REGLUGERÐ

um (2.) breytingu á reglugerð nr. 462/2000 um markaðsleyfi sérlyfja, merkingar þeirra og fylgiseðla.

1. gr.

Við a-lið 1. mgr. 12. gr. bætist: sbr. I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB eins og honum hefur verið breytt með tilskipun 2003/63/EB sem birt er sem fylgiskjal með reglugerð þessari.

2. gr.

Við 1. mgr. 111. gr. bætist:
Tilskipun framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins 2003/63/EB um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.

3. gr.

Reglugerð þessi, sem sett er með heimild í 7. og 49. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum, öðlast þegar gildi.

Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytinu, 19. apríl 2005.

Jón Kristjánsson.

Davíð Á. Gunnarsson.

Fylgiskjal.

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2003/63/EB

frá 25. júní 2003

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum

(Texti sem varðar EES)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA HEFUR,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum ([1]), eins og henni var síðast breytt með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2002/98 /EB ([2]), einkum 120. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

1) Öll lyf, sem ætluð eru mönnum og áformað er að setja á markað í Evrópubandalaginu, skulu hafa hlotið markaðsleyfi lögbærs yfirvalds. Leggja skal fram umsóknargögn vegna slíks markaðsleyfis með upplýsingum og skjölum sem varða niðurstöður prófana og tilrauna sem hafa verið gerðar með þetta lyf.

2) Laga þarf hinar nákvæmu, vísindalegu og tæknilegu kröfur í I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB að framförum á sviði vísinda og tækni, einkum að fjölmörgum, nýjum kröfum sem nýleg löggjöf hefur í för með sér. Bæta þarf framsetningu og efni gagna, sem fylgja umsókn um markaðsleyfi, til að auðvelda matið og til að nýta betur tiltekna hluta gagnanna sem eru sameiginlegir fyrir nokkur lyf.

3) Á vettvangi alþjóðaráðstefnunnar um samhæfingu (IHC) náðist, árið 2000, almennt samkomulag um að taka upp samhæft snið og samræmd íðorð fyrir sameiginlegt tækniskjal þannig að ná megi einsleitu skipulagi og framsetningu gagna sem skulu fylgja umsókn um markaðsleyfi fyrir lyf sem eru ætluð mönnum. Því skal setja fram staðlaðar kröfur varðandi umsóknargögn vegna markaðsleyfis fyrir lyf, sem eru ætluð mönnum, þannig að innleiða megi sameiginlega tækniskjalið án tafar.

4) Staðlaðar kröfur varðandi umsóknargögn vegna markaðsleyfis (samræmda sniðið) skulu gilda um öll lyf, sem eru ætluð mönnum, án tillits til þeirrar málsmeðferðar sem notuð er við veitingu markaðsleyfisins. Nokkur lyf búa á hinn bóginn yfir svo sérstökum eiginleikum að ekki er unnt að uppfylla allar kröfurnar. Kostur skal gefinn á einfaldari framsetningu umsóknargagnanna til að taka tillit til þessara sérstöku aðstæðna.

5) Öryggi líffræðilegra lyfja byggist á því að strangt eftirlit sé haft með upphafsefnum sem notuð eru við framleiðslu þeirra. Í tilskipun 2002/98/EB um setningu gæða- og öryggisstaðla fyrir öflun, prófun, vinnslu, geymslu og dreifingu blóðs og blóðþátta úr mönnum og um breytingu á tilskipun 2001/83/EB er mælt fyrir um kröfur sem varða hæfi mennskra gjafa og prófanir á upphafsefnum sem eru notuð í lyf sem unnin eru úr blóðvökva. Í tilskipun 2001/83/EBE hefur 109. gr. verið breytt. Lyf, unnin úr blóðvökva, eru í eðli sínu líffræðileg lyf og framleiðsla þeirra byggist á því að upphafsefnið, sem er blóðvökvi úr mönnum, sé meðhöndlað af nákvæmni. Til að taka tillit til þeirrar staðreyndar að sama efni úr blóðvökva er í flestum tilvikum notað í mörg lyf og að af því leiðir að talsverður hluti gagna með umsókn um markaðsleyfi getur verið sameiginlegur öðrum umsóknum um allt önnur lyf, sem eru unnin úr blóðvökva, þykir rétt að koma á fót nýju kerfi sem miðar að því að einfalda málsmeðferð, bæði við samþykkt lyfja, sem eru unnin úr blóðvökva manna, og síðari breytinga á þeim. Í þessu skyni er hugtakið blóðvökvagrunnskjal (plasma master file, PMF) sett fram, einkum til að sameina megi innlenda sérþekkingu og að með samræmingu á vegum Lyfjastofnunar Evrópu megi komast af með eitt mat. Blóðvökvagrunnskjal skal vera sjálfstætt skjal og óháð umsóknargögnum vegna markaðsleyfis og með því getur náðst samræmt eftirlit með viðkomandi upplýsingum varðandi upphafsefni sem eru notuð við framleiðslu lyfja, unninna úr blóðvökva. Kerfið með blóðvökvagrunnskjalið byggist á tvíþættu mati: Fyrst fer fram mat á vettvangi Bandalagsins og skulu lögbær yfirvöld allra aðildarríkjanna taka tillit til niðurstaðna þess, þ.e. vottorðs um samræmi við löggjöf Bandalagsins fyrir hvert blóðvökvagrunnskjal, þannig að matið verði ekki endurtekið síðar. Í öðru lagi fer fram mat á endanlega lyfinu, sem er unnið úr blóðvökva, og í matinu skal vera breytti hluti blóðvökvagrunnskjalsins (meginefnið er annars vegar uppruni blóðvökvans og hins vegar gæði hans og öryggi).

([1]) Stjtíð. EB L 311, 28.11.2001, bls. 67.
([2]) Stjtíð. EB L 33, 8.2.2003, bls. 30.

Þetta skal áfram vera verkefni lögbæra yfirvaldsins sem veitti markaðsleyfið fyrir lyfinu sem er unnið úr blóðvökva.

6) Ef um bóluefni fyrir menn er að ræða getur sami vakinn verið í nokkrum lyfjum (bóluefnum) og hvers kyns breyting á þessum tiltekna vaka getur því, samkvæmt staðreyndum málsins, haft áhrif á nokkur bóluefni sem hafa verið leyfð samkvæmt mismunandi málsmeðferðum. Til einföldunar á núverandi málsmeðferðum við mat á bóluefnum af þessu tagi, bæði við veitingu fyrsta markaðsleyfis og við síðari breytingar á því, sem gerðar eru vegna breytinga á framleiðsluferlinu, og prófunar á einstökum vökum í samsettum bóluefnum, skal setja á laggirnar nýtt kerfi sem byggist á hugtakinu bóluefnisvakagrunnskjal (vaccine antigen master file, VAMF). Þetta bóluefnisvakagrunnskjal gerir kleift að sameina innlenda sérþekkingu og með samræmingu á vegum Lyfjastofnunar Evrópu má komast af með einfalt mat á viðkomandi vaka bóluefnisins. Bóluefnisvakagrunnskjalið skal vera sjálfstæður hluti þeirra gagna sem fylgja umsókn um markaðsleyfi og veita allar viðeigandi upplýsingar um líffræði- og efnafræðilegt eðli eins tiltekins vaka sem er eitt virku efnanna í einu eða nokkrum samsettum bóluefnum.

7) Kerfið með bóluefnisvakagrunnskjalið byggist á tvíþættu mati: Fyrst fer fram mat á bóluefnisvakagrunnskjalinu á vettvangi Bandalagsins og öll innlend, lögbær yfirvöld skulu taka tillit til niðurstaðna þess, þ.e. vottorðs um samræmi við löggjöf Bandalagsins fyrir hvert bóluefnisvakagrunnskjal, þannig að matið verði ekki endurtekið síðar. Í öðru lagi fer fram mat á endanlega lyfinu (samsetta bóluefninu), sem inniheldur breytta vakann, og það er verkefni lögbæra yfirvaldsins sem veitti markaðsleyfi fyrir samsetta bóluefnið.

8) Náttúrulyf úr plönturíkinu eru verulega frábrugðin hefðbundnum lyfjum þar eð náttúrulyfin eru svo órjúfanlega tengd hugtökunum „jurtaefni og jurtablöndur". Því er rétt að ákvarða sérkröfur fyrir þessi lyf með tilliti til stöðluðu krafnanna varðandi markaðsleyfi.

9) Meðferð ýmissa áunninna og arfbundinna, meinafræðilegra starfstruflana í mönnum kalla á ný meðferðarúrræði sem byggjast á þróun á sviði líftækni. Þetta felur í sér notkun lyfja fyrir meðferðarnýjungar sem grundvallast á ferlum þar sem virku efnin eru ýmsar lífrænar sameindir, sem eru framleiddar með genaflutningi (genalyf), og meðhöndlaðar eða unnar frumur (frumulyf).

10) Þessi nýju, flóknu lyf eru í nýjum flokki líffræðilegra lyfja í skilningi 1. og 2. gr. tilskipunar 2001/83/EB vegna þess að meginverkun þeirra er notuð til að hafa áhrif á efnaskipti eða lífeðlisfræðilega eða ónæmisfræðilega þætti í þeim tilgangi að endurvekja, lagfæra eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi líkamans. Meginreglurnar, sem gilda nú þegar um þessi lyf, skulu settar út frá vísindalegu og tæknilegu sjónarhorni og ákvarða skal sérkröfurnar með tilliti til stöðluðu krafnanna varðandi markaðsleyfi.

11) Breyta ber tilskipun 2001/83/EB til samræmis við þetta.

12) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um lyf sem ætluð eru mönnum.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Eftirfarandi breytingar eru gerðar á tilskipun 2001/83/EB:

a) Í annarri málsgrein 22. gr. komi eftirfarandi í stað „G-lið 4. hluta":

„6. lið II. hluta".

b) Í stað I. viðauka komi viðaukinn við þessa tilskipun.

2. gr.

Aðildarríkin skulu samþykkja nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 31. október 2003. Þau skulu tilkynna það framkvæmdastjórninni þegar í stað.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

Þessi tilskipun gildir frá 1. júlí 2003.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins.*

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 25. júní 2003.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Erkki LIIKANEN

framkvæmdastjóri.

