvattava.

- d) Jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritettavat testit ja hyväksymiskriteerit, väliuotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset on toimitettava tarvittaessa.
- e) Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyn avulla varmistetaan niiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava virusturvallisuuden arviointia koskevassa kohdassa.
- f) Vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kehittämisen aikana ja/tai valmistukseen valmistuspaikalla tehtyjen merkittävien muutosten kuvaus ja perustelut on toimitettava.

#### 3.2.1.3. Vaikuttavan aineen / aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Vaikuttavan aineen/aineiden rakennetta ja muita ominaisuuksia koskevat tiedot on toimitettava.

Vaikuttavan aineen/aineiden rakenteen vahvistus, joka perustuu mihin tahansa fysikaalis-kemialliseen ja/tai immunokemialliseen ja/tai biologiseen menetelmään, sekä tiedot epäpuhtauksista on toimitettava.

#### 3.2.1.4. Vaikuttavan aineen / aineiden tarkastus

Yksityiskohtaiset tiedot vaikuttavan aineen/aineiden rutiinitarkastuksissa sovellettavista vaatimuksista, perustelut vaatimusten valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

Kehittämisen aikana valmistetuille yksittäisille erille suoritettujen tarkastusten tulokset on esitettävä.

#### 3.2.1.5. Referenssistandardit tai -materiaali

Vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti. Euroopan farmakopean mukaisia kemiaan ja biologiaan liittyviä referenssimateriaaleja on käytettävä tarvittaessa.

#### 3.2.1.6. Vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava.

#### 3.2.1.7. Vaikuttavan aineen / aineiden säilyvyys

- a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, sovelletuista tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.
- b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa.
- c) Luvan antamisen jälkeisen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

#### 3.2.2. Lopullinen lääkevalmiste

##### 3.2.2.1. Lopullisen lääkevalmisteen kuvaus ja koostumus

Kuvaus lopullisesta lääkkeestä ja sen koostumuksesta on toimitettava. Tietojen on sisällettävä kuvaus lääke muodosta ja koostumuksesta sekä kaikista lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä aineista, niiden määrä yksikköä kohti ja seuraavien aineiden sisältämien aineosien toiminto:

- vaikuttava aine/aineet
- apuaineen ainesosa(t), niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan luettuna väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet jne.

- nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineet (kovat kapselit, pehmeät kapselit, rektaalikapselit, päällystetyt tabletit, kalvopäällysteiset tabletit jne.)
- Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot säilytysastian tyypistä, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan ja jotka toimitetaan lääkkeen mukana.

Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä "tavanomaisella terminologialla" tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 8 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

- Euroopan farmakopeassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineiden osalta kyseisen monografian alussa olevaa päänimeä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan
- muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä tai sen puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla,
- väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY<sup>(1)</sup> ja/tai elintarvikkeissa käytettäväksi tarkoitetuista väriaineista 30 päivänä kesäkuuta 1994 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 94/36/EY<sup>(2)</sup> niille osoitettua E-tunnusta.

Lopullisten lääkkeiden sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden "määrällisen koostumuksen" antamiseksi on välttämätöntä asianomaisen lääkemuodon mukaan määrittellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joiden molekyyliarakennetta ei voida määrittää. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritetty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuviissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

### 3.2.2.2. Farmaseuttinen kehitys

Tässä kohdassa käsitellään tietoja, jotka koskevat kehittämistutkimuksia, jotka on suoritettu sen varmistamiseksi, että annostelumuoto, formulaatio, valmistusprosessi, säilytysastian sulkemismekanismi, mikrobiologiset ominaisuudet ja käyttöohjeet soveltuvat myyntilupaa koskevissa hakemusasiasiakirjoissa määritellyyn aiottuun käyttötarkoitukseen.

Tässä kohdassa kuvatut tutkimukset ovat erillään vaatimusten mukaisesti suoritetuista rutiinitarkastuksista. Formulaation ja prosessin ominaisuuksien kriittiset muuttujat, jotka voivat vaikuttaa erän toistettavuuteen, lääkkeen tehoon ja lääkkeen laatuun, on nimettävä ja kuvattava. Hakemusta tukeviin mahdollisesti tarvittaviin lisätietoihin on viitattava myyntilupaa koskevien hakemusasiasiakirjojen moduulin 4 (Ei-kliiniset tutkimusraportit) ja moduulin 5 (Kliiniset tutkimusraportit) asiaa koskevissa tiedoissa.

<sup>(1)</sup> EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.

<sup>(2)</sup> EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13.

- a) Vaikuttavan aineen yhteensopivuus apuaineiden kanssa sekä tärkeimmät vaikuttavan aineen fysiologis-kemialliset ominaisuudet, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen toimintaan tai erilaisten vaikuttavien aineiden yhteensopivuuteen yhdistelmätuotteen ollessa kyseessä, on osoitettava asiakirjalla.
- b) Apuaineiden valinta, erityisesti suhteessa toimintoihin ja konsentraatioon, on osoitettava asiakirjalla.
- c) Lopputuotteen kehittämisestä on toimitettava kuvaus, jossa otetaan huomioon ehdotettu annostelu-reitti ja käyttö.
- d) Yliannostukset formulaatioissa/formulaatioissa on perusteltava.
- e) Fysikaalis-kemiallisten ja biologisten ominaisuuksien osalta on käsiteltävä ja osoitettava asiakirjoin kaikki tekijät, jotka ovat merkittäviä lopputuotteen toiminnan kannalta.
- f) Valmistusprosessin valinta ja optimointi sekä erot kriittisten kliinisten erien tuottamisessa käytetyn valmistusprosessin/prosessien ja ehdotetun lopullisen lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyn prosessin välillä on selostettava.
- g) Lopputuotteen säilytyksessä, lähettämisessä ja käytössä käytetyn säilytysastian ja sulkemismekanismin soveltuvuus on osoitettava asiakirjalla. Saattaa olla tarpeen käsitellä lääkevalmisteen ja säilytysastian mahdollisia vaikutuksia toisiinsa.
- h) Ei-steriilien ja steriilien tuotteiden annostelumuodon mikrobiologisten ominaisuuksien on oltava Euroopan farmakopean mukaiset, ja ne on osoitettava asiakirjoin Euroopan farmakopeassa kuvatulla tavalla.
- i) Jotta merkintää koskevat tiedot olisivat asianmukaisia ja hakemusta tukevia, lopputuotteen yhteensopivuus rekonstituutioliuosten tai annostelulaitteiden kanssa on osoitettava asiakirjalla.

### 3.2.2.3. Lopullisen lääkevalmisteen valmistusprosessi

- a) Myyntilupahakemukseen 8 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista, myös valmistusprosessin valvonnasta ja sitä vastaavista hyväksymiskriteereistä, niin että voidaan arvioida, ovatko lääkevalmisteen valmistuksessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi
- kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta
- steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisistä menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista
- yksityiskohtainen eräkaava.

Jokaisen valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä valmistuksessa ja tutkimuksissa käytettävät ehdotetut tuotantopaikat tai -tilat on ilmoitettava.

- b) Tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen, on toimitettava.

Nämä tarkastukset ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysimenetelmän käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuusmäärittämiä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Sama pätee tilanteessa, jossa lopputuotteen laadunvarmistus riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisilta osiltaan määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

- c) Valmistusprosessissa käytettyjen kriittisten vaiheiden tai kriittisten määritelmien validointitutkimusten kuvaus, dokumentointi ja tulokset on toimitettava.

#### 3.2.2.4. Apuaineiden tarkastus

- a) Kaikki apuaineen/apuaineiden valmistuksessa tarvittavat aineet on lueteltava, ja on ilmoitettava, missä kutakin ainetta prosessissa käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. Osoitus siitä, että aineet ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia, on toimitettava.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivien 78/25/ETY ja/tai 94/36/EY vaatimukset. Lisäksi väriaineiden on täytettävä direktiivissä 95/45/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, vahvistetut puhtauskriteerit.

- b) Kunkin apuaineen osalta on selostettava yksityiskohtaisesti vaatimukset ja niiden perustelut. Analyysimenetelmät on kuvattava ja validoitava asiamukaisesti.

- c) Erityistä huomiota on kiinnitettävä ihmisistä tai eläimistä peräisin oleviin apuaineisiin.

Erityistoimenpiteet eläinten spongiformisten enkefalopatioiden siirtymisen estämiseksi: hakijan on osoitettava myös apuaineiden osalta, että lääke on valmistettu komission Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaiseman asiakirjan Ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi ja sen päivitysten mukaisesti.

Edellä mainittujen ohjeiden noudattaminen voidaan osoittaa toimittamalla joko mieluiten TSE-todistus spongiformisia enkefalopatioita koskevan Euroopan farmakopean monografian soveltuvuudesta tai vaatimustenmukaisuuden todistavat tieteelliset tiedot.

- d) Uudet apuaineet:

Niiden apuaineiden osalta, joita käytetään ensimmäistä kertaa lääkkeessä tai uudessa annostelureitissä, on ilmoitettava valmistusta, ominaispiirteitä ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset turvallisuutta koskeviin, tueksi esitettyihin sekä ei-kliinisiin että kliinisiin tietoihin aiemmin kuvatun vaikuttavaa ainetta koskevan esitysmuodon mukaisesti.

Yksityiskohtaiset kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot sisältävä asiakirja on esitettävä. Tietojen on oltava samassa järjestyksessä kuin moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevassa kohdassa.

Uusia apuaineita koskevat tiedot voidaan esittää erillisenä asiakirjana, jossa noudatetaan edellisissä kohdissa kuvattua esitysmuotoa. Jos hakija ei ole uuden apuaineen valmistaja, mainittu erillinen asiakirja on luovutettava hakijalle, jotta tämä voi toimittaa sen toimivaltaiselle viranomaiselle.

Lisätietoja uuden apuaineen toksisuustutkimuksista on annettava asiakirja-aineiston moduulissa 4.

Kliiniset tutkimukset on sisällytettävä moduuliin 5.

#### 3.2.2.5. Lopullisen lääkevalmisteen tarkastus

Lopullisen lääkevalmisteen tarkastusta varten lääkevalmisteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietystä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää  $\pm 5\%$ :a valmistushetkellä.

Yksityiskohtaiset tiedot vaatimuksista (vapauttaminen ja kelpoisuusaika), perustelut niiden valinnalle, analyysimenetelmät ja niiden validointi on toimitettava.

#### 3.2.2.6. Referenssistandardit tai -materiaali

Lopullisen lääkevalmisteen testauksessa käytetyt vertailuvalmisteet ja referenssistandardit on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti, jollei sitä ole tehty aiemmin vaikuttavaa ainetta koskevassa kohdassa.

#### 3.2.2.7. Lopullisen lääkevalmisteen säilytysastia ja sulkeminen

Kuvaus säilytysastiasta ja sulkemismekanism(e)ista sekä pakkausmateriaalista ja niitä koskevista vaatimuksista on toimitettava. Vaatimusten on sisällettävä kuvaus ja tunnistus. Muut menetelmät (ei-farmakopea) on tarvittaessa sisällytettävä (validointineen).

Ei-toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista toimitetaan vain lyhyt kuvaus. Toiminnallisista ulomman päällyksen materiaaleista on annettava lisätiedot.