VIÐAUKI

Í stað I. viðauka við tilskipun 2001/83/EB komi eftirfarandi:

„I. VIÐAUKI

STAÐLAR OG AÐFERÐARLÝSINGAR FYRIR EFNAGREININGAR, LÍFLYFJA- OG EITUREFNAFRÆÐILEGAR PRÓFANIR OG KLÍNÍSKAR PRÓFANIR Á LYFJUM

EFNISYFIRLIT

Inngangur og almennar meginreglur

I. hluti: Staðlaðar kröfur varðandi umsóknargögn vegna markaðsleyfis

1. Eining 1: Stjórnsýsluupplýsingar

1.1. Efnisyfirlit

1.2. Umsóknareyðublað

1.3. Samantekt á eiginleikum lyfs, merking og fylgiseðill

1.3.1. Samantekt á eiginleikum lyfs

1.3.2. Merking og fylgiseðill

1.3.3. Eftirlíkingar og sýnishorn

1.3.4. Samantektir á eiginleikum lyfja sem hafa þegar verið samþykkt í aðildarríkjunum

1.4. Upplýsingar um sérfræðinga

1.5. Sérkröfur fyrir mismunandi tegundir umsókna

1.6. Mat á umhverfisáhættu

2. Eining 2: Samantektir

2.1. Heildarefnisyfirlit

2.2. Inngangur

2.3. Heildarsamantekt um gæði

2.4. Óklínískt yfirlit

2.5. Klínískt yfirlit

2.6. Óklínísk samantekt

2.7. Klínísk samantekt

3. Eining 3: Efnafræði-, lyfjagerðarfræði- og líffræðilegar upplýsingar um lyf sem innihalda efnafræðilega og/eða líffræðilega virk efni

3.1. Snið og framsetning

3.2. Efni: grundvallarreglur og -kröfur

3.2.1. Virk efni

3.2.1.1. Almennar upplýsingar og upplýsingar sem tengjast upphafs- og hráefnum

3.2.1.2. Framleiðsluferli virka efnisins eða efnanna

3.2.1.3. Lýsing á eiginleikum virka efnisins eða efnanna

3.2.1.4. Eftirlit með virka efninu eða efnunum

3.2.1.5. Viðmiðunarstaðlar eða -efni

3.2.1.6. Ílát undir virka efnið og lokunarbúnaður ílátsins

3.2.1.7. Stöðugleiki virka efnisins eða efnanna

3.2.2. Fullunnið lyf

3.2.2.1. Lýsing á fullunnu lyfi og samsetning þess

3.2.2.2. Lyfjaþróun

3.2.2.3. Framleiðsluferli fullunna lyfsins

3.2.2.4. Eftirlit með hjálparefnum

3.2.2.5. Eftirlit með fullunna lyfinu

3.2.2.6. Viðmiðunarstaðlar eða -efni

3.2.2.7. Ílát undir fullunna lyfið og lokunarbúnaður þess

3.2.2.8. Stöðugleiki fullunna lyfsins

4. Eining 4: Óklíniskar skýrslur

4.1. Snið og framsetning

4.2. Efni: grundvallarreglur og -kröfur

4.2.1. Líflyfjafræði

4.2.2. Lyfjahvarfafræði

4.2.3. Eiturefnafræði

5. Eining 5: Skýrslur um klíniskar rannsóknir

5.1. Snið og framsetning

5.2. Efni: grundvallarreglur og -kröfur

5.2.1. Skýrslur um líflyfjunarfræðilegar rannsóknir

5.2.2. Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir þar sem lífefni úr mönnum eru notuð

5.2.3. Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á mönnum

5.2.4. Skýrslur um lyfhrifafræðilegar rannsóknir á mönnum

5.2.5. Skýrslur um rannsóknir á verkun og öryggi

5.2.5.1. Skýrslur um klíniskar, samanburðarrannsóknir sem varða tilgreindu ábendinguna

5.2.5.2. Skýrslur um rannsóknir, sem eru ekki samanburðarrannsóknir, og skýrslur sem varða greiningu á gögnum úr fleiri en einni rannsókn og aðrar skýrslur um klíniskar rannsóknir

5.2.6. Skýrslur um reynslu af lyfi eftir markaðssetningu

5.2.7. Ferilskýrslur og upplýsingar um einstaka sjúklinga

II. hluti: Sérstök umsóknargögn og sérkröfur um markaðsleyfi

1. Almennt viðurkennt notagildi til lækninga

2. Lyf sem eru í meginatriðum eins og lyf sem hafa þegar verið leyfð

3. Frekari gögn sem krafist er við sérstakar aðstæður

4. Líffræðileg lyf sem svipar til lyfja sem hafa þegar verið leyfð

5. Lyf í fastri samsetningu

6. Umsóknarskjöl í sérstökum tilvikum

7. Blandaðar umsóknir um markaðsleyfi

III. hluti: Sérstök lyf

1. Líffræðileg lyf

1.1. Lyf, unnin úr blóðvökva

1.2. Bóluefni

2. Geislavirk lyf og forefni

2.1. Geislavirk lyf

2.2. Geislavirk forefni sem eru notuð til geislamerkinga

3. Smáskammtalyf

4. Náttúrulyf úr plönturíkinu

5. Lyf við fátíðum sjúkdómum

IV. hluti: Lyf fyrir meðferðarnýjungar

1. Genalyf (gen úr mönnum og framandgen)

1.1. Mismunandi genalyf

1.2. Sérkröfur sem varða einingu 3

2. Líkamsfrumulyf (líkamsfrumur úr mönnum og framandgena líkamsfrumur)

3. Sérkröfur fyrir genalyf og líkamsfrumulyf (úr mönnum og framandgena) með tilliti til eininga 4 og 5

3.1. Eining 4

3.2. Eining 5

3.2.1. Líflyfjafræðilegar rannsóknir á mönnum og rannsóknir á verkun

3.2.2. Öryggi

4. Sérstök yfirlýsing vegna lyfja sem eru notuð við framandgena aðgerð

Inngangur og almennar meginreglur

1) Upplýsingarnar og skjölin, sem fylgja umsókninni um markaðssetningu skv. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr., skulu lögð fram í samræmi við kröfurnar í þessum viðauka og að teknu tilliti til leiðbeininganna sem framkvæmdastjórnin birti í *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu*, 2. bindi B, tilkynning til umsækjenda, lyf sem eru ætluð mönnum, framsetning og efni umsóknargagna, sameiginlegt tækniskjal (Common Technical Document).

2) Upplýsingarnar og skjölin skulu lögð fram sem fimm einingar: Eining 1 með sérhæfðum stjórnsýslugögnum Evrópubandalagsins, eining 2 með samantekt um gæðamál og óklínískum og klínískum samantektum, eining 3 með efnafræði-, lyfjagerðarfræði- og líffræðilegum upplýsingum, eining 4 með óklínískum skýrslum og eining 5 með skýrslum um klínískar rannsóknir. Með þessu verður til sameiginlegt snið fyrir öll svæði sem alþjóðaráðstefnan um samhæfingu náði til (IHC-svæðið) (Evrópubandalagið, Bandaríki Norður-Ameríku og Japan). Framsetning þessara fimm eininga skal vera í algjöru samræmi við það snið, efni og tölusetningarkerfi sem er lýst í smáatriðum í 2. bindi B í tilkynningunni til umsækjenda sem um getur hér að framan.

3) Framsetning sameiginlega tækniskjals (CTD) Evrópubandalagsins gildir fyrir allar tegundir umsókna um markaðsleyfi, án tillits til þeirrar málsmeðferðar sem nota skal (þ.e. hvort hún er miðlæg, byggist á gagnkvæmri viðurkenningu eða hvort hún er innlend) eða þess hvort um er að ræða fullkomna eða stytta umsókn. Hún gildir líka fyrir allar tegundir lyfja, þ.m.t. ný efnasambönd (NCE), geislavirk lyf, blóðvökvaafleiður, bóluefni, náttúrulyf úr plönturíkinu o.s.frv.

4) Þegar umsækjendur taka saman gögn með umsókn um markaðsleyfi skulu þeir fylgja vísindalegu viðmiðunarreglunum um gæði, öryggi og verkun lyfja, sem eru ætluð mönnum, sem sérlyfjanefndin samþykkti og Lyfjamálastofnun Evrópu birti og öðrum lyfjagerðarfræðilegum viðmiðunarreglum Bandalagsins sem framkvæmdastjórnin hefur birt í ýmsum bindum af *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu.*

5) Að því er varðar gæðaþátt (efnafræði-, lyfjagerðarfræði- og líffræðilegan þátt) umsóknargagnanna gilda allar gæðalýsingar efna, þ.m.t. almennar gæðalýsingar, og almennir kaflar evrópsku lyfjaskrárinnar.

6) Framleiðsluferlið skal uppfylla kröfur í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 91/356/EBE þar sem mælt er fyrir um meginreglur og viðmiðunarreglur um góða framleiðsluhætti lyfja sem ætluð eru mönnum ([2]) og samrýmast meginreglum og viðmiðunarreglum um góða framleiðsluhætti sem framkvæmdastjórnin birti í 4. bindi af *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu.*

7) Í umsókninni skulu koma fram allar upplýsingar sem skipta máli við mat á hlutaðeigandi lyfi, hvort sem þær eru hagstæðar eða óhagstæðar fyrir lyfið. Einkum skal tilgreina allar viðeigandi upplýsingar um líflyfja- og eiturefnafræðilegar prófanir eða klínískar prófanir eða tilraunir með lyf sem er ólokið eða hætt hefur verið við og/eða tilraunir sem lokið hefur verið við og varða ábendingar sem umsóknin tekur ekki til.

8) Allar klínískar tilraunir, sem gerðar eru innan Evrópubandalagsins, verða að uppfylla kröfur í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/20/EB um samræmingu á lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum ([3]). Ef taka á, við mat á umsókn, tillit til klínískra prófana sem eru gerðar utan Evrópubandalagsins og tengjast lyfi, sem ætlunin er að nota í Bandalaginu, skal tilhögun þeirra og framkvæmd og skýrslugjöf í tengslum við þær samrýmast meginreglum um góðar, klínískar starfsvenjur og siðareglur sem samsvara ákvæðunum í tilskipun 2001/21/EB. Þær skulu t.d. gerðar í samræmi við siðareglurnar sem koma fram í Helsinki-yfirlýsingunni.

([1]) Alþjóðaráðstefna um samhæfingu tæknikrafna við skráningu lyfja sem eru ætluð mönnum.
([2]) Stjtíð. EB L 193, 17.7.1991, bls. 30.
([3]) Stjtíð. EB L 121, 1.5.2001, bls.. 34.

9) Framkvæma skal óklíniskar (líflyfjafræði- og eiturefnafræðilegar) rannsóknir í samræmi við ákvæðin um góðar starfsvenjur við rannsóknir sem mælt er fyrir um í tilskipun 87/18/EBE um samhæfingu ákvæða í lögum og stjórnsýslufyrirmælum um beitingu meginreglna varðandi góðar starfsvenjur við rannsóknir og sannprófun á beitingu þeirra vegna prófana á efnum ([1]) og tilskipun ráðsins 88/320/EBE frá 9. júní 1988 um skoðun og sannprófun á góðum starfsvenjum við rannsóknir ([2]).

10) Aðildarríkin skulu einnig tryggja að allar prófanir á dýrum fari fram í samræmi við tilskipun ráðsins 86/609/EBE frá 24. nóvember 1986 um samræmingu á ákvæðum í lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um verndun dýra sem notuð eru í tilrauna- og vísindaskyni.

11) Til að unnt sé að fylgjast stöðugt með tengslunum milli ávinnings og áhættu skulu allar nýjar upplýsingar, sem eru ekki í upprunalegu umsókninni, og allar upplýsingar, sem lúta að lyfjagát, afhentar lögbæra yfirvaldinu. Eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt skal afhenda lögbærum yfirvöldum upplýsingar um hvers kyns breytingu á gögnum í umsóknargögnum lyfsins í samræmi við kröfurnar í reglugerðum framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1084/2003 ([3]) og (EB) nr. 1085/2003 ([4]) eða, ef við á, í samræmi við innlend ákvæði, svo og kröfurnar sem framkvæmdastjórnin birti í 9. bindi í *Reglum um lyf í Evrópubandalaginu*.

Þessi viðauki skiptist í fjóra hluta:

— Í I. hluta er lýsing á sniði umsóknarinnar, samantekt á eiginleikum lyfs, merkingu og fylgiseðli og kröfur sem varða framsetningu staðalumsókna (eining 1 til 5).

— Í II. hluta er fjallað um undanþágur fyrir sérstakar umsóknir, þ.e. fyrir almennt viðurkennt notagildi til lækninga, fyrir lyf, sem eru í meginatriðum eins og lyf sem hafa þegar verið leyfð, fyrir lyf í fastri samsetningu, fyrir líffræðileg lyf, sem eru svipuð öðrum lyfjum sem hafa þegar verið leyfð, fyrir sérstakar aðstæður og blandaðar umsóknir (sem byggjast að hluta á bókfræðilegum tilvísunum og að hluta á eigin rannsóknum).

— Í III. hluta er fjallað um sérstakar kröfur varðandi umsóknir fyrir líffræðileg lyf (blóðvökvagrunnskjal, bóluefnisvakagrunnskjal), geislavirk lyf, smáskammtalyf, náttúrulyf úr plönturíkinu og lyf við fátíðum sjúkdómum.