#### 3.2.2.8. Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys

- a) Suoritetuista tutkimustyypeistä, käytetyistä tutkimussuunnitelmista ja tutkimusten tuloksista on esitettävä tiivistelmä.
- b) Säilyvyystutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tiedot tietojen tuottamisesta ja menettelyjen validoinnissa käytetyistä analyysimenetelmistä on esitettävä asianmukaisessa muodossa; rokotteiden tapauksessa on annettava aiheelliset kumulatiivista säilyvyyttä koskevat tiedot.
- c) Luvan saamisen jälkeinen säilyvyyden varmistamiseksi käytetty järjestely ja säilyvyyttä koskeva sitoumus on toimitettava.

### 4. MODUULI 4: EI-KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

#### 4.1. Esitysmuoto ja -tapa

Moduulin 4 yleinen rakenne on seuraava:

- Sisällysluettelo
- Tutkimusraportit
  - *farmakologia*,
    - primaarinen farmakodynamiikka
    - sekundaarinen farmakodynamiikka
    - turvallisuuskysymyksiä koskeva farmakologia
    - farmakodynaamiset yhteisvaikutukset
  - *farmakokinetiikka*
    - analyysimenetelmät ja validointiraportit
    - imeytyminen
    - jakautuminen
    - metaboloituminen
    - erittyminen
    - farmakokineettiset yhteisvaikutukset (ei-kliiniset)
    - muut farmakokineettiset tutkimukset

- *toksikologia*
  - kerta-annoksen toksisuus
  - toistetun annoksen toksisuus
  - genotoksisuus
    - in vitro
    - in vivo (mukaan lukien hakemusta tukeva toksiko-kineettinen arviointi)
  - karsinogeenisuus
    - pitkäkestoiset tutkimukset
    - lyhytkestoiset ja keskimittaiset tutkimukset
    - muut tutkimukset
  - lisääntymis- ja kehitystoksisuus
    - hedelmällisyys ja alkion alkuvaiheen kehitys
    - alkion ja sikiön kehitys
    - peri- ja postnataalikehitys
    - tutkimukset, joissa jälkeläisille (nuorille eläimille) annetaan annos ja/tai niitä arvioidaan edelleen
  - paikallinen siedettävyyys
- *muut toksisuustutkimukset*
  - antigeenisuus
  - immuno-toksisuus
  - mekaaniset tutkimukset
  - riippuvuus
  - metaboliitit
  - epäpuhtaudet
  - muut
- Kirjallisuusviitteet

#### 4.2. **Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

- (1) Farmakologisten ja toksikologisten kokeiden on osoitettava:
    - a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisillä; ne on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan
    - b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisissä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.
- Lääkäreille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä ja mahdollisista toksikologisista piirteistä.

- (2) Biologisten lääkevalmisteiden, kuten immunologisten lääkkeiden ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän moduulin vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aiheiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,

lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta/aineita epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

- (3) Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.
- (4) Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

#### 4.2.1. *Farmakologia*

Farmakologinen tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

- Ensinnäkin ehdotettuun terapeuttiseen käyttöön liittyvät toimet on tutkittava ja kuvattava riittävästi. Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä tunnustettuja ja validoituja määrittämiä sekä *in vivo* että *in vitro*. Uudet kokeelliset tekniikat on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne voidaan toistaa. Tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia tai aikavaikutuskuvaajia. Jos mahdollista, vertailut on suoritettava sellaista ainetta tai sellaisia aineita koskeviin tietoihin, joilla on sama terapeuttinen vaikutus.
- Toiseksi hakijan on tutkittava aineen mahdolliset epätoivotut farmakodynaamiset vaikutukset fysiologisiin toimintoihin. Nämä tutkimukset on suoritettava sellaisilla altistuspitoisuuksilla, jotka vastaavat oletettua terapeuttista pitoisuusaluetta, tai sitä suuremmilla pitoisuuksilla. Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kaikki epäillyt vaikutusten muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, on tutkittava.

Lääkkeen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen osalta vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai terapeuttiseen vaikutukseen. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän terapeuttisessa käytössä suositeltavaksi. Toisessa tapauksessa, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksen on määritettävä voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava.

#### 4.2.2. *Farmakokinetiikka*

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista organismissa, ja se kattaa näiden aineiden imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan (biotransformaation) ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa pääasiassa fysikaalisin, kemiallisin tai mahdollisesti biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakautumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä ihmisille tarkoitetun annostelun määrittämiseksi sekä kemoterapeuttisten aineiden (esim. antibiootit) ja sellaisten aineiden osalta, joiden käyttö riippuu niiden muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot).



In vitro -tutkimusten suorittamisen etuna on ihmisperäisen materiaalin käyttäminen ja sen vertaaminen eläinperäiseen materiaaliin (esim. proteiinin sitoutuminen, aineenvaihdunta, lääkeaineiden yhteisvaikutus).

Kaikkien farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen. Kun on kyse tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden uusista yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

Farmakokineettinen ohjelma on suunniteltava siten, että eläinten ja ihmisten välillä voidaan tehdä vertailuja ja johtaa tietoja.

#### 4.2.3. Toksikologia

##### a) Kerta-annoksen toksisuus

Kerta-annoksen toksisuuskokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen/aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat itse tuotteessa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimus on suoritettava viraston julkaisemien asiaa koskevien ohjeiden mukaisesti.

##### b) Toistetun annoksen toksisuus

Toistetun annostelun toksisuustutkimuksen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen/aineiden yhdistelmän toistettu annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annosteluun.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhykestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on kuvata mahdolliset haitalliset vaikutukset, joihin pitäisi kiinnittää huomiota kliinisissä tutkimuksissa. Kesto määritellään viraston julkaisemissa asiaa koskeissa ohjeissa.

##### c) Genotoksisuus

Mutageenisen ja klastogeenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöaineeseen. Mutageeniset aineet voivat olla terveysvaara, sillä altistus mutageeneille tuo mukanaan sukusolujen mutaatioiden aiheutumisen vaaran, johon liittyy perittyjen sairauksien mahdollisuus, sekä vaaran somaattisista mutaatioista, myös syöpään johtavista. Nämä tutkimukset ovat pakollisia kaikille uusille aineille.

##### d) Karsinogeenisyys

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. Nämä tutkimukset on suoritettava kaikille lääkkeille, joiden kliinisen käytön odotetaan jatkuvan huomattavan pitkän kauden potilaan elämästä joko jatkuvasti tai ajoittain toistuvasti.
2. Näitä tutkimuksia suositellaan suoritettaviksi joillekin lääkkeille, jos niillä pelätään olevan karsinogeenistä potentiaalia, esim. tuote kuuluu samaan luokkaan tai sen rakenne on sama tai jos toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa on saatu aiheesta näyttöä.
3. Selvästi genotoksisia yhdisteitä koskevia tutkimuksia ei tarvita, sillä niiden katsotaan olevan toisissa lajeissa syöpää aiheuttavia aineita, jotka ovat vaaraksi ihmisille. Jos tällaista lääkettä aiotaan antaa jatkuvasti ihmisille, krooninen tutkimus saattaa olla tarpeen aikaisessa vaiheessa ilmenevien tuumorigeenisten vaikutusten havaitsemiseksi.

## e) Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Uros- tai naaraspuolisten lisääntymistoimintojen mahdollinen huonontuminen ja haitalliset vaikutukset jälkeläisiin on tutkittava asianmukaisilla kokeilla.

Nämä kokeet käsittävät tutkimuksia vaikutuksista täysi-ikäisten urosten ja naaraiden lisääntymistoimintoihin, tutkimuksia toksisista ja teratogeenisistä vaikutuksista kaikissa kehitysvaiheissa hedelmöitymisestä seksuaaliseen kypsytyteen sekä piilevät vaikutukset, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen on perusteltava riittävästi.

Lääkkeen aiotun käytön mukaan voi olla perusteltua suorittaa lisätutkimuksia, jotka käsittelevät kehittymistä, kun lääkettä annetaan jälkeläisille.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metaboloitumisen tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Tutkimussuunnitelmaa määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

## f) Paikallinen siedettävyyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeen kanssa sen kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Tutkimusmenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

Paikallista siedettävyyttä selvittävät kokeet on suoritettava valmisteella, jota kehitetään ihmisten käyttöön, ja käyttämällä kantaja- ja/tai apuaineita vertailuryhmän/ryhmien hoitamisessa. Positiiviset tarkastukset/vertailuaineet on otettava tarvittaessa mukaan.

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden suunnittelu (lajien valinta, kesto, annostelutiheys- ja reitti, annokset) riippuvat tutkittavasta ongelmasta ja ehdotetuista annosteluolosuhteista kliinisessä käytössä. Paikallisten vaurioiden palautuvuus on tutkittava tarvittaessa.

Eläimillä suoritettavat tutkimukset voidaan korvata validoiduilla in vitro -kokeilla, jos tutkimustulokset ovat yhtä laadukkaita ja käyttökelpoisia turvallisuuden arviointitarkoituksessa.

Iholle käytettävien (esim. dermaali, rektaali, vagina) kemikaalien osalta herkistymispotentialia on arvioitava vähintään yhdellä tällä hetkellä saatavilla olevista testeistä (eläinkokeet tai imusolmuke-testi).

## 5. MODUULI 5: KLIINISET TUTKIMUSRAPORTIT

## 5.1. Esiitysmuoto ja -tapa

Moduulin 5 yleinen rakenne on seuraava:

- Kliinisten tutkimusraporttien sisällysluettelo
- Kaikki kliiniset tutkimukset sisältävä luettelo
- Kliiniset tutkimusraportit
  - *Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit*
    - Biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit
    - Biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit
    - In vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportti
    - Bioanalyttisiä ja analyttisiä menetelmiä käsittelevät raportit

- *Ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevat farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*
  - Plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevät tutkimusraportit
  - Maksan aineenvaihduntaa ja yhteisvaikutusta käsittelevät tutkimusraportit
  - Muita ihmisperäisiä biomateriaaleja käsittelevät tutkimusraportit
- *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*
  - Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
  - Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit
  - Sisäsyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit
  - Ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit
  - Populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit
- *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*
  - Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa terveellä ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit
  - Farmakodynamiikkaa ja farmakokinetiikkaa / farmakodynamiikkaa potilaalla käsittelevät tutkimusraportit
- *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*
  - Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit
  - Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit
  - Useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit, mukaan luettuna muodolliset integroidut analyysit, meta-analyysit ja eri alojen tutkimustuloksia yhdistävät "bridging"-analyysit
  - Muut tutkimusraportit
- *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*
- Kirjallisuusviitteet

## 5.2. **Sisältö: peruseriaatteet ja -vaatimukset**

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota.

- a) On oltava mahdollista muodostaa 8 artiklan 3 kohdan i alakohdan sekä 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Näin ollen vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.
- b) Kliinisiä tutkimuksia on aina edellettävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen moduulin 4 vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen tutkimuksen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan luettuna kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien kliinisten kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn tutkimuksen luonteen, laajuuden ja keston perusteeksi; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettyäessä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on käytettävä kaikki saatavilla olevat keinot sen varmistamiseksi, että infektoivien tekijöiden tartunnalta vältytään ennen tutkimuksen aloittamista.

- c) Myyntiluvan haltijoiden on huolehdittava järjestelyistä sen takaamiseksi, että tärkeimmät klinisiä tutkimuksia koskevat asiakirjat (myös tapausselostelomakkeet), jotka eivät liity tutkimushenkilöiden terveydentilaa koskeviin tietoihin, säilytetään tiedot omistavan tahon hallussa:

- vähintään 15 vuoden ajan tutkimuksen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen
- tai vähintään kahden vuoden ajan ensimmäisen myyntiluvan myöntämisestä Euroopan yhteisössä ja kun myyntilupahakemuksia ei ole vireillä tai tarkasteltavana Euroopan yhteisössä
- tai vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun tutkitun lääkkeen kliininen kehittäminen on virallisesti lopetettu.

Tutkimushenkilön terveydentilaa koskevat tiedot on säilytettävä sovellettavan lainsäädännön mukaisesti sekä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton noudattaman enimmäisajan mukaisesti.

Asiakirjoja voidaan kuitenkin säilyttää pidempään, jos sitä vaaditaan sovellettavissa säännöissä tai tutkimuksen teettäjän kanssa tehdyssä sopimuksessa. Tutkimuksen teettäjän vastuulla on ilmoittaa sairaalalle, laitokselle tai vastaanotolle ajankohdasta, josta alkaen asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää.

Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut tutkimukseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen myyntilupa on voimassa. Tällaisia asiakirjoja ovat: tutkimussuunnitelma, mukaan luettuna tutkimuksen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta; tavanomaiset toimintamenetelyt; kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista; tutkijan esite; jokaisen tutkimushenkilön tapausselostelomake; loppukertomus; tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla. Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Euroopan yhteisössä toteutettujen tutkimusten osalta myyntiluvan haltijan on tehtävä lisäjärjestelyjä asiakirjojen arkistoinniseksi direktiivin 2001/20/EY säännösten mukaisesti ja yksityiskohtaisten ohjeiden täytäntöön panemiseksi.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

- d) Jokaista kliinistä tutkimusta koskevien tietojen on oltava puolueettomien päätelmien tekemiseksi riittävän yksityiskohtaisia, ja niiden on käsitettävä:

- tutkimussuunnitelma, joka sisältää tutkimuksen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja tutkimusmenetelmät, sekä olosuhteet, joissa tutkimus suoritetaan ja sitä johdetaan, ja yksityiskohtaiset tiedot tutkittavasta lääkkeestä
- tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla
- tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa sekä tutkimuspaikka, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, mukaan luettuna kutakin tutkimushenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet
- tutkijan, ja monikeskustutkimusten osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.

- e) Edellä tarkoitetut kliinisten tutkimusten tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.

Tutkijan on tutkimusten päätelmissä esitettävä mielipiteensä valmisteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, toleranssista ja tehosta sekä annettava kaikki muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoja sekä tarvittaessa mahdollisia erityisiä varoitusmerkkejä ja yliannostuksen kliinisistä oireita. Monikeskustutkimusta koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskustusten puolesta.

- f) Kliinisistä havainnoista on jokaisen tutkimuksen osalta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:
- 1) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;
  - 2) tutkittavien potilasryhmien valinta ja ikäjakauma sekä vertailevat kokeet;
  - 3) tutkimuksen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;
  - 4) jos vertailevat tutkimukset suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:
    - lainkaan hoitoa
    - plaseboa
    - muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus
    - muuta kuin lääkehoitoa;
  - 5) havaittujen epätoivottujen vaikutusten esiintymistiheys;
  - 6) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;
  - 7) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;
  - 8) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusjärjestelyt ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.
- g) Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:
- 1) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;
  - 2) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;
  - 3) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen pois tutkimuksista;
  - 4) tutkimuksen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.
- h) Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.
- i) Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten tutkimusten aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on prekliinisiä toksikologisia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.
- j) Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on ilmoitettava toistettua annostelua seuraavasta farmakologisten vaikutusten muuntumisesta ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön.

#### 5.2.1. Biofarmaseuttisia tutkimuksia koskevat raportit

On toimitettava biologista hyväksikäytettävyyttä käsittelevät tutkimusraportit, biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta käsittelevät vertailevat tutkimusraportit, in vitro / in vivo -korrelaatiotutkimusraportit sekä tiedot bioanalyttisista ja analyttisistä menetelmistä.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi 10 artiklan 1 kohdan a alakohdassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta.

#### 5.2.2. *Ihmisperäisiin biomateriaaleihin liittyvän farmakokinetiikan kannalta olennaiset tutkimusraportit*

Tässä liitteessä "ihmisperäisillä biomateriaaleilla" tarkoitetaan proteiineja, soluja, kudoksia ja niihin liittyviä ihmisestä peräisin olevia materiaaleja, joita käytetään in vitro tai ex vivo lääkeaineiden farmakokineettisten ominaisuuksien arviointiin.

Tältä osin on toimitettava raportit plasmaproteiinin sitoutumista käsittelevistä tutkimuksista, maksan aineenvaihduntaa ja vaikuttavan aineen yhteisvaikutusta käsittelevistä tutkimuksista sekä muita ihmisperäisiä biomateriaaleja koskevista tutkimuksista.

#### 5.2.3. *Farmakokinetiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

- imeytyminen (nopeus ja määrä)
- jakautuminen
- metaboloituminen
- erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

Tavanomaisten useisiin näytteisiin perustuvien farmakokineettisten tutkimusten lisäksi myös kliinisten tutkimusten aikana kerättyihin näytteisiin perustuvia populaatiofarmakokineettisiä analyysieja voidaan käyttää niiden kohtien osoittamisessa, jotka koskevat sisä- ja ulkosyntyisten tekijöiden osuutta annoksen ja farmakokineettisen vaikutuksen suhteeseen. Farmakokinetiikkaa ja alkuvaiheen sietoa terveillä ihmisillä ja potilailla käsittelevät tutkimusraportit, sisä- ja ulkosyntyisiä tekijöitä koskevat farmakokineettiset tutkimusraportit sekä populaatiofarmakokineettiset tutkimusraportit on esitettävä.

b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittava.

#### 5.2.4. *Farmakodynamiikkaa ihmisellä käsittelevät tutkimusraportit*

a) Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan luettuna:

- annos/vaikutus-suhde ja sen suhde aikaan
- perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille
- vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisellä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

- b) Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on annettava tiedot yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Vaikuttavan aineen ja muiden lääkkeiden tai aineiden farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on tutkittava.

#### 5.2.5. *Tehoa ja turvallisuutta käsittelevät tutkimusraportit*

##### 5.2.5.1. *Ilmoitetun käyttötarkoituksen kannalta olennaisia vertailevia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit*

Yleensä kliiniset tutkimukset on suoritettava vertailevina kliinisinä tutkimuksina, jotka on mahdollisuuksien mukaan satunnaistettu ja joissa on käytetty tarvittaessa vertailukohtana plaseboa ja tunnettua lääkettä, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu; kaikki muut tutkimusjärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauskohtaisesti, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista ja hoitotarkoituksesta; siten joissakin tapauksissa voi olla tarkoituksenmukaisempaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

- (1) Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, kun on kyse tutkimuksesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokkomenetelmää.
- (2) Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottoperusteista (myös tutkimuksen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyytasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren tutkimushenkilömäärän ottamisen tutkimukseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua tutkimusta.

Turvallisuustietojen tarkastelussa otetaan huomioon komission julkaisemat ohjeet ja etenkin annoksen muuttumiseen johtaneet tekijät ja tarve samanaikaiseen muuhun lääkitykseen, vakavat epätoivotut vaikutukset, tutkimushenkilöiden keskeyttämisen syyt ja kuolemantapaukset. On annettava myös tiedot erityisen alttiista potilaista tai potilasryhmistä sekä kiinnitettävä erityistä huomiota pieneen määrään potilaita, jotka ovat mahdollisesti vaarassa, kuten lapset, raskaana olevat, heikentyneessä terveydentilassa olevat vanhukset, huomattavista aineenvaihdunnan häiriöistä tai erityshäiriöistä kärsivät jne. Turvallisuuden arvioinnin vaikutukset lääkkeen mahdollisiin käyttötarkoituksiin on ilmoitettava.

##### 5.2.5.2. *Kontrolloimattomia kliinisiä tutkimuksia käsittelevät tutkimusraportit, useammasta kuin yhdestä tutkimuksesta saatujen tietojen analysointia koskevat raportit ja muut kliiniset tutkimusraportit*

Nämä raportit on annettava.

#### 5.2.6. *Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä kokemuksia käsittelevät raportit*

Jos lääkkeelle on jo myönnetty myyntilupa yhteisön ulkopuolisissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava, mikäli mahdollista, lääkkeen käytön laajuutta näissä maissa koskevien lukujen kanssa.

#### 5.2.7. *Tapausselostuslomakkeet ja potilastiedot*

Viraston julkaisemien ohjeiden mukaisesti annetut tapausselostuslomakkeet ja yksittäiset potilastiedot annetaan ja esitetään samassa järjestyksessä kuin tutkimusraportit ja luokitellaan tutkimuskohtaisesti.

## II OSA

**ERITYISET MYYNTILUPA-ASIAKIRJAT JA VAATIMUKSET**

Joillakin lääkkeillä on erityisominaisuuksia, joiden vuoksi kaikkia tämän liitteen I osassa vahvistettuja myyntilupahakemuksille asetettuja vaatimuksia on tarpeen mukauttaa. Näiden erityistilanteiden huomioon ottamiseksi hakijoiden on noudatettava asianmukaista ja tilanteeseen soveltuvaa asiakirjojen esitystapaa.

**1. LÄÄKKEEN VAKIINTUNUT KÄYTTÖ**

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavalla aineella tai vaikuttavilla aineilla on 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdassa tarkoitettu vakiintunut asema lääkkeellisessä käytössä sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osassa tarkoitettujen moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot.

Moduulien 4 ja 5 osalta yksityiskohtaisessa tieteellisessä julkaisuluettelossa on käsiteltävä seuraavia ei-kliinisiä ja kliinisiä tekijöitä.

Lääkkeen vakiintuneen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

- a) Tekijät, jotka on otettava huomioon ratkaistaessa, onko lääkkeen ainesosien käyttö vakiintunutta:
  - aineen käytössäoloaika
  - käytetyt määrät
  - ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä) ja
  - tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Tämän vuoksi eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen ainesosan vakiintuneen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä lääkevalmisteena yhteisössä.
- b) Hakijan toimittaman aineiston on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arvioinnin näkökohdat, ja siinä on oltava katsaus asiaa koskevasta kirjallisuudesta tai siinä on viitattava tällaiseen katsaukseen. Katsauksessa on otettava huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevien sääntöjen osalta on tarpeen erityisesti pitää mielessä, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden lähteiden käytölle.
- c) Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehon osoitusta voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.
- d) Ei-kliinisisissä ja/tai kliinisisissä katsauksissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää asianmukaisina. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samanlaisena kuin valmistetta, jolle on haettu markkinoille saattamista koskeva lupa valmisteen eroista huolimatta.
- e) Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja ainesosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.