— Í IV. hluta er fjallað um lyf fyrir meðferðarnýjungar og sérkröfur fyrir genalyf (gene therapy medicinal products) (þar sem notuð eru samgena kerfi (autologous system) manns eða ósamgena kerfi (allogeneic system) eða framandgena kerfi (xenogeneic system)), frumulyf (cell therapy medicinal products), unnin ýmist úr mönnum eða dýrum, og lyf fyrir framandgena ígræðslu.

I. HLUTI

STAÐLAÐAR KRÖFUR UM UMSÓKNARGÖGN VEGNA MARKAÐSLEYFIS

1. EINING 1: STJÓRNSÝSLUUPPLÝSINGAR

1.1. **Efnisyfirlit**

Í umsóknargögnum vegna markaðsleyfis skal vera fullkomið efnisyfirlit yfir einingar 1 til 5.

1.2. **Umsóknareyðublað**

Tilgreina skal heiti lyfsins, sem sótt er um leyfi fyrir, og heiti virks efnis eða efna, svo og lyfjaform, íkomuleið, styrkleika og lýsingu á endanlegum söluumbúnaði lyfsins, þ.m.t. umbúðum.

([1]) Stjtíð. EB L 15, 17.1.1987, bls. 29.
([2]) Stjtíð. EB L 145, 11.6.1988, bls. 35.
([3]) Stjtíð. EB, L 159, 27.6.2003, bls. 1.
([4]) Stjtíð. EB, L 159, 27.6.2003, bls. 24.

Tilgreina skal nafn og heimilisfang umsækjanda, svo og nafn og heimilisfang framleiðenda og staði þar sem mismunandi stig framleiðslunnar fara fram (þ.m.t. framleiðandi fullunna lyfsins og framleiðandi eða framleiðendur virka efnisins eða efnanna) og, ef við á, nafn og heimilisfang innflytjandans.

Umsækjandi skal tilgreina tegund umsóknar og geta þess hvaða sýni fylgja með ef um slíkt er að ræða.

Stjórnsýslugögnum skulu fylgja afrit af framleiðsluleyfinu, eins og skilgreint er í 40. gr., svo og skrá yfir lönd þar sem leyfið hefur verið veitt, afrit af öllum samantektum á eiginleikum lyfsins í samræmi við 11. gr., sem aðildarríkin hafa samþykkt, og skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram.

Eins og tilgreint er á umsóknareyðublaðinu skal umsókninni m.a. fylgja upplýsingar um lyfið sem sótt er um leyfi fyrir, lagagrundvöll umsóknarinnar, fyrirhugaðan markaðsleyfishafa og framleiðanda eða framleiðendur lyfsins, upplýsingar um hvort um er að ræða lyf við fátíðum sjúkdómum og um vísindalega ráðgjöf og þróunaráætlun á sviði barnalækninga.

1.3. **Samantekt á eiginleikum lyfs, merking og fylgiseðill**

1.3.1. *Samantekt á eiginleikum lyfs*

Umsækjandinn skal gera tillögu að samantekt á eiginleikum lyfsins í samræmi við 11. gr.

1.3.2. *Merking og fylgiseðill*

Umsækjandi skal leggja fram tillögu að texta fyrir merkingu innri og ytri umbúða og að texta fylgiseðils. Textinn skal vera í samræmi við öll lögboðin atriði sem eru tilgreind í V. bálki um merkingu lyfja, sem eru ætluð mönnum (63. gr.), og í fylgiseðlinum (59. gr.).

1.3.3. *Eftirlíkingar og sýnishorn*

Umsækjandinn skal leggja fram sýnishorn og/eða eftirlíkingar af innri og ytri umbúðum, merkimiðum og fylgiseðlum viðkomandi lyfs.

1.3.4. *Samantektir á eiginleikum lyfja sem hafa þegar verið samþykkt í aðildarríkjunum*

Með stjórnsýslugögnum með umsóknareyðublaðinu skulu vera afrit af öllum samantektum yfir eiginleika lyfs í samræmi við 11. og 21. gr., sem aðildarríki hafa samþykkt, liggi þau fyrir, og skrá yfir lönd þar sem umsókn hefur verið lögð fram.

1.4. **Upplýsingar um sérfræðinga**

Í samræmi við 2. mgr. 12. gr. skulu sérfræðingar leggja fram ítarlegar skýrslur um athuganir sínar á skjölunum og upplýsingunum sem fylgja umsóknargögnum vegna markaðsleyfis, einkum um einingar 3, 4 og 5 (efnafræðileg, lyfjagerðarfræðileg og líffræðileg gögn, óklínísk gögn og klínísk gögn, í sömu röð). Sérfræðingarnir skulu fjalla um þýðingarmestu þættina, sem varða gæði lyfsins, og rannsóknir, sem hafa verið gerðar á mönnum og dýrum, og leggja fram öll gögn sem hafa þýðingu fyrir matið.

Þessar kröfur skulu uppfylltar með heildarsamantekt um gæði, óklínískt yfirlit (gögn úr rannsóknum sem eru gerðar á dýrum) og klínískt yfirlit sem á að vera í einingu 2 í gögnum með umsókninni um markaðsleyfi. Í einingu 1 skal vera yfirlýsing, undirrituð af sérfræðingunum, með stuttri lýsingu á menntun þeirra, starfsþjálfun og starfsreynslu. Sérfræðingarnir skulu búa yfir nægri, tæknilegri og faglegri menntun og hæfi. Gera skal grein fyrir faglegum tengslum sérfræðinganna við umsækjandann.

1.5. **Sérkröfur fyrir mismunandi tegundir umsókna**

Fjallað er um sérkröfur fyrir mismunandi tegundir umsókna í II. hluta þessa viðauka.

1.6. **Mat á umhverfisáhættu**

Umsóknum um markaðsleyfi skulu, eftir því sem við á, fylgja yfirlit yfir áhættumat, þar sem hugsanleg áhætta fyrir umhverfið er metin út frá notkun og/eða förgun lyfsins, og tillögur að viðeigandi merkingu. Fjallað skal um umhverfisáhættu sem tengist því að út í umhverfið berist lyf sem, í skilningi 2. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/18/EB frá 12. mars 2001 um sleppingu erfðabreyttra lífvera út í umhverfið og niðurfellingu á tilskipun ráðsins 90/220/EBE ([1]), inniheldur eða samanstendur af erfðabreyttum örverum.

Upplýsingar um umhverfisáhættu skulu birtar sem viðbætir við einingu 1.

Upplýsingarnar skulu lagðar fram í samræmi við ákvæði tilskipunar 2001/18/EB og með hliðsjón af hvers kyns leiðbeiningarskjölum sem framkvæmdastjórnin birtir í tengslum við framkvæmd tilskipunarinnar.

Upplýsingarnar skulu vera eftirfarandi:

— inngangur,

— afrit af skriflegu samþykki fyrir sleppingu erfðabreyttra örvera út í umhverfið í þágu rannsókna og þróunar í samræmi við B-hluta tilskipunar 2001/18/EB,

— upplýsingarnar sem beðið er um í II. til IV. viðauka við tilskipun 2001/18/EB, þ.m.t. um aðferðir við greiningu og sanngreiningu, svo og um sérstakan kóða erfðabreyttu lífverunnar auk allra viðbótarupplýsinga um erfðabreyttu örveruna eða lyfið sem kunna að skipta máli fyrir mat á umhverfisáhættunni,

— skýrsla um mat á umhverfisáhættu sem samin er á grundvelli upplýsinganna, sem eru tilgreindar í III. og IV. viðauka við tilskipun 2001/18/EB, og í samræmi við II. viðauka við tilskipun 2001/18/EB,

— ályktun þar sem tillit er tekið til framangreindra upplýsinga og mats á umhverfisáhættu og þar sem tillaga er gerð um viðeigandi áætlun um áhættustjórnun sem tekur til, ef það á við um þá erfðabreyttu örveru og það lyf sem um er að ræða, áætlunar um vöktun eftir markaðssetningu og tilgreiningar á sérstökum upplýsingum sem verða að koma fram í samantekt á eiginleikum lyfs, merkingu og fylgiseðli,

— viðeigandi ráðstafanir í því skyni að upplýsa almenning.

Þessu skal fylgja dagsett undirskrift höfundarins, upplýsingar um menntun, starfsþjálfun og starfsreynslu hans og yfirlýsing um tengsl hans við umsækjandann.

2. EINING 2: SAMANTEKTIR

Markmiðið með þessari einingu er að taka saman efnafræðilegu, lyfjagerðarfræðilegu og líffræðilegu gögnin og óklínísku og klínísku gögnin sem eru sett fram í einingum 3, 4 og 5 í gögnunum með markaðsleyfisumsókninni, svo og leggja fram þær skýrslur eða yfirlit sem lýst er í 12. gr. þessarar tilskipunar.

Fjalla skal um þýðingarmestu þættina og þeir skulu greindir. Leggja skal fram samantekt staðreynda, þ.m.t. töflur. Í þessum skýrslum skulu vera millivísanir í töflur eða upplýsingar í meginskjölunum í einingu 3 (efnafræðilegu, lyfjagerðarfræðilegu og líffræðilegu skjölunum), einingu 4 (óklínísku skjölunum) eða einingu 5 (klínísku skjölunum).

([1]) Stjtið. EB L 106, 17.4.2001, bls. 1.

Framsetning upplýsinga í einingu 2 skal vera í samræmi við það snið, efni og tölusetningarkerfi sem er lýst í 2. bindi í tilkynningunni til umsækjenda. Yfirlitin og samantektirnar skulu samrýmast grundvallarreglunum og kröfunum sem mælt er fyrir um hér á eftir:

2.1. **Heildarefnisyfirlit**

Í einingu 2 skal vera efnisyfirlit yfir vísindalegu skjölin sem lögð eru fram í einingum 2 til 5.

2.2. **Inngangur**

Veita skal upplýsingar um líflyfjafræðilegan flokk, verkunarmáta og fyrirhugaða, klíníska notkun lyfsins sem sótt er um markaðsleyfi fyrir.

2.3. **Heildarsamantekt um gæði**

Gefa skal yfirlit yfir upplýsingar, sem tengjast efnafræðilegu, lyfjagerðarfræðilegu og líffræðilegu gögnunum, í heildarsamantekt um gæði.

Leggja skal áherslu á lykilmarkbreytur og þætti, sem tengjast gæðum, svo og rökstuðning í tilvikum þar sem viðeigandi viðmiðunarreglum er ekki fylgt. Þetta skjal skal, að gildissviði og uppbyggingu, vera í samræmi við samsvarandi, ítarleg gögn sem sett eru fram í einingu 3.

2.4. **Óklínískt yfirlit**

Krafa skal gerð um samþætt og gagnrýnið mat á niðurstöðum óklínísku rannsóknanna sem gerðar voru á lyfinu á dýrum eða í glasi. Ræða skal og rökstyðja prófunaráætlunina og öll frávik frá viðeigandi viðmiðunarreglum.

Ef ekki er um líffræðileg lyf að ræða skal í skjalinu vera mat á óhreinindum og niðurbrotsefnum svo og á hugsanlegum líflyfjafræðilegum og eiturefnafræðilegum áhrifum þeirra. Fjallað skal um mikilvægi hvers kyns munar sem er á hendni (chirality), efnagerð og óhreinindum þess efnasambands, sem er notað í óklínísku rannsóknunum, og lyfsins sem fyrirhugað er að setja á markað.

Ef um líffræðileg lyf er að ræða skal meta samanburðarhæfi þess efnis sem er notað í óklínískum rannsóknum og í klínískum rannsóknum og lyfsins sem fyrirhugað er að setja á markað.

Sérstakt öryggismat skal fara fram fyrir öll ný hjálparefni.