## 2. OLENNAISILTA OSILTAAN SAMANLAISET LÄÄKKEET

- a) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan i alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen luvanhaltijan moduulien 4 ja 5 mukaisiin tietoihin.
- b) Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohtaan perustuvien hakemusten (olennaisilta osiltaan samanlaiset eli geneeriset valmisteet) on sisällettävä tämän liitteen I osan moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset tiedot sekä alkuperäisen lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot, edellyttäen, että kyseinen alkuperäinen lääke ei ole biologinen lääke (ks. II osan kohta 4, samankaltaiset biologiset lääkevalmisteet).

Näihin tuotteisiin liittyvissä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä on keskityttävä etenkin seuraaviin tekijöihin:

- perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi lääkkeeksi
- ehdotettu yhteenveto vaikuttavan aineen/aineiden erien sekä lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa varastoinnin aikana syntyvistä hajoamistuotteista) markkinoille saatettavan valmisteen käyttöä varten sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi
- biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty biologista hyväksikäytettävyyden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti
- aineen ja asianomaisen hakemuksen kannalta olennaisten julkaisujen päivitys. Tässä tarkoituksessa saatetaan hyväksyä vertaisarviointijulkaisujen artikkeleiden mainitseminen
- valmisteyhteenvedon kaikki kohdat, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen luokan kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä/kliinisissä katsauksissa/tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla
- hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan hyväksytyyn vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisien turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus, jos hakemuksessa ilmoitetaan kyseessä olevan olennaisilta osiltaan samanlaisuus.

## 3. ERITYISTILANTEISSA VAADITTAVAT LISÄTIEDOT

Jos olennaisilta osiltaan samanlaisen lääkkeen vaikuttava aine sisältää saman terapeuttisen osan kuin alkuperäinen hyväksytty valmiste, joka on liitetty eri suolan tai esterin yhdistelmään tai johdannaiseen, on osoitettava, että kyseisen osan farmakokinetiikka, farmakodynamiikka ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla. Mikäli näin ei ole, yhdistelmää pidetään uutena vaikuttavan aineena.

Jos lääke on tarkoitettu erilaiseen terapeuttiseen käyttöön tai on eri lääkemuodossa tai on tarkoitettu annosteltavaksi eri reittiä tai eri annoksina, tarpeellisten toksikologisten, farmakologisten ja/tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

## 4. SAMANKALTAISET BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan iii alakohdan säännökset saattavat olla riittämättömiä biologisten lääkevalmisteiden tapauksessa. Jos olennaisilta osiltaan samankaltaisilta (geneerisiltä) valmisteilta vaadittavien tietojen avulla ei pystytä osoittamaan kahden biologisen lääkkeen samankaltaisuutta, on toimitettava lisätietoja ja etenkin toksikologisia ja kliinisiä tietoja.

Jos tämän liitteen I osan kohdassa 3.2 tarkoitettu biologinen lääke, joka liittyy alkuperäiseen lääkkeeseen, jolle on annettu myyntilupa yhteisössä, on erillisen hakemuksen kohteena tietosuojakauden päätyminen jälkeen, noudatetaan seuraavassa kuvattavaa menettelyä.

- Toimitettavat tiedot käsittävät vähintään moduulien 1, 2 ja 3 mukaiset (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset) tiedot, joita täydennetään biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla. Lisätietojen (ts. toksikologisten ja muiden ei-kliinisten ja aiheellisten kliinisten tietojen) tyyppistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaankuuluvien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.
- Biologisten lääkevalmisteiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, onko tarpeen vaatia moduuleissa 4 ja 5 määriteltyjä tutkimuksia ottaen huomioon kunkin lääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavia yleisiä periaatteita käsitellään ohjeissa, joissa otetaan huomioon viraston julkaiseman asianomaisen biologisen lääkkeen ominaispiirteet. Jos lääkkeellä, jolle on myönnetty alkuperäinen lupa, on useampi kuin yksi käyttötarkoitus, samankaltaiseksi ilmoitetun lääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttötarkoituksen osalta.

#### 5. KIINTEÄT YHDISTELMÄLÄÄKEVALMISTEET

Direktiivin 10 artiklan 1 kohdan b alakohtaan perustuvat hakemukset koskevat vähintään kahdesta sellaisesta aineesta valmistettuja lääkkeitä joille ei ole aiemmin annettu lupaa yhdistelmä lääkkeenä.

Näiden hakemusten osalta on toimitettava kiinteän yhdistelmä lääkkeen koko asiakirja-aineisto (moduulit 1–5). Tarvittaessa on annettava tiedot valmistuspaikoista ja vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista.

#### 6. LUPAHAKEMUSASIAKIRJAT POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA

Kuten 22 artiklassa säädetään, jos hakija voi esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

- vaikutukset, joita kyseisellä valmisteilla esitetään olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä, tai
- tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka
- olisi vastoin yleisesti hyväksytyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

myyntilupaan voidaan liittää tiettyjä erityisvelvoitteita.

Täytettäviä velvollisuuksia voivat olla seuraavat:

- hakijan on suoritettava toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määrääjässä tutkimusohjelma, joka toimii hyöty-haittasuhteen uudelleenarvioinnin perustana
- kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden tapauksessa valtuutetun henkilön toimesta
- pakkausselosteessa ja kaikissa lääketieteellisissä tiedoissa on kiinnitettävä lääkärin huomio siihen tosiasiaan, ettei kyseistä lääkettä koskevia tietoja ole näiltä osin toistaiseksi käytettävissä.

#### 7. SEKAMUOTOISET MYYNTILUPAHAKEMUKSET

Esitysmuodoltaan poikkeavilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan myyntilupahakemusasiakirjoja, joissa moduuli 4 ja/tai moduuli 5 käsittää hakijan suorittamia suppeita ei-kliinisiä ja/tai kliinisiä tutkimuksia koskevia raportteja sekä bibliografiset viitetiedot. Kaikkien muiden moduulien on noudatettava tämän liitteen I osan rakennetta. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esitysmuodon tapauskohtaisesti.

## III OSA

**ERITYISET LÄÄKEVALMISTEET**

Tässä osassa vahvistetaan erityisvaatimukset, jotka koskevat tunnistettujen lääkkeiden luonnetta.

## 1. BIOLOGISET LÄÄKEVALMISTEET

## 1.1. Veriplasmasta peräisin olevat Lääkkeet

Ihmisen verestä tai veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden kohdalla moduulista 3 poiketen lähtö- ja raaka-aineisiin liittyviä tietoja koskevien säännösten asiakirjavaatimukset voidaan korvata ihmisen verestä tai veriplasmasta valmistettujen lähtöaineiden osalta veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla (Plasma Master File), joka on osoitettava todistuksin tämän osan mukaisesti.

## a) Periaatteet

Tässä liitteessä:

- ”veriplasman päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Plasma Master File) tarkoitetaan myyntilupa-asiakirjoista erillistä asiakirjaa, jossa on olennaiset yksityiskohtaiset tiedot ihmisen koko sen veriplasman ominaispiirteistä, jota käytetään lähtöaineena ja/tai raaka-aineena välituotefraktioiden tai apuaineiden ja vaikuttavien aineiden ainesosien valmistuksessa, jotka kuuluvat neuvoston direktiivin 93/42/EY muuttamisesta ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia pysyviä johdannaisia sisältävien lääkinnällisten laitteiden osalta annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2000/70/EY<sup>(1)</sup> tarkoitettuihin lääkkeisiin ja lääkinnällisiin laitteisiin.
- Ihmisen veriplasman fraktiointia/prosessointia harjoittavien kaikkien keskusten ja laitosten on laadittava veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa tarkoitettuja asiaankuuluvat yksityiskohtaiset tiedot ja huolehdittava niiden ajantasaisuudesta.
- Myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja virastolle tai toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos myyntiluvan hakija tai haltija on eri henkilö kuin veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan haltija, veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on annettava myyntiluvan hakijan tai haltijan saataville toimivaltaiselle viranomaiselle toimittamista varten. Joka tapauksessa myyntiluvan hakija tai haltija on vastuussa lääkkeestä.
- Myyntiluvan arvioinnista vastaavan toimivaltaisen viranomaisen on lykättävä päätöksentekoa kunnes virasto on myöntänyt todistuksen.
- Myyntilupa-asiakirjoissa, jotka koskevat ihmisen veriplasmasta valmistettua ainesosaa, on viitattava lähtö-/raaka-aineena käytettyä veriplasmaa vastaavaan veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan.

## b) Sisältö

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on oltava 109 artiklan, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2002/98/EY, joka koskee luovuttajille ja luovutusten tutkimiselle asetettavia vaatimuksia, mukaiset tiedot lähtö-/raaka-aineena käytetystä veriplasmasta, ja etenkin seuraavat tiedot:

<sup>(1)</sup> EYVL L 313, 13.12.2000, s. 22.

- (1) Veriplasman alkuperä
  - (i) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa veri/veriplasma kerätään, mukaan luettuna tarkastus ja hyväksyntä, ja epidemiologiset tiedot veren välityksellä tarttuvista infektioista
  - (ii) tiedot keskuksista tai laitoksista, joissa luovutettu veri ja plasmaseokset testataan, myös tarkastusta ja hyväksyntää koskevat tiedot
  - (iii) veren/veriplasman luovuttajia koskevat valinta-/poissulkemisperusteet
  - (iv) käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla jokainen luovutettu verierä voidaan jäljittää veren/veriplasman keruulaitoksesta lopputuotteisiin asti ja päinvastoin.
- (2) Veriplasman laatu ja turvallisuus
  - (i) yhdenmukaisuus Euroopan farmakopean monografioiden kanssa
  - (ii) luovutetun veren/veriplasman ja seosten testaus infektoivien aineiden varalta, myös testimene- telmiä koskevat tiedot ja plasmaseosten osalta käytettyjen testien validointitiedot
  - (iii) veren ja veriplasman keruussa käytettävien pussien tekniset tiedot, myös käytettyjä antikoagu- lanteja koskevat tiedot
  - (iv) veriplasman varastointia ja kuljetusta koskevat vaatimukset
  - (v) menettelyt, joita noudatetaan mahdollisten odotus- tai karanteeniaikojen tapauksessa
  - (vi) plasmaseosten ominaispiirteet.
- (3) Lääkevalmistajan ja/tai veriplasman fraktioinnista/prosessoinnista vastaavien tahojen sekä veren/ plasman keräämisestä ja testauksesta vastaavien keskusten tai laitosten välillä käytössä oleva järjestelmä, jonka avulla määritellään näiden tahojen vuorovaikutusta koskevat vaatimukset ja niiden välillä sovitut laatuvaatimukset.

Veriplasman päätiedot sisältävässä asiakirjassa on lisäksi oltava luettelo lääkkeistä, joiden osalta veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on voimassa, riippumatta siitä, onko lääkkeille annettu myyntilupa vai onko niitä koskeva lupahakemus vielä käsiteltävänä, mukaan luettuna hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa annetun direktiivin 2001/20/EY 2 artiklassa tarkoitetut lääkkeet.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

- Niistä lääkkeistä, joille ei ole vielä annettu myyntilupaa, kyseisen luvan hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen asiakirja-aineisto, jonka ohessa on oltava erillinen veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja, mikäli sellaista ei ennestään ole.
- Virasto suorittaa veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena veriplasman päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.
- Veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja on saatettava ajan tasalle ja siitä on annettava uusi todistus vuosittain.

- Veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan ehtoihin myöhemmin tehtävissä muutoksissa on noudatettava arviointimenettelyä, joka vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 542/95<sup>(1)</sup> ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevasta yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93<sup>(2)</sup> soveltamisalaan kuuluvan, myyntiluvan ehtojen muutosten tutkimisesta. Näiden muutosten arviointiperusteet vahvistetaan komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003.
- Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luetelmakohdan jälkeisessä toisessa vaiheessa markkinoille saattamista koskevan luvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.
- Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) toisessa luetelmakohdassa säädetään, siinä tapauksessa, että veriplasman päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan sellaisia verestä/veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä, joiden markkinoille saattamista koskeva lupa on rajattu koskemaan vain yhtä jäsenvaltiota, kyseisen veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa asianomaisen jäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen.

## 1.2. Rokotteet

Ihmisille annettavien rokotteiden osalta moduulin 3 vaikuttavia aineita koskevasta säännöksistä poiketen noudatetaan seuraavia vaatimuksia, kun menettelyn olennaisena osana ovat rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat (Vaccine Antigen Master File system).

Muiden kuin influenssarokotteiden myyntilupahakemusten on sisällettävä rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja rokotteen jokaisesta vaikuttavana aineena olevasta antigeenista.

### a) Periaatteet

Tässä liitteessä:

- ”rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla” (Vaccine Antigen Master File) tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, jossa on olennaiset biologiset, farmaseuttiset ja kemialliset yksityiskohtaiset tiedot jokaisesta kyseisen lääkevalmisteen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.
- Rokote voi sisältää yhden rokoteantigeenin tai useita erillisiä rokoteantigenejä. Vaikuttavia aineita on yhtä monta kuin rokotteen sisältämiä antigenejä.
- Yhdistelmärokote sisältää vähintään kaksi erillistä rokoteantigeeniä, joiden tarkoituksena on ehkäistä yhden tai useamman infektioaudin puhkeaminen.
- Monovalentti rokote sisältää yhden rokoteantigeenin, jonka tarkoituksena on ehkäistä yhden infektioaudin puhkeaminen.

### b) Sisältö

Rokoteantigeenin päätiedot sisältävässä asiakirjassa on esitettävä seuraavat tiedot, jotka saadaan moduulin 3 asiaankuuluvasta osasta (vaikuttava aine), joka käsittelee tämän liitteen I osassa kuvailtuja laadullisia tietoja.

Vaikuttava aine

1. yleiset tiedot, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuus
2. vaikuttavan aineen valmistusta koskevat tiedot: tässä kohdassa on annettava tiedot valmistusprosessista, lähtö- ja raaka-aineista, tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden johdosta toteutetuista erityistoimista sekä vieraiden aineiden turvallisuuden arvioinnista ja sen resursseista ja välineistä

<sup>(1)</sup> EUVL L 55, 13.3.1995, s. 15.

<sup>(2)</sup> EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

3. vaikuttavan aineen ominaispiirteiden kuvaus
4. vaikuttavan aineen laadunvalvonta
5. referenssistandardi ja -asiakirjat
6. vaikuttavan aineen säilytysastia ja sulkemismekanismi
7. vaikuttavan aineen säilyvyys.

c) Arviointi ja todistusten antaminen

- Uusien rokotteiden osalta, jotka sisältävät uutta rokoteantigeenia, hakijan on annettava toimivaltaiselle viranomaiselle täydellinen myyntilupa-asiakirja-aineisto, joka käsittää kaikki rokoteantigeenin päätiedot sisältävät asiakirjat, jotka vastaavat jokaista uuden rokotteen sisältämää yksittäistä rokoteantigeenia, jos yksittäisestä rokoteantigeenista ei ole ennestään päätiedot sisältävää asiakirjaa. Virasto suorittaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin. Myönteisen arvioinnin tuloksena rokoteantigeenin päätiedot sisältävästä asiakirjasta laaditaan yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistus, johon liitetään arviointiraportti. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.
- Ensimmäistä luettelukohtaa sovelletaan myös kaikkiin sellaisiin rokotteisiin, jotka käsittävät rokoteantigeenien uuden yhdistelmän, riippumatta siitä, sisältyykö yksi tai useampi kyseisistä rokoteantigeenista jo yhteisössä hyväksytyyn rokotteeseen.
- Virasto suorittaa tieteellisen ja teknisen arvioinnin rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan tehdyille muutoksille yhteisössä hyväksytyyn rokotteeseen osalta komission asetuksessa (EY) N:o 1085/2003 vahvistetun menettelyn mukaisesti. Myönteisen arvioinnin tuloksena virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävälle asiakirjalle yhteisön lainsäädännön vaatimustenmukaisuustodistuksen. Annettu todistus on voimassa kaikkialla yhteisössä.
- Poiketen siitä, mitä tämän alakohdan (arviointi ja todistusten antaminen) ensimmäisessä, toisessa ja kolmannessa luettelukohtassa säädetään, siinä tapauksessa, että rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja vastaa ainoastaan rokotetta, jonka myyntilupaa ei ole annettu/ei anneta yhteisön menettelyä noudattaen, ja sillä edellytyksellä, että hyväksyty rokote sisältää rokoteantigeenijä, joita ei ole arvioitu yhteisön menettelyä noudattaen, kyseisen rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan tieteellisen ja teknisen arvioinnin suorittaa kansallinen toimivaltainen viranomainen, joka on antanut myyntiluvan.
- Ensimmäisen, toisen, kolmannen ja neljännen luettelukohtan jälkeisessä toisessa vaiheessa myyntiluvan antavan tai antaneen toimivaltaisen viranomaisen on otettava huomioon asianomaisen lääkkeen (tai lääkkeiden) veriplasman päätiedot sisältävää asiakirjaa koskeva todistus, uudelleen annettu todistus tai muutokset.

2. RADIOFARMASEUTTISET LÄÄKEVALMISTEET JA PREKURSORIT

2.1. **Radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet**

Tässä kohdassa 6 artiklan 2 kohtaan ja 9 artiklaan perustuvissa hakemuksissa on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot:

*Moduuli 3*

- a) Radiofarmaseuttisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimittanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidi. Radiofarmaseuttisten valmistesarjojen valmistusmenetelmän kuvaukseen on sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot valmistesarjasta ja radioaktiivisen lääkkeen valmistukseen liittyvästä suositellusta lopullisesta prosessoinnista. Radionuklidia koskevat vaatimukset on esitettävä tarvittaessa Euroopan farmakopean yleismonografian tai yksittäisten monografioiden mukaisesti. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on selostettava. Radioleimatun yhdisteen rakenne on myös kuvattava.

Radionuklidien osalta on annettava selvitys niihin liittyvistä ydinreaktioista.

Generaattorissa sekä emo- että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

- b) Radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus.
- c) Lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.
- d) Kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakautumiseen on ilmoitettava.
- e) Radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä.
- f) Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytärradionuklideja koskevista tutkimuksista. Generaattorieluattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.
- g) Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona koskee ainoastaan radiofarmaseuttisia valmistesarjoja. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelleinä tietyinä päivinä ja tarvittaessa tietyinä aikana yhdessä aikavyöhykkeitten kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.
- h) Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.
- i) Tiedot radionuklidien generaattoreiden, radionuklidien valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä on esitettävä. Monikäyttöruiskepulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

#### Moduuli 4

Toksisuuden tiedetään voivan liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnissa on sen vuoksi tarkasteltava lääkkeille asetettuja vaatimuksia ja säteilyannokseen liittyviä seikkoja. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboiduista säteilyannoksista on laskettava määritellyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureitteittäin.

#### Moduuli 5

Kliinisten tutkimusten tulokset annetaan tarvittaessa jollei kliinisissä katsauksissa ole toisin perusteltu.

## 2.2. Radioleimaustarkoituksiin käytettävät radiofarmaseuttiset prekursorit

Vain radioleimaustarkoituksiin käytettävän radiofarmaseuttisen prekursorin erityistapauksessa ensisijaisena tavoitteena on esittää tietoja, jotka koskevat radioleimauksen huonoa tehoa tai radioleimatun konjugaatin erottamista in vivo, ts. kysymyksiä, jotka liittyvät vapaan radionuklidin vaikutuksiin potilaassa. Lisäksi on tarpeen esittää asiaankuuluvia tietoja ammatinharjoittamisessa ilmenevistä riskeistä eli sairaalohenkilökunnan ja ympäristön altistumisesta säteilylle.

Entenkin seuraavat tiedot on toimitettava soveltuvin osin:

#### Moduuli 3

Moduulin 3 säännökset koskevat soveltuvin osin edellä (luetelmakohdissa a–i) määriteltyjen radiofarmaseuttisten prekursorien rekisteröintiä.

#### Moduuli 4

Kerta-annoksen ja toistetun annostelun toksisuuden osalta on toimitettava niiden tutkimusten tulokset, jotka on tehty noudattaen neuvoston direktiivillä 87/18/ETY(4) ja 88/320/ETY(5) vahvistettuja hyviä laboratorioskäytännön periaatteita koskevia säännöksiä, jolleivät muut toimet ole perusteltuja.

Radionuklidin mutageenisuutta koskevia tutkimuksia ei pidetä hyödyllisinä tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Kemiallista toksisuutta ja asiaankuuluvan ”kylmän” nuklidin dispositiota koskevat tiedot on esitettävä.

#### Moduuli 5

Sellaisista kliinisistä tutkimuksista saatuja kliinisiä tietoja, joissa on käytetty itse prekursoria, ei pidetä asiaankuuluvina yksinomaan radioleimaustarkoituksiin käytettävien radiofarmaseuttisten prekursorien erityistapauksessa.

On kuitenkin esitettävä tiedot, joiden avulla osoitetaan radiofarmaseuttisen prekursorin kliininen hyöty, kun prekursori on kiinnittynyt relevantteihin kantajamolekyyleihin.

### 3. HOMEOPAATTISET LÄÄKEVALMISTEET

Tässä kohdassa vahvistetaan moduulien 3 ja 4 soveltamista koskevat erityissäännökset 1 artiklan 5 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden osalta.

#### Moduuli 3

Moduulin 3 säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka annetaan 15 artiklan mukaisessa, 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistetussa rekisteröinnissä, sekä 16 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia lääkevalmisteita koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavassa esitettävien muutoksin.

##### a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on annettava.

##### b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen lääkkeeseen lisättävään laimennukseen asti. Jos mahdollista, vahvuusmäärittämisen suorittamista edellytetään, jos läsnä on toksisia aineita ja jos lisättävän laimennuksen laatua ei voida valvoa korkean laimennusasteen vuoksi. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asiaankuuluvassa monografiassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät sisälly Euroopan farmakopeaan, noudatetaan jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevan farmakopean valmistusmenetelmiä.

##### c) Lopputuotteen tarkastukset

Lopullisiin homeopaattisiin lääkevalmisteisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia, joista poikkeamiselle hakijan on esitettävä asianmukaiset perusteet.