Eiginleikar lyfs, eins og þeir koma fram við óklínísku rannsóknirnar, skulu skilgreindir og fjalla skal um þýðingu niðurstaðnanna fyrir öryggi lyfsins í tengslum við fyrirhugaða, klíníska notkun þess hjá mönnum.

2.5. **Klínískt yfirlit**

Í klíníska yfirlitinu skal vera gagnrýnin greining á klínísku gögnunum í klínísku samantektinni og einingu 5. Gera skal grein fyrir klínískri þróun lyfsins, þ.m.t. tilhögun þýðingarmikilla rannsókna, ákvörðunum, sem tengjast þeim, og framkvæmd rannsóknanna.

Gefa skal stutt yfirlit yfir niðurstöður klínísku rannsóknanna, þ.m.t. þýðingarmiklar takmarkanir sem og mat á ávinningi og áhættu sem grundvallað er á niðurstöðum klínísku rannsóknanna. Krafist er túlkunar á því hvernig niðurstöður rannsókna á verkun og öryggi renna stoðum undir fyrirhugaða skammtastærð og ábendingar og mats á því hvernig samantektin á eiginleikum lyfsins og annar framgangsmáti getur gert ávinninginn sem mestan og gert kleift að stýra áhættunni.

Útskýringar skulu gefnar á álitamálum, sem varða verkun og öryggi og koma upp við þróun, og óleystum atriðum.

2.6. **Óklínísk samantekt**

Leggja skal fram niðurstöður líflyfjafræðilegra, lyfjahvarfafræðilegra og eiturefnafræðilegra rannsókna, sem eru gerðar á dýrum eða í glasi, sem samantektir staðreynda í texta- og töfluformi og þær skulu lagðar fram í eftirfarandi röð:

— Inngangur

— Líflyfjafræðileg samantekt í textaformi

— Líflyfjafræðileg samantekt í töfluformi

— Lyfjahvarfafræðileg samantekt í textaformi

— Lyfjahvarfafræðileg samantekt í töfluformi

— Eiturefnafræðileg samantekt í textaformi

— Eiturefnafræðileg samantekt í töfluformi

2.7. **Klínísk samantekt**

Leggja skal fram nákvæma samantekt staðreynda um klínísku upplýsingarnar um lyfið í einingu 5. Í henni skulu vera niðurstöður allra líflyfjunarfræðilegra rannsókna (bio-pharmaceutics studies), klínískra, líflyfjafræðilegra rannsókna og klínískra rannsókna á verkun og öryggi. Krafist er samantektar fyrir hverja einstaka rannsókn.

Samantektir klínískra upplýsinga skulu lagðar fram í eftirfarandi röð:

— Samantekt um líflyfjunarfræðilegar rannsóknir og tengdar greiningaraðferðir

— Samantekt um klínískar, líflyfjafræðilegar rannsóknir

— Samantekt um klínískar rannsóknir á verkun

— Samantekt um klínískar rannsóknir á öryggi

— Samantekt um einstakar rannsóknir

3. EINING 3: EFNAFRÆÐILEGAR, LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR OG LÍFFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR UM LYF SEM INNIHALDA EFNAFRÆÐILEGA OG/EÐA LÍFFRÆÐILEGA VIRK EFNI

3.1. **Snið og framsetning**

Almennt skipulag einingar 3 skal vera eftirfarandi:

— Efnisyfirlit

— Gagnaheild

— *Virkt efni*

Almennar upplýsingar

— Nafnakerfi

— Bygging

— Almennir eiginleikar

Framleiðsla

— Framleiðandi eða framleiðendur

— Lýsing á framleiðsluferlinu og eftirliti með því

— Eftirlit með efnum

— Eftirlit með þýðingarmiklum áföngum og milliefnum

— Fullgilding á ferlinu og/eða mat á því

— Þróun framleiðsluferlis

Lýsing á eiginleikum

— Útskýring á byggingu og öðrum eiginleikum

— Óhreinindi

Eftirlit með virku efni

— Gæðalýsing

— Efnagreiningaraðferðir

— Fullgilding efnagreiningaraðferða

— Greiningar á framleiðslulotum

— Rökstuðningur fyrir gæðalýsingu

Viðmiðunarstaðlar eða -efni

Lokunarbúnaður íláta

Stöðugleiki

— Samantekt og niðurstöður um stöðugleika

— Yfirlýsing þess efnis að niðurstöður stöðugleikarannsókna liggi ekki fyrir fyrr en eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt og að frekari stöðugleikarannsóknir verði gerðar

— Gögn um stöðugleika

— *Fullunnið lyf*

Lýsing á lyfi og samsetning þess

Lyfjaþróun

— Efnisþættir lyfsins

— Virkt efni

— Hjálparefni

— Lyf

— Þróun samsetningar

— Yfirmagn

— Eðlisefnafræðilegir og líffræðilegir eiginleikar

— Þróun framleiðsluferlis

— Lokunarbúnaður íláta

— Örverufræðilegir eiginleikar

— Samhæfi

Framleiðsla

— Framleiðandi eða framleiðendur

— Framleiðsluforskrift

— Lýsing á framleiðsluferlinu og eftirliti með því

— Eftirlit með þýðingarmiklum áföngum og milliefnum

— Fullgilding á ferlinu og/eða mat á því

Eftirlit með hjálparefnum

— Gæðalýsingar

— Efnagreiningaraðferðir

— Fullgilding efnagreiningaraðferða

— Rökstuðningur fyrir gæðalýsingum

— Hjálparefni úr mönnum eða dýrum

— Ný hjálparefni

Eftirlit með fullunnu lyfi

— Gæðalýsing eða gæðalýsingar

— Efnagreiningaraðferðir

— Fullgilding efnagreiningaraðferða

— Greiningar á framleiðslulotum

— Lýsing á eiginleikum óhreininda

— Rökstuðningur fyrir gæðalýsingu eða gæðalýsingum

Viðmiðunarstaðlar eða -efni

Lokunarbúnaður íláta

Stöðugleiki

— Samantekt og niðurstöður um stöðugleika

— Yfirlýsing þess efnis að niðurstöður stöðugleikarannsókna liggi ekki fyrir fyrr en eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt og að frekari stöðugleikarannsóknir verði gerðar

— Gögn um stöðugleika

— *Viðbætar*

— Aðstaða og búnaður (eingöngu fyrir líffræðileg lyf)

— Öryggismat vegna aðskotaefna

— Hjálparefni

— *Frekari upplýsingar fyrir Evrópubandalagið*

— Áætlun um fullgildingu ferlisins fyrir lyfið

— Lækningatæki

— Hæfisvottorð

— Lyf sem innihalda efni úr dýrum og/eða mönnum eða þar sem slík efni eru notuð í framleiðsluferlinu (málsmeðferð í tengslum við smitandi heilahrörnun (TSE))

— Tilvísanir í heimildir

3.2. **Efni: grundvallarreglur og -kröfur**

1) Fyrir virka efnið eða virku efnin og fullunna lyfið skulu efnafræði-, lyfjagerðarfræði- og líffræðilegu gögnin, sem leggja skal fram, hafa að geyma allar viðeigandi upplýsingar um: þróun, framleiðsluferli, einkenni og eiginleika, aðferðir og kröfur, sem varða gæðastjórnun, og stöðugleika, svo og um lýsingu á samsetningu og pakkningu og formi fullunna lyfsins.

2) Leggja skal fram tvíþættar upplýsingar sem varða annars vegar virka efnið eða virku efnin og hins vegar fullunna lyfið.

3) Í þessari einingu skal enn fremur vera að finna nákvæmar upplýsingar um upphafs- og hráefni, sem eru notuð við framleiðslu virka efnisins eða efnanna, og um hjálparefnin sem eru í samsetningu fullunna lyfsins.

4) Lýsa skal öllum vinnubrögðum og aðferðum, sem eru notuð við framleiðslu virka efnisins og fullunna lyfsins og eftirlit með þeim, nægilega ítarlega til að unnt sé að endurtaka þessi vinnubrögð og aðferðir í samanburðarprófunum sem fara fram að beiðni lögbæra yfirvaldsins. Allar prófunaraðferðir skulu vera í samræmi við vísindalega þekkingu á hverjum tíma og vera fullgiltar aðferðir. Leggja skal fram niðurstöður úr fullgildingarrannsóknum. Þegar um er að ræða prófunaraðferðir, sem um getur í evrópsku lyfjaskránni, getur ítarleg tilvitnun í gæðalýsinguna eða gæðalýsingarnar og almennan eða almenna kafla komið í stað þessarar lýsingar.

5) Gæðalýsingar efna í evrópsku lyfjaskránni gilda fyrir öll efni, efnablöndur og lyfjaform sem eru skráð í henni. Þegar um önnur efni er að ræða getur hvert aðildarríki krafist þess að samræmis sé gætt við lyfjaskrá þess.

Hafi efni, sem er skráð í evrópsku lyfjaskránni eða í lyfjaskrá aðildarríkis, verið framleitt með aðferð sem líklegt er að skilji eftir óhreinindi sem ekki eru tilgreind í gæðalýsingu efnisins í lyfjaskránni skal skýra frá þessum óhreinindum og hámarksþolmörkum þeirra og setja fram viðeigandi prófunaraðferð. Sé ástæða til að ætla að gæðalýsingu efnis í evrópsku lyfjaskránni eða lyfjaskrá aðildarríkis nægi ekki til að tryggja gæði efnisins geta lögbær yfirvöld krafið handhafa markaðsleyfisins um gæðalýsingar sem eiga betur við. Lögbær yfirvöld skulu tilkynna þetta yfirvöldum sem bera ábyrgð á viðkomandi lyfjaskrá. Handhafi markaðsleyfisins skal veita yfirvöldunum, sem bera ábyrgð á lyfjaskránni, upplýsingar um meinta vankanta og hvaða gæðalýsingar hafi verið notaðar til viðbótar.

Þegar um er að ræða greiningaraðferðir, sem um getur í evrópsku lyfjaskránni, skal viðeigandi, ítarleg tilvitnun í gæðalýsingu efnis eða efna og almennan eða almenna kafla koma í hverjum viðkomandi lið í stað þessarar lýsingar.

6) Ef upphafs- og hráefnum, virku efni eða efnum eða hjálparefni eða -efnum er hvorki lýst í evrópsku lyfjaskránni né í lyfjaskrá aðildarríkis má samþykkja að samræmis sé gætt við gæðalýsingu efnis í lyfjaskrá þriðja ríkis. Í slíkum tilvikum skal umsækjandinn leggja fram afrit af gæðalýsingu efnisins ásamt fullgildingu á greiningaraðferðunum, sem um getur í gæðalýsingunni, og þýðingu ef við á.

7) Ef fjallað er um virka efnið og/eða hrá- og upphafsefnin eða hjálparefnið eða -efnin í gæðalýsingu í evrópsku lyfjaskránni getur umsækjandinn sótt um hæfisvottorð sem skal lagt fram undir viðkomandi lið þessarar einingar ef aðalskrifstofa evrópsku lyfjaskrárinnar hefur gefið það út. Þessi hæfisvottorð varða samræmi við gæðalýsingu evrópsku lyfjaskrárinnar og koma í stað viðkomandi gagna undir samsvarandi liðum í þessari einingu. Framleiðandinn skal veita umsækjandanum skriflega tryggingu fyrir því að framleiðsluferlinu hafi ekki verið breytt síðan aðalskrifstofa evrópsku lyfjaskrárinnar gaf út hæfisvottorðið.

8) Ef um vel skilgreint, virkt efni er að ræða er framleiðanda virka efnisins eða umsækjandanum heimilt að koma upplýsingum

i) með nákvæmri lýsingu á framleiðsluferlinu,

ii) um gæðaeftirlit í framleiðslunni, og

iii) um fullgildingarferlið

beint á framfæri við lögbær yfirvöld í aðildarríki framleiðanda virka efnisins með sérstöku skjali í formi grunnskjals fyrir virka efnið.

Í því tilviki skal framleiðandi þó sjá umsækjanda fyrir öllum gögnum sem hann kann að þurfa til að geta ábyrgst lyfið. Framleiðandinn skal afhenda umsækjanda skriflega staðfestingu á því að hann tryggi samkvæmni milli framleiðslulotna og breyti hvorki framleiðsluferlinu né gæðalýsingunum án þess að tilkynna umsækjanda um það. Lögbærum yfirvöldum skulu afhent skjöl og upplýsingar til stuðnings umsókn um þess konar breytingu. Þessi skjöl og upplýsingar verða einnig lögð fyrir umsækjandann ef þau varða opna hlutann af grunnskjali virka efnisins.

9) Sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir útbreiðslu heilahrörnunar í dýrum (efni upprunnin í jórturdýrum): umsækjandinn skal á hverju stigi framleiðsluferlisins sýna fram á að efnin, sem eru notuð, uppfylli kröfur í leiðbeiningum sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitefni heilahrörnunar í dýrum berist með lyfjum, og í endurskoðuðum útgáfum leiðbeininganna sem framkvæmdastjórnin birtir í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*. Sýna má fram á að farið sé að kröfum í fyrrgreindum leiðbeiningum með því að leggja annaðhvort fram hæfisvottorð í tengslum við viðkomandi gæðalýsingu í evrópsku lyfjaskránni, sem aðalskrifstofa evrópsku lyfjaskrárinnar hefur gefið út, eða með því að leggja fram vísindaleg gögn sem staðfesta að samræmi sé fyrir hendi.

10) Að því er varðar aðskotaefni skal leggja fram upplýsingar um það hvernig áhættan á hugsanlegri mengun með aðskotaefnum er metin, hvort sem efnin eru veirukyns eða ekki, eins og mælt er fyrir um í viðkomandi viðmiðunarreglum og viðkomandi, almennum gæðalýsingum og almennum köflum evrópsku lyfjaskrárinnar.

11) Lýsa skal nægilega ítarlega hvers kyns sértækjum og -búnaði sem eru hugsanlega notuð á einhverju stigi í framleiðslu lyfsins eða við eftirlit með því.

12) Ef það á við og það er nauðsynlegt skal tækjabúnaður bera CE-merkið sem krafist er samkvæmt löggjöf Bandalagsins um lækningatæki.

Sérstakur gaumur skal gefinn eftirfarandi atriðum:

3.2.1. *Virk(t) efni*

3.2.1.1. Almennar upplýsingar og upplýsingar sem tengjast upphafs- og hráefnum

a) Upplýsingar um nafnakerfi virka efnisins skulu veittar, þ.m.t. alþjóðlegt samheiti (INN), heiti evrópsku lyfjaskrárinnar, ef það á við, og eitt eða fleiri efnaheiti.

Leggja skal fram upplýsingar um byggingarformúlu, þ.m.t. afstæða og altæka þrívíddarefnafræði, sameindaformúlu og hlutfallslegan mólmassa. Ef um er að ræða líftæknileg lyf skal, ef við á, leggja fram teikningu af amínósýruröðinni og upplýsingar um hlutfallslegan mólmassa.

Leggja skal fram skrá yfir eðlisefnafræðilega eiginleika og aðra viðeigandi eiginleika virka efnisins, þ.m.t. líffræðilega virkni ef um er að ræða líffræðileg lyf.

b) Í þessum viðauka merkir upphafsefni hvers kyns efni sem virka efnið er framleitt úr eða dregið út úr.

Að því er varðar líffræðileg lyf merkir upphafsefni hvers kyns efni af líffræðilegum uppruna, t.d. örverur, líffæri eða vefi jurta eða dýra, frumur eða vökva (þ.m.t. blóð og blóðvökvi) úr mönnum eða dýrum og erfðabreyttar frumur eða frumuhluta (frumuhráefni, hvort sem þau eru endurröðuð eða ekki, þ.m.t. fósturfrumur).

Líffræðilegt lyf er lyf þar sem virka efnið er líffræðilegt efni. Líffræðilegt efni er efni sem er unnið eða dregið út úr líffræðilegu hráefni og til að lýsa eiginleikum þess og ákvarða gæði þess þarf í senn eðlis-, efna- og líffræðilegar prófanir, svo og vitneskju um framleiðsluferlið og eftirlit með því. Eftirfarandi telst til líffræðilegra lyfja: ónæmislyf og lyf, unnin úr blóði eða blóðvökva manna samkvæmt skilgreiningu, í sömu röð, í 4. og 10. mgr. 1. gr.; lyf, sem falla undir gildissvið A-hluta viðaukans við reglugerð (EBE) nr. 2309/93, og lyf fyrir meðferðarnýjungar samkvæmt skilgreiningu í IV. hluta þessa viðauka.

Öll önnur efni, sem eru notuð við framleiðslu eða útdrátt virka efnisins eða efnanna en sem virka efnið eða efnin eru ekki beint unnin úr, s.s. prófunarefni, ræktunaræti, blóðvatn úr kálfsfóstri, íblöndunarefni og jafnar, sem eru notaðir í litskiljun, kallast hráefni.

3.2.1.2. Framleiðsluferli virka efnisins eða efnanna

a) Lýsing á framleiðsluferli virka efnisins felur í sér skuldbindingu umsækjandans að því er varðar framleiðslu virka efnisins. Veita skal viðeigandi upplýsingar, eins og mælt er fyrir um í viðmiðunarreglunum sem Lyfjamálastofnunin birtir, til að lýsa framleiðsluferlinu og eftirlitinu nægilega ítarlega.

b) Tilgreina skal öll efni, sem þarf til framleiðslu virka efnisins eða efnanna, og fram skal koma hvar í ferlinu hvert efni er notað. Veita skal upplýsingar um gæði þessara efna og hvernig eftirliti með þeim er háttað. Veita skal upplýsingar sem sýna fram á að efnin uppfylli viðeigandi staðla með tilliti til áformaðrar notkunar.

Tilgreina skal hráefni og veita upplýsingar um gæði þeirra og hvernig eftirliti með þeim er háttað.

Veita skal upplýsingar um nafn, heimilisfang og ábyrgð hvers framleiðanda, þ.m.t. verktaki, og um hvern fyrirhugaðan framleiðslustað eða aðstöðu sem tengist framleiðslu og prófunum.

c) Eftirfarandi viðbótarkröfur gilda fyrir líffræðileg lyf:

Lýsa skal og skjalfesta uppruna og ferli efnanna.

Að því er varðar sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir útbreiðslu heilahrörnunar í dýrum verður umsækjandinn að sýna fram á að virka efnið uppfylli kröfur í leiðbeiningum sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr hættu á að smitefni heilahrörnunar í dýrum berist með lyfjum, og í endurskoðuðum útgáfum leiðbeininganna, sem framkvæmdastjórnin birtir í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Þegar frumusöfn eru notuð skal sýna fram á að eiginleikar frumna hafi haldist óbreyttir fram að því endursáningarþrepi, sem er notað við framleiðslu, og lengur.

Rannsaka skal sáningarefni, frumusöfn, sermi- eða blóðvökvasöfn og söfn annarra efna af líffræðilegum uppruna og, þegar þess er kostur, efnin, sem þau eru unnin úr, til að tryggja að þau innihaldi ekki aðskotaefni.

Sé ekki hægt að losna við aðskotaefni, sem geta valdið sýkingu, skal aðeins nota samsvarandi efni þegar tryggt er að þessi efni verði fjarlægð og/eða gerð óvirk á seinni vinnslustigum og skal það staðfest.

Þegar þess er kostur skal framleiðsla bóluefnis byggjast á frumulotukerfi og viðurkenndum frumusöfnum. Þegar um er að ræða bakteríu- og veirubóluefni skal nota sáningarefnið til að sýna eiginleika sýkilsins. Þegar um lifandi bóluefni er að ræða skal auk þess nota sáningarefnið til að sýna stöðugleika veiklunareiginleikanna; nægi þessi sönnun ekki skal einnig sýna veiklunareiginleikana á framleiðslustiginu.

Þegar lyf eru unnin úr mannsblóði eða blóðvökva skal lýsa og skjalfesta uppruna þeirra og viðmiðanir og aðferðir við söfnun, flutning og geymslu upprunaefnisins í samræmi við ákvæðin sem mælt er fyrir um í III. hluta þessa viðauka.

Lýsa skal framleiðsluaðstöðunni og -búnaðinum.

d) Veita skal, eftir því sem við á, upplýsingar um prófanir og samþykktarviðmiðanir fyrir hvern mikilvægan áfanga, um gæði og eftirlit með milliefnum og um fullgildingarferlið og/eða rannsóknir í tengslum við mat.

e) Sé ekki hægt að losna við aðskotaefni, sem geta valdið sýkingu, skal aðeins nota samsvarandi efni þegar tryggt er að þessi efni verði fjarlægð og/eða gerð óvirk á seinni vinnslustigum og skal það staðfest í þeim lið þar sem fjallað er um mat á öryggi með tilliti til veira.

f) Leggja skal fram lýsingu á umtalsverðum breytingum, sem gerðar eru á framleiðsluferlinu og/eða framleiðslustað virka efnisins, og umfjöllun um þær.

3.2.1.3. Lýsing á eiginleikum virka efnisins eða efnanna

Leggja skal fram upplýsingar um byggingu og aðra eiginleika virka efnisins eða efnanna.

Leggja skal fram upplýsingar, sem staðfesta byggingu virka efnisins eða efnanna og byggjast á eðlis- og efnafræðilegum og/eða ónæmisefna- eða líffræðilegum aðferðum, svo og upplýsingar um óhreinindi.

3.2.1.4. Eftirlit með virka efninu eða efnunum

Leggja skal fram ítarlegar upplýsingar um gæðalýsingar, sem eru notaðar við reglubundið eftirlit með virka efninu eða efnunum, og rökstuðning fyrir notkun þessara gæðalýsinga og upplýsingar um greiningaraðferðir og fullgildingu þeirra.

Leggja skal fram niðurstöður eftirlits með einstökum lotum sem framleiddar eru meðan þróunarvinna fer fram.

3.2.1.5. Viðmiðunarstaðlar eða -efni

Tilgreina skal viðmiðunarefnablöndur og -staðla og þeim lýst ítarlega. Ef við á skal nota efnafræðileg og líffræðileg viðmiðunarefni evrópsku lyfjaskrárinnar.

3.2.1.6. Ílát undir virka efnið og lokunarbúnaður ílátsins

Leggja skal fram lýsingu á ílátinu og lokunarbúnaði þess og tilheyrandi gæðalýsingar.

3.2.1.7. Stöðugleiki virka efnisins eða efnanna

a) Gefa skal yfirlit yfir rannsóknir, sem fram hafa farið, aðferðarlýsingar, sem notaðar voru, og niðurstöður rannsóknanna.

b) Ítarlegar niðurstöður rannsókna á stöðugleika, þ.m.t. upplýsingar um þær greiningaraðferðir sem voru notaðar til að afla gagna og um fullgildingu þessara aðferða, skulu lagðar fram með viðeigandi sniði.

c) Leggja skal fram yfirlýsingu þess efnis að niðurstöður stöðugleikarannsókna liggi ekki fyrir fyrr en eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt og að frekari stöðugleikarannsóknir verði gerðar.