Kaikki toksikologisesti relevantit aineet on tunnistettava ja niille on tehtävä vahvuusmäärittäykset. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti relevanttien aineiden tunnistaminen ja/tai vahvuusmäärittämisen tekeminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.



## d) Säilyvyyskokeet

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisia kantoja koskevat säilyvyytiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista saataviin laimennuksiin/trituraatioihin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai vahvuusmääritys ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkeumuotoa koskevista säilyvyytiedoista.

*Moduuli 4*

Moduulin 4 säännöksiä sovelletaan 14 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten lääkevalmisteiden yksinkertaistettuun rekisteröintiin seuraavien erittelyjen mukaisesti.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka tutkimukset ovat puutteelliset.

## 4. ROHDOSVALMISTEET

Rohdosvalmisteita koskevilla hakemuksilla on oltava täydellinen asiakirja-aineisto, joka käsittää seuraavat erityistiedot.

*Moduuli 3*

Moduulin 3 säännöksiä, myös Euroopan farmakopean monografian/monografioiden mukaisuutta, sovelletaan rohdosvalmisteita koskeviin lupiin. Hakemuksen tekoheikellä vallitseva tieteellisen tietämyksen tila on otettava huomioon.

Rohdosvalmisteille ominaisia seuraavia näkökohtia on tarkasteltava:

## (1) Kasvipäriset aineet ja rohdosvalmisteet

Tässä liitteessä "kasvipärisillä aineilla ja rohdosvalmisteilla" tarkoitetaan samaa kuin ilmauksella *herbal drugs and herbal drug preparations*, sellaisina kuin ne määritellään Euroopan farmakopeassa.

Kasvipärisen aineen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, kasvipärisen aineen määritelmä, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratorioskoodi.

Rohdosvalmisteen nimikkeistön osalta on annettava seuraavat tiedot: binomisen järjestelmän mukainen tieteellinen nimi (suku, laji, muunnos ja auktori) ja kemotyyppi (jos sovelletaan), kasvien osat, rohdosvalmisteen määritelmä, kasvipärisen aineen suhde kasvirohdostuotteeseen, uutoliuotin/-liuottimet, muut nimet (muissa farmakopeoissa mainitut synonyymit) ja laboratorioskoodi.

Kasvipärisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden rakennetta koskevan jakson tueksi esitettävien asiakirjojen on sisällettävä kuvaus fyysisestä muodosta, tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavista ainesosista tai merkkiaineista (molekyylikaava, suhteellinen molekyylimassa, rakennekaava, myös suhteellinen ja absoluuttinen stereokemia, molekyylikaava ja suhteellinen molekyylimassa) sekä muista ainesosista.

Kasvipärisen aineen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin toimittajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista paikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän kasvipärisen aineen valmistukseen/keruuseen ja testaukseen.

Rohdosvalmisteen valmistajaa koskevan jakson tueksi esitettävissä asiakirjoissa on ilmoitettava kunkin valmistajan, myös alihankkijoiden, nimi, osoite ja vastuualue sekä soveltuvat tiedot kaikista valmistuspaikoista tai välineistä, joiden esitetään liittyvän rohdosvalmisteen valmistukseen ja testaukseen.

Kasvipärisen aineen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus kasvintuotannosta ja kasvien keruusta, mukaan luettuna lääkekasvin maantieteellinen alkuperä sekä korjuu-, kuivatus- ja varastointiolosuhteet.

Rohdosvalmisteen valmistusprosessin ja valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden osalta on annettava asianmukainen kuvaus rohdosvalmisteen valmistuksesta, mukaan luettuna prosessoinnin, liottimien ja reagenttien sekä puhdistusvaiheiden ja standardoinnin kuvaus.

Valmistusprosessin kehittämisen osalta on annettava tarvittaessa lyhyt kuvaus kasvipärisen aineen/ aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. On annettava soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytetyn kasvipärisen aineen/aineiden ja hakemuksen kohteena olevassa kasvirohdosvalmisteessa vaikuttavana aineena olevan kasvipärisen aineen/aineiden ja kasvirohdosvalmisteen/-valmisteiden kasvien kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista.

Kasvipärisen aineen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selvittämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvitieteellisistä, makroskooppisista ja mikroskooppisista ominaisuuksista, kasvin kemiallisesta rakenteesta sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Rohdosvalmisteen rakenteen ja muiden ominaisuuksien selvittämiseksi on annettava soveltuvat tiedot kasvia ja sen kemiallista rakennetta kuvaavista ominaisuuksista sekä biologisesta aktiivisuudesta.

Kasvipäristä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat vaatimukset on ilmoitettava.

Kasvipäristä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevat sovellettavat analyttiset testimenetelmät on ilmoitettava.

Analyttisten menetelmien validoinnin osalta on ilmoitettava soveltuvat tiedot analyttisestä validoinnista, mukaan luettuna kasvipärisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä analyttisiä menetelmiä koskevat kokeelliset tiedot.

Laadunvalvontaa koskevien analyysien osalta on annettava soveltuvat tiedot eristä ja niiden laadunvalvonnan tuloksista kasvipärisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden osalta, myös farmakopean mukaisten aineiden osalta.

Soveltuvat tiedot kasvipäristä ainetta/aineita ja kasvirohdostuotetta/-tuotteita koskevien vaatimusten perusteluista on annettava.

Kasvipärisen aineen/aineiden ja rohdosvalmisteen/-valmisteiden testauksessa käytettyjä referenssistandardeja tai referenssimateriaalia koskevat soveltuvat tiedot on annettava.

Jos kasvirohdosvalmiste on Euroopan farmakopean monografian mukainen, hakija voi hakea soveltuvuutta osoittavaa todistusta, jonka myöntäjänä on European Directorate for the Quality of Medicines.

## (2) Rohdosvalmisteet

Formulaation kehittämisen osalta on annettava lyhyt kuvaus kasvirohdosvalmisteen kehittämisestä ottaen huomioon ehdotettu annostelureitti ja käyttö. Soveltuvat tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä julkaisuissa käytettyjen valmisteiden ja hakemuksen kohteena olevan kasvirohdosvalmisteen kemiallisen koostumuksen vertailun tuloksista on annettava.

## 5. HARVINAISLÄÄKKEET

- Asetuksen (EY) N:o 141/2000 mukaisesti harvinaislääkkeiksi määriteltyjen lääkkeiden tapauksessa voidaan soveltaa II osan kohdan 6 yleisiä säännöksiä (poikkeukselliset olosuhteet). Hakijan on tällöin annettava ei-kliinisissä ja kliinisissä yhteenvedoissa perusteet sille, miksi täydellisiä tietoja ei voida toimittaa, ja osoitettava asianomaisen harvinaislääkkeen hyöty-haittasuhde.
- Jos harvinaislääkkeen myyntiluvan hakija käyttää hakemuksensa perusteena 10 artiklan 1 kohdan a alakohdan ii alakohdan ja tämän liitteen II osan kohdan 1 säännöksiä (lääkkeen vakiintunut käyttö), kyseisen aineen järjestelmällisellä ja dokumentoidulla käytöllä voidaan poikkeustilanteissa tarkoittaa kyseisen aineen tämän direktiivin 5 artiklan mukaista käyttöä.

## IV OSA

**PITKÄLLE KEHITETYSSÄ TERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET**

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkevalmisteet perustuvat valmistusprosesseihin, joissa keskitytään erilaisiin geenisiirtojen avulla tuotettaviin biomolekyyleihin ja/tai biologisesti pitkälle kehitettyihin terapeuttisiin muunnettuihin soluihin, jotka toimivat vaikuttavina aineina tai niiden osina.

Kyseisten lääkevalmisteiden osalta myyntilupahakemusten on täytettävä tämän liitteen I osassa kuvatut muotovaatimukset.

Sovelletaan moduuleja 1–5. Geneettisesti muunnettujen organismien tahallisen ympäristöön levittämisen osalta on kiinnitettävä huomiota geneettisesti muunnetun organismin pysyvyyteen vastaanottajassa ja sen mahdolliseen jakaantumiseen ja/tai muuttumiseen ympäristöön levitettynä. Ympäristöriskejä koskevat tiedot on esitettävä moduulin 1 liitteessä.

**1. GEENITERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET (IHMISPERÄISET JA KSENOGEENISET)**

Tässä liitteessä "geeniterapiassa käytettävällä lääkevalmisteella" tarkoitetaan sellaisten valmistusprosessien kautta saatua valmistetta, joiden avulla siirretään in vivo tai ex vivo ihmisen/eläimen soluihin profylaktinen, diagnostinen tai terapeuttinen geeni (eli nukleinihapon osa), ja sen ilmentymää in vivo. Geenisiirrosta on mukana geenin kuljetusjärjestelmään sisältyvä ilmentämisjärjestelmä, kuljetin eli vektori, joka voi olla alkuperältään viraalinen tai muu kuin viraalinen. Vektori voidaan liittää myös ihmisen tai eläimen soluun.

**1.1. Geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden monimuotoisuus****a) Geeniterapiassa käytettävät lääkevalmisteet, jotka perustuvat allogeenisiin tai ksenogeenisiin soluihin**

Vektoria on valmistettu ja varastoitu ennen sen siirtämistä isäntäsoluihin.

Solut on valmistettu aiemmin, ja niistä voidaan prosessoida solupankki (viljellyistä soluista tai primaarisoluista muodostettu pankki), jonka elinkelpoisuus on rajallinen.

Vektorin avulla geneettisesti muunnettuja soluja pidetään vaikuttavana aineena.

Lopputuotteen valmistamiseksi saatetaan suorittaa myös muita vaiheita. Yleensä tällainen lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi tietylle määrälle potilaita.

**b) Geeniterapiassa käytettävät lääkevalmisteet, joissa käytetään ihmisen autologisia soluja**

Vaikuttavana aineena toimii erä valmistettua vektoria, jota on varastoitu ennen sen siirtämistä autologisiin soluihin.

Lopullisen lääkevalmisteen valmistamiseksi saatetaan suorittaa myös muita vaiheita.

Valmisteet valmistetaan yksittäiseltä potilaalta saaduista soluista. Soluja muunnetaan sen jälkeen geneettisesti valmiin vektorin avulla, joka sisältää ennalta valmistellun asiaankuuluvan geenin, joka muodostaa vaikuttavan aineen. Valmistetta ruiskutetaan takaisin potilaaseen, ja se on määritelmänsä mukaisesti tarkoitettu annettavaksi vain yhdelle potilaalle. Koko valmistusprosessia siitä, kun solut kerätään potilaalta, siihen, kun valmiste ruiskutetaan takaisin potilaaseen, pidetään yhtenä interventiona.

**c) Sellaisten valmistettujen vektorien anto, joihin on lisätty (profylaktista, diagnostista tai terapeuttista) geneettistä materiaalia**

Vaikuttavana aineena toimii erä valmistettua vektoria.

Lopullisen lääkevalmisteen valmistamiseksi saatetaan suorittaa myös muita vaiheita. Tämä lääkevalmistetyyppi on tarkoitettu annettavaksi useille potilaille.

Geneettisen materiaalin siirto voidaan tehdä ruiskuttamalla suoraan valmistettua vektoria vastaanottajaan.