3.2.2. Fullunnið lyf

3.2.2.1. Lýsing á fullunnu lyfi og samsetning þess

Leggja skal fram lýsingu á fullunna lyfinu og samsetningu þess. Þar skal vera lýsing á formi og samsetningu lyfsins ásamt öllum innihaldsefnum fullunna lyfsins, magni þess á einingu og hlutverki:

— virka efnisins eða efnanna,

— innihaldsefnis eða -efna hjálparefnanna, hvert sem magn þeirra og eðli er, þ.m.t. litarefni, rotvarnarefni, glæðiefni, stöðgarar, þykkingarefni, ýruefni, bragð- og ilmefni o.s.frv.,

— innihaldsefnanna í hylkjum lyfja, sem gefa á sjúklingum inn eða á annan hátt (hörð hylki, mjúk hylki, endaþarmshylki, hjúpaðar töflur, filmuhjúpaðar töflur o.s.frv.).

— Þessum upplýsingum skulu fylgja öll viðeigandi gögn um gerð ílátsins og, þar sem við á, hvernig því er lokað, ásamt upplýsingum um búnað sem notaður er með lyfinu eða það er gefið með og sem afhentur er með því.

„Hefðbundin íðorð", sem notuð eru til að lýsa innihaldsefnum lyfja, vísa hér til, þrátt fyrir önnur ákvæði c-liðar 3. mgr. 8. gr.:

— aðalheitisins í yfirskrift viðkomandi gæðalýsingar efnisins, ef um er að ræða efni sem eru nefnd í evrópsku lyfjaskránni, eða, að öðrum kosti, efni sem eru nefnd í lyfjaskrá eins aðildarríkjanna, ásamt tilvísun í viðkomandi lyfjaskrá,

— alþjóðlegt samheiti, ef um önnur efni er að ræða, samþykkt af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni, eða, sé það heiti ekki til, nákvæmt vísindaheiti. Efnum, sem hafa hvorki alþjóðlegt samheiti né nákvæmt vísindaheiti, skal lýst með yfirlýsingu um hvernig og úr hverju þau eru búin til, auk annarra atriða sem máli skipta, eftir því sem við á,

— E-númer, sem litarefnum voru gefin í tilskipun ráðsins 78/25/EBE frá 12. desember 1977 um samræmingu laga aðildarríkjanna um litarefni sem leyfilegt er að bæta í lyf ([2]) og/eða tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 94/36/EB frá 30. júní 1994 um litarefni til notkunar í matvælum, ef um litarefni er að ræða ([2]).

Þegar gefnar eru upplýsingar um „megindlega samsetningu" virka efnisins eða efnanna í fullunna lyfinu er nauðsynlegt að tilgreina massa eða fjölda lífvirknieininga hvers virks efnis, eftir því hvert lyfjaformið er, annaðhvort í skammtaeiningu eða í massa- eða rúmmálseiningu.

Tilgreina skal heildarmassa virkra efna, sem eru efnasambönd eða afleiður, og, ef það er nauðsynlegt eða skiptir máli, massa virks eða virkra hluta sameindar.

Ef lyf innihalda virkt efni, sem sótt er um markaðsleyfi fyrir í fyrsta sinn í einhverju aðildarríki, skal kerfisbundið tilgreina magn virks efnis, sem er salt eða hýdrat, sem massa virks eða virkra hluta sameindarinnar. Tilgreina skal megindlega samsetningu allra lyfja, sem leyfð verða þaðan í frá í aðildarríkjunum, á sama hátt ef um sama virka efnið er að ræða.

Nota skal lífvirknieiningar fyrir efni sem er ekki hægt að skilgreina á sameindafræðilegan hátt. Hafi Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin skilgreint alþjóðaeiningu fyrir lífvirkni skal hún notuð. Ef alþjóðaeining hefur ekki verið skilgreind skal gefa upp lífvirknieiningar þannig að það veiti ótvíræðar upplýsingar um virkni efnanna, ef við á með því að nota einingar evrópsku lyfjaskrárinnar.

3.2.2.2. Lyfjaþróun

Í þessum kafla er að finna upplýsingar um þróunarrannsóknir sem framkvæmdar eru til að staðfesta að lyfjaform, samsetning, framleiðsluferli, lokunarbúnaður íláts, örverufræðilegir eiginleikar og notkunarleiðbeiningar séu við hæfi með tilliti til fyrirhugaðrar notkunar sem tilgreind er í gögnunum með markaðsleyfisumsókninni.

Rannsóknirnar, sem lýst er í þessum kafla, eru frábrugðnar venjubundnum eftirlitsprófunum sem gerðar eru í samræmi við gæðalýsingar. Tilgreina skal og lýsa mikilvægum færibreytum í samsetningunni og framleiðsluferlinu, sem geta haft áhrif á samanburðarnákvæmni framleiðslulotna og eiginleika og gæði lyfs. Ef við á skulu frekari stuðningsgögn tengd með tilvísunum í viðkomandi kafla í einingu 4 (skýrslur um óklínískar rannsóknir) og einingu 5 (skýrslur um klínískar rannsóknir) í gögnum með markaðsleyfisumsókninni.

([1]) Stjtíð. EB L 11, 14.1.1978, bls. 18.
([2]) Stjtíð. EB L 237, 10.9.1994, bls. 13.

a) Samhæfi virku efnanna og hjálparefnanna skal stutt skjallegum gögnum svo og helstu eðlisefnafræðilegir eiginleikar virka efnisins sem geta haft áhrif á eiginleika fullunna lyfsins eða á innbyrðis samhæfi ýmissa virkra efna í samsettum lyfjum.

b) Val á hjálparefnum, einkum með tilliti til hlutverks þeirra og styrks, skal stutt gögnum.

c) Lýsa skal hvernig þróun fullunna lyfsins var háttað með tilliti til fyrirhugaðrar íkomuleiðar og notkunar.

d) Ef um yfirmagn er að ræða í samsetningunni eða samsetningunum skal það rökstutt.

e) Að því er varðar eðlisefnafræðilega og líffræðilega eiginleika skal fjalla um alla þætti, sem skipta máli fyrir eiginleika fullunna lyfsins, og styðja umfjöllunina skjallegum gögnum.

f) Veita skal upplýsingar um val á framleiðsluferli og bestun þess, svo og um mun á framleiðsluferlinu eða -ferlunum, sem eru notuð til að framleiða mikilvægar, klínískar framleiðslulotur, og ferlinu sem er notað við framleiðslu fyrirhugaðs, fullunnins lyfs.

g) Það skal stutt skjallegum gögnum að ílátið og lokunarbúnaður henti með tilliti til geymslu, flutnings og notkunar fullunna lyfsins. Nauðsynlegt er að taka tillit til hugsanlegrar víxlverkunar milli lyfsins og ílátsins.

h) Örverufræðilegir eiginleikar lyfjaformsins í tengslum við ósæfð og sæfð lyf skulu vera í samræmi við evrópsku lyfjaskrána og þar af leiðandi studdir gögnum.

i) Samhæfi fullunna lyfsins og endurupplausnarefnisins eða skömmtunarbúnaðarins skal stutt gögnum svo að fyrir liggi viðeigandi og nægilegar upplýsingar varðandi merkingu.

3.2.2.3. Framleiðsluferli fullunna lyfsins

a) Í lýsingu á framleiðsluaðferð, sem fylgir umsókn um markaðsleyfi skv. d-lið 3. mgr. 8. gr., skal gefa fullnægjandi yfirlit yfir þær aðgerðir sem notaðar hafa verið.

Í því augnamiði skal þar a.m.k. tilgreina:

— hin ýmsu framleiðslustig, þ.m.t. eftirlit með framleiðsluferlinu og samsvarandi samþykktarviðmiðanir, til að hægt sé að meta hvort vinnsluferli við framleiðslu lyfjaformsins geti hafa valdið óæskilegri breytingu á innihaldsefnum,

— nákvæmar upplýsingar um ráðstafanir, sem eru gerðar til að tryggja einsleitni hins fullunna lyfs, þegar um samfellda framleiðslu er að ræða,

— rannsóknir til fullgildingar framleiðsluferlinu ef notuð er óstöðluð framleiðsluaðferð eða ef aðferðin skiptir meginmáli fyrir lyfið,

— upplýsingar um sæfingarferli og/eða smitgátaraðferðir, sem notaðar eru, þegar um sæfð lyf er að ræða,

— nákvæma framleiðsluforskrift.

Veita skal upplýsingar um nafn, heimilisfang og ábyrgð hvers framleiðanda, þ.m.t. verktaki, og um hvern fyrirhugaðan framleiðslustað eða aðstöðu sem tengist framleiðslu og prófunum.

b) Jafnframt skulu koma fram upplýsingar um prófanir vegna eftirlits með lyfinu, sem unnt er að framkvæma á millistigum í framleiðsluferlinu, í því skyni að tryggja samræmi í framleiðslunni.

Þessar prófanir eru nauðsynlegar til að kanna hvort lyfið er í samræmi við forskrift þess þegar umsækjandi leggur í undantekningartilvikum fram tillögu um greiningaraðferð til að prófa hið fullunna lyf sem felur ekki í sér magnákvörðun á öllum virkum efnum (eða öllum innihaldsefnum hjálparefnisins sem standast þurfa sömu kröfur og virku efnin).

Það sama gildir þegar gæðaeftirlit með fullunna lyfinu byggist á framleiðslueftirliti, einkum ef lyfið er fyrst og fremst skilgreint út frá framleiðsluaðferðinni.

c) Leggja skal fram lýsingu á fullgildingarrannsóknunum fyrir þýðingarmikla áfanga eða magngreiningar, sem eru notaðar í framleiðsluferlinu, ásamt niðurstöðum þeirra og gögnum sem tengjast þeim.

3.2.2.4. Eftirlit með hjálparefnum

a) Tilgreina skal öll efni, sem þarf til framleiðslu hjálparefnisins eða -efnanna, og fram skal koma hvar í ferlinu hvert efni er notað. Veita skal upplýsingar um gæði þessara efna og hvernig eftirliti með þeim er háttað. Veita skal upplýsingar sem sýna fram á að efnin uppfylli viðeigandi staðla með tilliti til áformaðrar notkunar.

Litunarefni skulu í öllum tilvikum fullnægja kröfum samkvæmt tilskipunum 78/25/EBE og/eða 94/36/EB. Litunarefni skulu auk þess uppfylla hreinleikaskilyrðin sem mælt er fyrir um í tilskipun 95/45/EB, með áorðnum breytingum.

b) Gera skal nákvæma grein fyrir forskriftunum og rökstuðningnum með þeim fyrir hvert hjálparefni. Lýsa skal fyrirhugaðri greiningaraðferð og hún fullgilt á viðeigandi hátt.

c) Sérstakur gaumur skal gefinn hjálparefnum sem eru að uppruna úr mönnum eða dýrum.

Að því er varðar sérstakar ráðstafanir til að koma í veg fyrir útbreiðslu heilahrörnunar í dýrum verður umsækjandinn einnig að sýna fram á, með tilliti til hjálparefna, að lyfið sé framleitt í samræmi við leiðbeiningarnar, sem miða að því að draga sem framast er kostur úr hættu á að smitefni heilahrörnunar í dýrum berist með lyfjum, og uppfærðum útgáfum þeirra sem framkvæmdastjórnin birtir í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Sýna má fram á að farið sé að kröfum í fyrrgreindum leiðbeiningum með því að leggja annaðhvort fram hæfisvottorð í tengslum við viðkomandi gæðalýsingu í evrópsku lyfjaskránni fyrir smitandi heilahrörnun í dýrum eða með því að leggja fram vísindaleg gögn sem staðfesta að samræmi sé fyrir hendi.

d) Ný hjálparefni:

Ef um er að ræða eitt eða fleiri hjálparefni, sem eru í fyrsta sinn notuð í lyfi eða íkomuleið þess eða þeirra er ný, skal veita nákvæmar upplýsingar um framleiðslu, eiginleika og eftirlit með efnunum og tilgreina millivísanir í gögn sem styðja öryggi þeirra, bæði klínísk og óklínísk, og skulu upplýsingarnar vera með sama sniði og lýst er að framan fyrir virka efnið.