## 1.2 Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset

Geeniterapialääkevalmisteisiin luetaan:

- paljas nukleinihappo
- kompleksoitunut nukleinihappo tai muut kuin viraaliset vektorit
- viraaliset vektorit
- geneettisesti muunnetut solut.

Muiden lääkevalmisteiden osalta on erotettavissa valmistusprosessin kolme päätekijää:

- lähtöaineet: vaikuttavan aineen valmistusaineet, kuten asiaankuuluva geeni, ekspressioplasmidit, solupankit ja virusvarastot tai muu kuin viraalinen vektori
- vaikuttava aine: yhdistelmävektori, virus, paljaat tai kompleksoituneet plasmidit, viruksia tuottavat solut, in vitro geneettisesti muunnetut solut
- lopullinen lääkevalmiste: vaikuttava aine lopullisessa välittömässä kantajassa aiottuun lääkintätarkoitukseen käyttöä varten. Tietynyyppisten geeniterapialääkevalmisteiden antoreitti ja käyttöedellytykset voivat edellyttää potilaan solujen ex vivo -käsittelyä (ks. kohta 1.1.b).

Erityisesti seuraavassa esitettäviin seikkoihin on kiinnitettävä huomiota:

- a) Geeniterapialääkevalmisteen olennaisista ominaispiirteistä, myös sen ekspressiosta kohdesolujen populaatiossa, on annettava tiedot. Koodaavan geenisekvenssin lähdettä, rakennetta, ominaisuuksia ja varmistusta sekä kyseisen sekvenssin integriteettiä ja säilyvyyttä koskevat tiedot on annettava. Terapeuttista geeniä koskevien tietojen lisäksi on annettava tiedot muiden geenien koko sekvenssistä, sääntelevistä elementeistä ja vektoriosasta.
- b) Geenin siirtoon ja kuljetukseen käytetyn vektorin ominaisuuksia koskevat tiedot on annettava. Kuvauksessa on käytettävä fysikaalis-kemiallisia ja/tai biologisia/immunologisia tietoja.  
Niiden lääkevalmisteiden osalta, joissa käytetään geenisiirron apuna mikro-organismeja, kuten bakteereita tai viruksia (biologinen geenisiirto), on annettava tiedot vastaanottaja- ja emokannan patogeenisuudesta ja tropismista tiettyjen kudosis- ja solutyypin osalta sekä vuorovaikutuksen riippuvuudesta solusykliin nähden.  
Niiden valmisteiden osalta, joissa käytetään geenisiirron apuna muita kuin biologisia keinoja, on annettava tiedot kunkin ainesosan fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista erikseen ja yhdisteenä.
- c) Solupankkien tai viljelyerien muodostamista koskevia periaatteita ja niistä annettavia tietoja sovelletaan soveltuvin osin myös geenisiirtoon perustuviin lääkevalmisteisiin.
- d) Yhdistelmävektorin isäntäsolujen lähde on mainittava.  
Lähteenä olevan henkilön tiedot, kuten ikä, sukupuoli, mikrobiologisten ja virologisten tutkimusten tulokset, poissulkemisperusteet ja kotimaa, on osoitettava asiakirjoin.  
Eläinperäisistä soluista on annettava yksityiskohtaiset tiedot seuraavilta osin.
  - eläinten hankinta
  - kotieläintalous ja eläinten hoito
  - siirtogeeniset eläimet (menetelmät, siirtogeenisten solujen ominaispiirteiden kuvaus, siirretyn geenin tyyppi)
  - lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmät
  - infektiivien aineiden testaus
  - tilat ja laitteet
  - lähtö- ja raaka-aineiden tarkastus.

Tiedot solujen keruumenetelmistä eli paikasta, kudostyyppistä, prosessista, kuljetuksesta, varastoinnista ja jäljitettävyydestä sekä keruuprosessin aikana suoritettavasta valvonnasta, on osoitettava asiakirjoin.

- e) Virologisen turvallisuuden arviointi sekä valmisteiden jäljitettävyyden luovuttajalta lopputuotteeseen muodostavat keskeisen osan toimitettavien asiakirjojen sisällöstä. Esimerkiksi jakautumiskykyisen viruksen esiintyminen sellaisten viraalisten vektorien kannoissa, jotka eivät ole jakautumiskykyisiä, on poissuljettava.

## 2. SOMAATTISESSA SOLUTERAPIASSA KÄYTETTÄVÄT LÄÄKEVALMISTEET (IHMISPERÄISET JA KSENOGEENISET)

Tässä liitteessä "somaattisessa soluterapiassa käytettävillä lääkevalmisteilla" tarkoitetaan autologisten (potilaasta itsestään peräisin olevien), allogeenisten (toisesta ihmisestä peräisin olevien) tai ksenogeenisten (eläinperäisten) somaattisten elävien solujen käyttöä ihmisillä siten, että kyseisten solujen ominaisuuksia on niille suoritettuna käsittelyn tuloksena huomattavasti muutettu terapeuttisten, diagnostisten tai ennalta ehkäisevien vaikutusten tuottamiseksi metabolisin, farmakologisin ja immunologisin keinoin. Tällaisena käsittelyinä pidetään autologisten solupopulaatioiden lisäämistä tai aktivoimista ex vivo (adoptiivista immuunihoitoa), allogeenisten ja ksenogeenisten solujen käyttöä liitettynä lääkinnällisiin laitteisiin ex vivo tai in vivo (mikrokapselit, biohajoavat ja muut sisäiset matriksivalmisteet).

*Moduulia 3 koskevat erityisvaatimukset soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden osalta*

Somaattisessa soluterapiassa käytettäviin lääkevalmisteisiin luetaan:

- immunologisten, metabolisten tai muiden toiminnallisten ominaisuuksien laadullisten tai määrällisten näkökohtien muuttamiseksi käsitellyt solut
- lajitellut, valikoidut ja käsitellyt solut, joita sen jälkeen käsitellään valmistusprosessissa lopullisen lääkevalmisteen aikaansaamiseksi
- käsitellyt ja muihin kuin solukomponentteihin yhdistetyt solut (esim. biologiset tai inertit matriksit tai lääkinnälliset laitteet), jotka tuottavat aiotun pääasiallisen vaikutuksen lopputuotteessa
- autologiset solujohdannaiset, jotka ilmenevät in vitro tietyissä viljelyolosuhteissa
- geneettisesti muunnetut tai muulla tavoin käsitellyt solut, jotka ilmentävät uusia, homologisia tai muita kuin homologisia toiminnallisia ominaisuuksia.

Koko valmistusprosessia siitä, kun solut kerätään potilaalta (autologinen tilanne), siihen, kun valmiste ruiskutetaan takaisin potilaaseen, pidetään yhtenä interventiona.

Muiden lääkevalmisteiden osalta yksilöidään valmistusprosessin seuraavat kolme tekijää:

- lähtöaineet: aineet, joista vaikuttava aine on valmistettu, ts. elimet, kudokset, eritteet tai solut
- vaikuttava aine: käsitellyt solut, solujen lysaatit, jakautuvat solut ja inerttien matriksien ja lääkinnällisten laitteiden yhteydessä käytettävät solut
- lopulliset lääkevalmisteet: vaikuttava aine lopullisessa välittömässä kantajassaan aiottuun lääkintätarpeeseen käyttöä varten.

### a) Vaikuttavaa ainetta/aineita koskevat yleiset tiedot

Soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden vaikuttava aine muodostuu soluista, joilla ilmenee in vitro -käsittelyn tuloksena profylaktisia, diagnostisia tai terapeuttisia ominaisuuksia, jotka poikkeavat kyseisten solujen alkuperäisistä fysiologisista ja biologisista ominaisuuksista.

Tässä osassa annetaan kuvaus asianomaisesta solutyypistä ja -viljelmästä. Kudokset, elimet tai biologiset eritteet, joista solut ovat peräisin, sekä luovutettujen solujen autologiset, allogeeniset tai ksenogeeniset tiedot ja niiden maantieteellinen alkuperä on osoitettava asiakirjoin. Solujen keruusta, näytteenotosta ja jatkokäsittelyä edeltävästä varastoinnista on annettava yksityiskohtaiset tiedot. Allogeenisten solujen osalta on kiinnitettävä erityistä huomiota prosessin aivan ensimmäiseen vaiheeseen eli luovuttajien valintaan. Suoritettavan käsittelyn tyyppi ja vaikuttavana aineena käytettävien solujen fysiologinen tehtävä on ilmoitettava.

## b) Vaikuttavan aineen/aineiden lähtöaineisiin liittyvät tiedot

## 1. Ihmisperäiset somaattiset solut

Ihmisperäisiin somaattisiin soluihin perustuvassa soluterapiassa käytettävät lääkevalmisteet valmistetaan tietyistä määrästä elinkelpoisia soluja, jotka on saatu valmistusprosessin tuloksena joko ihmisperäisistä elimistä tai kudoksista tai tarkasti määritellystä solupankista, jossa solut ovat jatkuvassa solulinjassa. Tässä osassa "vaikuttavalla aineella" tarkoitetaan ihmisperäisten solujen viljelmää ja "lopullisella lääkevalmisteella" aiottua lääkintätarkoitusta varten muodostettua ihmisperäisten solujen viljelmää.

Lähtöaineet ja valmistusprosessin jokainen vaihe sekä virologista turvallisuutta koskevat näkökohdat on osoitettava asiakirjoin.

## (1) Ihmisperäiset elimet, kudokset, eritteet ja solut

Lähteenä olevan henkilön tiedot, kuten ikä, sukupuoli, mikrobiologinen status, poissulkemisperusteet ja kotimaa, on osoitettava asiakirjoin.

Näytteenotto, eli tiedot näytteenotto paikasta ja -tyypistä, prosessista, näytteiden kokoamisesta, kuljetuksesta, varastoinnista ja jäljitettävyydestä sekä näytteenoton valvonnasta, on osoitettava asiakirjoin.

## (2) Solupankkien muodostamisjärjestelmät

Sovelletaan I osassa esitettyjä solupankkien muodostamisjärjestelmän valmistusta ja laadunvalvontaa koskevia asiaankuuluvia vaatimuksia ensisijassa allogeenisten ja ksenogeenisten solujen tapauksessa.

## (3) Täydentävät materiaalit tai täydentävät lääkinnälliset laitteet

Kaikista käytetyistä raaka-aineista (esim. sytokiinit, kasvutekijät, viljelyalustat) tai mahdollisesti käytetyistä täydentävistä valmisteista ja lääkinnällisistä laitteista, kuten solulajittelussa käytettävistä laitteista, bioyhteesopivista polymeereista, matrikseista ja siruista on annettava bioyhteesopivuutta, toiminnallisuutta sekä infektoiviin aineisiin liittyviä riskejä koskevat tiedot.

## 2. Eläinperäiset (ksenogeeniset) somaattiset solut

Seuraavat yksityiskohtaiset tiedot on annettava:

- eläinten hankinta
- kotieläintalous ja eläinten hoito
- geneettisesti muunnetut eläimet (menetelmät, siirtogeenisten solujen ominaispiirteiden kuvaus, liitetyn tai toimintakyvyttömäksi tehdyn geenin tyyppi)
- lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmät
- infektiivien aineiden, mukaan luettuna vertikaalisesti siirtyvien mikro-organismien (myös endogeenisten retrovirusten) testaus
- tilat ja laitteet
- solupankkien muodostamisjärjestelmät
- lähtö- ja raaka-aineiden tarkastus.