Leggja skal fram skjal með ítarlegum, efnafræðilegum, lyfjagerðarfræðilegum og líffræðilegum upplýsingum. Upplýsingarnar skulu lagðar fram í sömu röð og í kaflanum um virk efni í einingu 3.

Upplýsingar um nýtt eða ný hjálparefni mega vera í sjálfstæðu skjali með sama sniði og lýst er hér að framan. Ef umsækjandinn er annar en sá sem framleiðir nýja hjálparefnið skal umsækjandinn fá fyrrgreinda, sjálfstæða skjalið í hendur svo að hann geti lagt það fyrir lögbæra yfirvaldið.

Viðbótarupplýsingar sem varða rannsóknir á eiturhrifum nýja hjálparefnisins skulu veittar í einingu 4 í gögnunum með umsókninni.

Upplýsingar um klíníska rannsóknir skulu veittar í einingu 5.

3.2.2.5. Eftirlit með fullunna lyfinu

Við eftirlit með fullunna lyfinu er litið svo á að hver framleiðslulota lyfs sé heild, sem tekur til allra eininga lyfjaforms sem gerðar eru úr sama upphaflega magni efnis og hafa gengið gegnum sömu röð framleiðsluaðgerða og/eða sæfingaraðgerða, eða, ef um samfellt framleiðsluferli er að ræða, allar einingar sem eru framleiddar á tilteknu tímabili.

Leyfilegt hámarksfrávik frá tilgreindu magni virks efnis í fullunnu lyfi skal ekki vera meira en ± 5% á framleiðslutíma nema góð og gild rök mæli með meira fráviki.

Leggja skal fram ítarlegar upplýsingar um gæðalýsingar (lokasamþykkt og geymsluþol) og rökstuðning fyrir vali þeirra og um greiningaraðferðir og fullgildingu þeirra.

3.2.2.6. Viðmiðunarstaðlar eða -efni

Tilgreina skal viðmiðunarefnablöndur og -staðla, sem eru notuð við prófanir á fullunna lyfinu, og lýsa þeim ítarlega ef þær upplýsingar hafa ekki þegar verið lagðar fram í liðnum um virka efnið.

3.2.2.7. Ílát undir fullunna lyfið og lokunarbúnaður þess

Leggja skal fram lýsingu á ílátinu og lokunarbúnaði þess, þ.m.t. á öllum efnum í innri umbúðum, og tilheyrandi gæðalýsingar. Í gæðalýsingunum skulu koma fram auðkenni og lýsing. Ef nauðsynlegt er skal gera grein fyrir aðferðum sem er ekki lýst í neinni lyfjaskrá (ásamt fullgildingu).

Nægilegt er að lýsa stuttlega þeim efnum í ytri umbúðum sem gegna ekki sérstöku hlutverki. Veita skal frekari upplýsingar um þau efni í ytri umbúðum sem gegna sérstöku hlutverki.

3.2.2.8. Stöðugleiki fullunna lyfsins

a) Gefa skal yfirlit yfir rannsóknir, sem fram hafa farið, aðferðarlýsingar, sem notaðar voru, og niðurstöður rannsóknanna.

b) Leggja skal fram ítarlegar niðurstöður rannsókna á stöðugleika með viðeigandi sniði, þ.m.t. upplýsingar um þær greiningaraðferðir sem voru notaðar til að afla gagna, og um fullgildingu þessara aðferða. Ef um bóluefni er að ræða skal veita upplýsingar um safnstöðugleika (cumulative stability) ef við á.

c) Leggja skal fram yfirlýsingu þess efnis að niðurstöður stöðugleikarannsókna liggi ekki fyrir fyrr en eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt og að frekari stöðugleikarannsóknir verði gerðar.

4. EINING 4: ÓKLÍNÍSKAR SKÝRSLUR

4.1. **Snið og framsetning**

Almennt skipulag einingar 4 skal vera eftirfarandi:

— Efnisyfirlit

— Rannsóknarskýrslur

  — *Líflyfjafræði*

    — Meginlyfhrif

    — Aukalyfhrif

    — Líflyfjafræði sem tengist öryggi

    — Lyfhrifafræðilegar víxlverkanir

  — *Lyfjahvarfafræði*

    — Greiningaraðferðir og fullgildingarskýrslur

    — Frásog

    — Dreifing

    — Efnaskipti

    — Útskilnaður

    — Lyfjahvarfafræðilegar víxlverkanir (óklínískar)

    — Aðrar lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir

— *Eiturefnafræði*

— Eiturhrif eftir einn skammt

— Eiturhrif eftir endurtekna skammta

— Erfðaeiturhrif

— Í glasi

— Í lífi (þ.m.t. frekara mat á eiturhrifaferlum)

— Krabbameinsvaldandi áhrif

— Langtímarannsóknir

— Skammtímarannsóknir eða miðlungi langar rannsóknir

— Aðrar rannsóknir

— Skaðleg áhrif á æxlun og þroskun

— Frjósemi og þroskun fósturvísis á fyrstu stigum

— Þroskun fósturvísis og fósturs

— Þroskun fyrir og eftir fæðingu

— Rannsóknir þar sem afkvæmi (ung dýr) eru látin gangast undir meðferð og/eða eru metin frekar

— Staðbundið þol

— *Aðrar rannsóknir á eiturhrifum*

— Ónæmingargeta

— Ónæmiseiturhrif

— Rannsóknir á verkunarmáta

— Hæði

— Umbrotsefni

— Óhreinindi

— Annað

— Tilvísanir í heimildir

4.2. **Efni: grundvallarreglur og -kröfur**

Sérstakur gaumur skal gefinn eftirfarandi atriðum:

1) Í líflyfjafræði- og eiturefnafræðilegum prófunum skulu koma fram:

a) hugsanleg eiturhrif lyfsins og öll hættuleg eða óæskileg eiturhrif sem kunna að koma fram við fyrirhugaða notkun lyfsins hjá mönnum. Þessi áhrif skal meta með hliðsjón af því hversu alvarlegt sjúkdómsástandið er,

b) líflyfjafræðilegir eiginleikar efnisins, bæði að því er varðar eigindleg og megindleg tengsl við fyrirhugaða notkun lyfsins hjá mönnum. Allar niðurstöður skulu vera áreiðanlegar og hafa almennt gildi. Beita skal stærðfræðilegum og tölfræðilegum aðferðum, eftir því sem við á, til að skipuleggja tilraunaaðferðir og meta niðurstöður.

Auk þess er nauðsynlegt að læknar fái upplýsingar um notagildi lyfsins til lækninga og eiturefnafræðilega eiginleika þess.

2) Þegar um er að ræða líffræðileg lyf, s.s. ónæmislyf og lyf úr mannsblóði eða blóðvökva, kann að vera nauðsynlegt að laga ákvæði þessarar einingar að einstökum lyfjum. Umsækjandi skal því færa rök fyrir valinu á prófunaráætluninni sem notuð er.

Þegar prófunaráætlun er samin skal taka tillit til eftirfarandi:

allar prófanir, þar sem gefa þarf lyfið oftar en einu sinni, skal hanna þannig að tekið sé tillit til hugsanlegrar mótefnamyndunar gegn lyfinu og þeirra truflana sem slíkt kynni að valda,

íhuga skal hvort rannsaka þurfi æxlunarstarfsemi, eiturhrif í fósturvísi/fóstri og við burðarmál og hugsanleg, stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif. Þegar grunur beinist að öðrum innihaldsefnum en virka efninu eða efnunum getur staðfesting á því að þessi efni hafi verið fjarlægð komið í stað rannsóknar.

3) Rannsaka skal hjálparefni, sem er notað í fyrsta sinn við lyfjagerð, með tilliti til eiturefna- og lyfjahvarfafræði.

4) Ef hætta er á verulegu niðurbroti við geymslu lyfsins verður að huga að eiturhrifum niðurbrotsefnanna.

4.2.1. *Líflyfjafræði*

Í líflyfjafræðilegu rannsókninni skal nálgast viðfangsefnið með tvennu móti:

— Í fyrsta lagi skal rannsaka, eftir því sem þörf er á, verkunina í tengslum við fyrirhugaða notkun til lækninga og lýsa henni. Ef unnt er skal nota viðurkenndar og fullgiltar greiningaraðferðir, bæði í lífi og í glasi. Lýsa skal nýjum aðferðum við tilraunir svo ítarlega að unnt sé að endurtaka tilraunirnar. Niðurstöðum skal lýsa á megindlegan hátt, t.d. með línuritum yfir vensl skammta og áhrifa, vensl tíma og áhrifa o.s.frv. Ef unnt er skal bera þær saman við upplýsingar sem tengjast efni eða efnum með svipaða verkun.

— Í öðru lagi skal umsækjandinn rannsaka hugsanleg, óæskileg lyfhrifafræðileg áhrif efnisins á lífeðlisfræðilega starfsemi. Rannsóknirnar skulu gerðar með skömmtum í þeirri stærð sem fyrirhuguð er í lækningaskyni og þar yfir. Lýsa skal tilraunaaðferðum svo ítarlega að hægt sé að endurtaka þær, nema þær séu staðalaðferðir, og skal rannsakandi sýna fram á gildi þeirra. Rannsaka skal öll tilvik þar sem grunur leikur á að endurtekin gjöf efnisins hafi í för með sér breytingu á svörun.

Að því er varðar lyfhrifafræðilega víxlverkun lyfsins skal ákveða prófun á samsetningum virkra efna á líflyfjafræðilegum forsendum eða vegna ábendinga um læknandi áhrif. Í fyrra tilvikinu skal rannsókn á lyfhrifum sýna fram á þær milliverkanir sem geta gefið efnasamsetningunni lækningagildi. Í seinna tilvikinu, þar sem vísindaleg rök eru færð fyrir kostum samsetningarinnar með meðferðartilraunum, skal rannsóknin leiða í ljós hvort kalla megi fram væntanleg áhrif samsetningarinnar í dýrum og kanna a.m.k. þýðingu allra hliðarverkana.

4.2.2. *Lyfjahvarfafræði*

Lyfjahvarfafræði fjallar um rannsóknir á afdrifum virkra efna og umbrotsefna þeirra í lífverum og tekur til rannsókna á frásogi, dreifingu, efnaskiptum (niðurbroti) og útskilnaði efnanna.

Hægt er að rannsaka þessi mismunandi ferli með eðlisfræðilegum, efnafræðilegum eða e.t.v. líffræðilegum aðferðum og athugunum á eiginlegum lyfhrifum efnisins.

Ávallt er nauðsynlegt að gefa upplýsingar um dreifingu og útskilnað efnis þegar slík gögn eru ómissandi til að ákvarða skammtastærð fyrir menn og þegar um er að ræða lyfjameðferðarefni (sýklalyf o.s.frv.) og efni sem eru notuð vegna annarra áhrifa en lyfhrifa (t.d. ýmis efni til sjúkdómsgreininga).

Einnig er unnt að gera rannsóknir í lífi sem hafa þann kost að bera má efni úr mönnum saman við efni úr dýrum (þ.e. bindingu prótína, efnaskipti og milliverkun milli lyfja).

Nauðsynlegt er að fram fari lyfjahvarfafræðileg rannsókn á öllum líflyfjafræðilega virkum efnum. Ekki er krafist rannsókna á lyfjahvörfum nýrra samsetninga þekktra efna, sem hafa þegar verið rannsökuð í samræmi við ákvæði þessarar tilskipunar, ef prófanir á eiturhrifum og meðferðartilraunir réttlæta að þeim sé sleppt.

Lyfjahvarfafræðilega áætlunin skal vera þannig útfærð að unnt sé að koma við samanburði og framreikningi milli dýra og manna.