## a) Vaikuttavan aineen/aineiden ja lopputuotteen valmistusprosessia koskevat tiedot

Valmistusprosessin eri vaiheet, kuten elinten/kudosten erottelu, tarvittavan solupopulaation valinta, in vitro soluviljely ja solun muuntaminen joko fysikaalis-kemiallisten aineiden tai geenisiirron avulla, on osoitettava asiakirjoin.

b) Vaikuttavan aineen tai aineiden ominaispiirteiden kuvaus

Asiaankuuluvan solupopulaation kuvauksen kannalta olennaiset tiedot, jotka koskevat identiteettiä (alkuperälaji, sytogenetiikka, morfologinen analyysi), puhtautta (vieraat mikrobit ja solut) sekä aiottuun lääkintäkäyttöön soveltuvuutta (kromosomitutkimus ja tuumorigeenisyydesti), on annettava.

c) Lopullisen lääkevalmisteen farmaseuttinen kehitys

Antomenetelmän (laskimonsisäinen infuusio, injektio, siirränäiskirurgia) lisäksi on annettava tiedot mahdollisten täydentävien lääkinnällisten laitteiden käytöstä (bioyhteesopivat polymeerimatriksit, kuidut, sirut) sekä niiden bioyhteesopivuudesta ja kestävydestä.

d) Jäljitettävyyys

On esitettävä yksityiskohtainen vaiheittainen kuvaus, jonka avulla varmistetaan valmisteen jäljitettävyyys luovuttajalta lopputuotteeseen.

3. GEENITERAPIASSA JA SOMAATTISESSA SOLUTERAPIASSA KÄYTETTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (IHMISPERÄISIÄ JA KSENOGEENISIÄ) KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET MODUULIEN 4 JA 5 OSALTA

3.1. **Moduuli 4**

Geeniterapiassa sekä somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden osalta moduulin 4 mukaiset tavanomaiset vaatimukset, jotka koskevat lääkkeille tehtäviä muita kuin kliinisiä tutkimuksia, eivät aina sovellu kyseisiin lääkevalmisteisiin niiden ainutlaatuisen ja monimuotoisten rakenteellisten ja biologisten ominaisuuksien vuoksi sekä niihin liittyvän tarkan lajispesifisyyden, kohdespesifisyyden, immunologisten reaktioiden ja erilaisten pleiotrooppisten vasteiden vuoksi.

Ei-kliinisen kehittämisen taustalla olevat syyt ja asiaankuuluvien lajien ja mallien valintaperusteet on esitettävä moduulissa 2.

Saattaa osoittautua tarpeelliseksi yksilöidä tai kehittää uusia eläinmalleja, jotta toiminnallisia päätepiteitä ja toksisuutta koskevien tiettyjen löydösten tietoja voidaan käyttää tuotteiden in vivo -toimintaa ihmisessä kuvaavien tietojen johtamiseen. Näiden sairauteen liittyvien eläinmallien käytön tieteelliset perusteet turvallisuutta tukevana tekijänä sekä käytön tehoa koskevat todisteet on esitettävä.

3.2. **Moduuli 5**

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkevalmisteiden teho on osoitettava moduulissa 5 kuvatulla tavalla. Joidenkin tuotteiden ja terapeuttien käyttötarkoitusten osalta ei ehkä saata olla mahdollista suorittaa kliinisiä kokeita. Nykyisistä ohjeista poikkeaminen on perusteltava moduulissa 2.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien lääkevalmisteiden kliiniseen kehittämiseen liittyy erityispiirteitä, joiden taustalla ovat vaikuttavien aineiden monimutkaisuus ja labiilius. Kliininen kehittäminen edellyttää lisätekiöiden huomioon ottamista solujen elinkelpoisuuteen, jakaantumiseen, kulkeutumiseen ja eriytymiseen liittyvien seikkojen vuoksi (somaattinen soluterapia) tai sellaisten seikkojen vuoksi, jotka liittyvät valmisteen käytön erityisiin kliinisiin olosuhteisiin tai geeniekspressioon perustuvaan erityiseen toimintatapaan (somaattinen geeniterapia).

Kyseisiin tuotteisiin liittyvät erityisriskit, jotka johtuvat infektiivien aineiden aiheuttaman kontaminaation mahdollisuudesta, on kuvattava pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkevalmisteen myyntilupahakemuksessa. Kuvauksessa on erityisesti annettava tiedot toisaalta alkuvaiheen kehitystyöstä, myös luovuttajien valinnasta geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden tapauksessa, toisaalta terapeutisesta keksinnöstä kokonaisuutena, myös tuotteen asianmukaisesta käsittelystä ja annostelusta.

Lisäksi hakemuksen moduulissa 5 on oltava soveltuvat tiedot toimenpiteistä, joiden avulla elävien solujen toimintaa ja kehittymistä seurataan ja valvotaan vastaanottajassa, jotta infektiivat aineet eivät siirtyisi vastaanottajaan ja jotta minimoidaan mahdolliset kansanterveyteen kohdistuvat vaarat.

### 3.2.1. *Farmakologiaa ja tehoa koskevat tutkimukset ihmisellä*

Ihmisellä tehtävien farmakologiaa ja tehoa koskevien tutkimusten tuloksena olisi saatava tietoja odotetusta vaikutustavasta, perusteltujen pääteipisteiden perusteella odotetusta tehosta, sopivasta annostelusta sekä annostelun aikataulusta ja tavoista, tai käyttöä koskevia tietoja, joita tarvitaan tehon tutkimista varten.

Tavanomaiset farmakokineettiset tutkimukset eivät aina sovellu pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien tuotteiden tutkimiseen. Toisinaan terveillä vapaaehtoisilla tehtävät tutkimukset eivät ole mahdollisia, ja annoksen ja kinetiikan määrittely on kliinisissä tutkimuksissa hankalaa. On kuitenkin tärkeää tutkia valmisteen jakautumista ja käyttäytymistä in vivo, myös solujen jakautumista ja pitkäaikaista toimintaa sekä aiotun geeniekspression laajuutta, jakautumista geenituotteessa ja kestoaa. On käytettävä ja tarvittaessa kehitettävä asianmukaisia tutkimuksia soluvalmisteen tai haluttua geeniä ilmentävän solun jäljittämiseksi ihmisessä ja annettujen tai muunnettujen solujen toiminnan tarkkailemiseksi.

Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävän lääkevalmisteen tehon ja turvallisuuden arvioinnin on käsitettävä koko terapeutin menetelmän perusteellinen kuvaus ja arviointi, myös erityiset annostelutavat (kuten solujen muuntaminen ex vivo, in vitro -käsittely tai interventioon perustuvat tekniikat) ja mahdollisten liitännäishoitosten testaus (immunosuppressiivinen, antiviraalinen, sytotoksinen hoito).

Koko menettely on testattava kliinisin tutkimuksin ja selostettava valmistetta koskevissa tiedoissa.

### 3.2.2. *Turvallisuus*

On käsiteltävä turvallisuuskysymyksiä, jotka liittyvät immuunivasteeseen lääkevalmisteille tai ilmentäjinä toimiville proteiineille, immunologiseen hyljintäreaktioon, immunosuppressioon ja tilanteeseen, jossa immunologiseen eristämiseen käytettävät laitteet eivät toimi odotetusti.

Pitkälle kehitetyssä geeniterapiassa ja somaattisessa soluterapiassa käytettävät tietyt lääkevalmisteet (esim. ksenogeeninen soluterapia ja tietyt geenisiirtovalmisteet) voivat sisältää jakautumiskykyisiä partikkeleita ja/tai infektoivia aineita. Potilaiden seuranta mahdollisten infektioiden ja/tai patologisten jälkiseurauksen varalta ennen myyntiluvan antamista ja/tai sen jälkeen sekä tämän seurannan laajentaminen potilaiden kanssa läheisessä kontaktissa oleviin henkilöihin ja terveydenhuollon henkilöstöön saattaa osoittautua välttämättömäksi.

Tiettyjen somaattisessa soluterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden ja tiettyjen geenisiirtoon perustuvien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä ei voida kokonaan poistaa mahdollisesti tarttuvien aineiden kontaminaatoriskiä. Riski voidaan kuitenkin minimoida moduulissa 3 kuvatuin asianmukaisin toimenpitein.

Valmistusprosessiin sisältyvien toimenpiteiden lisäksi moduulissa 5 on annettava tiedot testimenetelmistä, laadunvalvontamenetelmistä ja asianmukaisista seurantamenetelmistä.

Pitkälle kehitetyssä somaattisessa soluterapiassa käytettävien tiettyjen lääkevalmisteiden käyttö saattaa olla tarpeen toteuttaa pysyvästi tai väliaikaisesti vain sellaisissa laitoksissa, joilla on asiakirjoin osoitettu kokemus ja tarvittavat välineet potilaiden turvallisuuden erityisseurantaan. Vastaava käytäntö saattaa osoittautua tarpeelliseksi tiettyjen geeniterapiassa käytettävien lääkevalmisteiden kohdalla, joihin liittyy jakautumiskykyisten infektiivien aineiden riski.

Lisäksi on käsiteltävä myöhäiskomplikaatioiden kehittymisen pitkäaikaisseurantaan liittyviä soveltuvia näkökohtia.

Hakijan on myös toimitettava soveltuva yksityiskohtainen riskinhallintasuunnitelma, joka kattaa potilaan kliiniset ja laboratoriokokeisiin liittyvät tiedot, ilmenneet epidemiologiset tiedot ja tarvittaessa luovuttajan ja vastaanottajan kudoksenäytteitä koskevat arkistotiedot. Kyseistä järjestelmää tarvitaan lääkevalmisteen jäljitettävyyden varmistamiseksi ja epäilyttäviin haittavaikutuksiin reagoimiseksi mahdollisimman nopeasti.



## 4. KSENOTRANSPLANTAATIOON PERUSTUVAA LÄÄKEVALMISTETTA KOSKEVA ERITYSILMOITUS

Tässä liitteessä "ksenotransplantaatiolla" tarkoitetaan menettelyä, jossa ihmiseen siirretään transplantaation, implantaation tai infuusion avulla joko eläinperäisiä eläviä kudoksia tai elimiä, tai ihmisperäisiä eritteitä, soluja tai elimiä, jotka ovat olleet ex vivo-kontaktissa eläinperäisten elävien solujen, kudosten tai elinten kanssa.

Erityisesti lähtöaineisiin on kiinnitettävä huomiota.

Tältä osin on annettava erityisten ohjeiden mukaisesti seuraavat yksityiskohtaiset tiedot:

- eläinten hankinta
  - kotieläintalous ja eläinten hoito
  - geeniteknikalla muutetut eläimet (menetelmät, siirtogeenisten solujen ominaispiirteiden kuvaus, siirretyn tai toimintakyvyttömäksi tehdyn geenin tyyppi)
  - lähde-/luovuttajaeläinten infektioiden ennaltaehkäisy- ja seurantamenetelmät
  - infektiivien aineiden testaus
  - tilat ja laitteet
  - lähtö- ja raaka-aineiden tarkastus
  - jäljitettävyys."
-