4.2.3. *Eiturefnafræði*

a) Eiturhrif eftir einn skammt

Prófun á eiturhrifum eftir einn skammt er megindleg og eigindleg rannsókn á eiturverkunum sem kunna að koma í ljós þegar virka efnið eða efnin í lyfi hafa verið gefin einu sinni og í sömu hlutföllum og sama eðlisefnafræðilega ástandi og þessi efni koma fyrir í lyfinu sjálfu.

Prófun á eiturhrifum eftir einn skammt skal fara fram í samræmi við viðkomandi viðmiðunarreglur Lyfjamálastofnunarinnar.

b) Eiturhrif eftir endurtekna skammta

Prófunum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta er annars vegar ætlað að sýna allar lífeðlisfræðilegar og/eða líffærafræðilegar og meinafræðilegar breytingar, sem stafa af endurtekinni gjöf virks efnis eða samsetningu virkra efna, sem verið er að rannsaka, og hins vegar að ákvarða venslin milli þessara breytinga og skammtastærða.

Að öllu jöfnu er því æskilegt að tvenns konar prófanir fari fram: skammtímaprófun, sem varir tvær til fjórar vikur, og langtímaprófun. Lengd hinnar síðarnefndu fer eftir fyrirhugaðri notkun lyfsins til lækninga. Tilgangurinn með henni er að lýsa hugsanlegum aukaverkunum sem gefa skal gaum í klínískum rannsóknum. Lengdin er tilgreind í viðkomandi viðmiðunarreglum sem Lyfjamálastofnunin hefur birt.

c) Erfðaeiturhrif

Markmiðið með rannsóknum á hugsanlegum stökkbreytandi áhrifum og áhrifum, sem hugsanlega orsaka litningabrengl, er að leiða í ljós breytingar sem efni kann að valda á erfðaefni einstaklinga eða frumna. Stökkbreytandi efni geta haft í för með sér heilsufarslega hættu þar eð áhrifum stökkbreytivalds fylgir hætta á stökkbreytingu í kímlínu, sem getur leitt til erfðagalla, og hætta á stökkbreytingu í líkamsfrumum, þ.m.t. hætta á breytingum sem leiða til myndunar krabbameins. Skylt er að gera þessar rannsóknir á öllum nýjum efnum.

d) Krabbameinsvaldandi áhrif

Að jafnaði er krafist prófana til að leiða í ljós krabbameinsvaldandi áhrif:

1. Þessar rannsóknir skulu fara fram á öllum lyfjum sem gert er ráð fyrir að sjúklingar taki lengi, annaðhvort samfellt eða í mörgum lotum með hléum á milli.

2. Mælt er með því að þessar rannsóknir fari fram að því er varðar sum lyf sem talið er að geti verið krabbameinsvaldandi, t.d. með hliðsjón af öðrum lyfjum, sem eru í sama flokki eða eru svipaðrar byggingar, eða með hliðsjón af vísbendingum úr rannsóknum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta.

3. Ekki er nauðsynlegt að fram fari rannsóknir á efnum sem orsaka án nokkurs vafa erfðaeiturhrif þar eð gert er ráð fyrir því að þau séu krabbameinsvaldandi hjá mörgum tegundum lífvera og skapi því einnig hættu fyrir menn. Ef lyf af þessu tagi er ætlað til langvarandi notkunar fyrir menn getur langtímarannsókn verið nauðsynleg til að greina snemmkomin, æxlismyndandi áhrif.

e) Skaðleg áhrif á æxlun og þroskun

Rannsóknir á hugsanlegri truflun á karl- eða kvenlegri æxlunarstarfsemi skulu fara fram með viðeigandi prófunum, svo og á skaðlegum áhrifum á afkvæmi.

Þessar prófanir ná yfir rannsóknir á áhrifum á karl- eða kvenlega æxlunarstarfsemi fullorðinna, rannsóknir á eiturhrifum og vansköpunarvaldandi áhrifum á öllum stigum þroskunar frá getnaði til kynþroska, svo og á duldum áhrifum eftir að lyfið, sem er til rannsóknar, hefur verið gefið á meðgöngu.

Ef þessum prófunum er sleppt skal færa fullnægjandi rök fyrir því.

Hugsanlegt er, eftir því hver fyrirhuguð notkun lyfsins er, að ástæða sé til þess að rannsaka frekar áhrif á þroskun ef lyfið er gefið afkvæmum.

Rannsóknir á eiturhrifum á fósturvísi eða fóstur skulu að jafnaði gerðar á tveimur tegundum spendýra og má önnur ekki vera nagdýr. Rannsóknir við og eftir burðarmál skal gera á minnst einni tegund. Ef vitað er að efnaskipti lyfs í tiltekinni tegund eru svipuð og í mönnum er æskilegt að gera einnig tilraun á þeirri tegund. Einnig er æskilegt að ein tegundin sé sú sama og í rannsóknum á eiturhrifum eftir endurtekna skammta.

Þegar tilhögun rannsóknanna er ákvörðuð skal taka mið af þeirri vísindaþekkingu sem liggur fyrir þegar umsóknin er lögð inn.

f) Staðbundið þol

Tilgangurinn með rannsóknum á staðbundnu þoli er að ganga úr skugga um að tilteknir hlutar líkamans þoli lyf (bæði virk efni og hjálparefni) sem þeir kunna að komast í snertingu við þegar lyfið er gefið við klíniska notkun. Prófuninni skal hagað þannig að hægt sé að greina milli hvers kyns áhrifa, sem rekja má til sjálfrar lyfjagjafarinnar, og eðlisefnafræðilegrar verkunar lyfsins annars vegar og eitur- eða lyfhrifa hins vegar.

Prófanir á staðbundnu þoli skulu fara fram með efnablöndum, sem nota á fyrir menn, og burðarefni og/eða hjálparefni skulu notuð fyrir samanburðarhóp eða -hópa. Nota skal jákvæð samanburðarefni/viðmiðunarefni ef nauðsyn krefur.

Tilhögun prófana á staðbundnu þoli (val tegunda, lengd, íkomuleið og tíðni lyfjagjafar, skammtastærð) skal ráðast af þeim þætti sem á að rannsaka og þeirri íkomuleið sem mælt er með í klínískri notkun. Ef við á skal rannsaka hvort staðbundnar vefjaskemmdir ganga til baka.

Í stað rannsókna á dýrum geta komið fullgiltar prófanir í glasi, að því tilskildu að niðurstöður prófananna séu sambærilegar að gæðum og notagildi með tilliti til mats á öryggi.

Ef um er að ræða íðefni sem eru notuð beint á húð eða slímhúð (á húð eða slímhúð endaþarms eða legganga) skal meta næmandi eiginleika í a.m.k. einni af þeim prófunum sem liggja fyrir (naggrísaprófun eða eitlagreiningu (local lymph node assay)).

5. EINING 5: SKÝRSLUR UM KLÍNÍSKAR RANNSÓKNIR

5.1. **Snið og framsetning**

Almennt skipulag einingar 5 skal vera eftirfarandi:

— Efnisyfirlit skýrslna um klíniskar rannsóknir

— Tafla með skrá yfir allar klíniskar rannsóknir

— Skýrslur um klíniskar rannsóknir

  — *Skýrslur um líflyfjunarfræðilegar rannsóknir*

    — Skýrslur um rannsóknir á aðgengi

    — Skýrslur um samanburðarrannsóknir á aðgengi og jafngildi

    — Skýrslur um fylgni milli rannsókna í glasi og í lífi

    — Skýrslur um lífgreiningar- og efnagreiningaraðferðir

— *Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir þar sem lífefni úr mönnum eru notuð*

— Skýrslur um rannsóknir á bindingu prótína í blóðvökva

— Skýrslur um rannsóknir á efnaskiptum lifrar og milliverkunum

— Skýrslur um rannsóknir þar sem önnur lífefni úr mönnum eru notuð

— *Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á mönnum*

— Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á heilbrigðum þátttakendum og upphafsþoli þeirra

— Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á sjúklingum og upphafsþoli þeirra

— Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á innri þáttum

— Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á ytri þáttum

— Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á þýði manna

— *Skýrslur um lyfhrifafræðilegar rannsóknir á mönnum*

— Skýrslur um lyfhrifafræði- og lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir/lyfhrifafræðilegar rannsóknir á heilbrigðum þátttakendum

— Skýrslur um lyfhrifafræðilegar og lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir/lyfhrifafræðilegar rannsóknir á sjúklingum

— *Skýrslur um rannsóknir á verkun og öryggi*

— Skýrslur um klínískar, samanburðarrannsóknir sem varða tilgreindu ábendinguna

— Skýrslur um opnar, klínískar rannsóknir

— Skýrslur um greiningu gagna úr tveimur eða fleiri rannsóknum, þ.m.t. hvers kyns formleg, samþætt greining, safngreining og tengigreining (integrated analysis, metaanalysis and bridging analysis)

— Skýrslur um aðrar rannsóknir

— *Skýrslur um reynslu af lyfi eftir markaðssetningu*

— Tilvísanir í heimildir

5.2. **Efni: grundvallarreglur og -kröfur**

Sérstakur gaumur skal gefinn eftirfarandi atriðum:

a) Klínískar upplýsingar, sem krafist er skv. i-lið 3. mgr. 8. gr. og 1. mgr. 10. gr., skulu vera svo greinargóðar að unnt sé að draga af þeim rökréttar og vísindalega marktækar ályktanir um hvort viðkomandi lyf fullnægi viðmiðunum fyrir veitingu markaðsleyfis. Því er það grunnkrafa að greint sé frá niðurstöðum úr öllum klínískum prófunum, hagstæðum jafnt sem óhagstæðum.

b) Klínískar prófanir skulu ekki gerðar nema áður hafi farið fram fullnægjandi líflyfja- og eiturefnafræðilegar prófanir á dýrum í samræmi við kröfurnar í einingu 4 í þessum viðauka. Rannsakandanum er skylt að kynna sér niðurstöður líflyfja- og eiturefnafræðilegra rannsókna og því verður umsækjandi a.m.k. að láta honum í té uppflettirit rannsakanda með öllum nauðsynlegum upplýsingum sem liggja fyrir áður en klínísku prófanirnar hefjast, þ.m.t. efnafræðileg, líflyfjafræðileg og líffræðileg gögn, gögn um eiturhrif, lyfhrif og lyfjahvörf í dýrum og niðurstöður úr fyrri klínískum prófunum ásamt fullnægjandi gögnum til að rökstyðja tegund, umfang og lengd fyrirhugaðra prófana. Allar líflyfja- og eiturefnafræðilegar rannsóknarskýrslur skulu lagðar fram að fenginni beiðni þar að lútandi. Þegar um er að ræða efni, sem er upprunnið í mönnum eða dýrum, skal leita allra leiða til að koma í veg fyrir yfirfærslu sýkla áður en prófunin hefst.

c) Markaðsleyfishafar verða að sjá til þess að eigendur gagnanna varðveiti öll mikilvæg skjöl, sem tengjast klínískum rannsóknum (þ.m.t. ferilskýrslur), nema sjúkraskrár þátttakenda í rannsóknunum:

— í a.m.k. 15 ár eftir að rannsóknunum lýkur eða þeim er hætt, eða

— í a.m.k. tvö ár eftir veitingu síðasta markaðsleyfisins í Evrópubandalaginu, enda séu engar umsóknir um markaðsleyfi í undirbúningi eða til afgreiðslu í Evrópubandalaginu,

— eða í a.m.k. tvö ár eftir að klínískri þróun rannsóknarlyfsins hefur formlega verið hætt.

Sjúkraskrár þátttakenda skulu geymdar í samræmi við gildandi löggjöf og í samræmi við þann hámarkstíma sem leyfilegur er á sjúkrahúsinu, stofnuninni eða læknastofunni.

Heimilt er hins vegar að geyma skjölin lengur ef þess er krafist í ákvæðum gildandi reglna eða það er gert í samkomulagi við bakhjarlinn.

Á bakhjarlinum hvílir sú skylda að láta sjúkrahúsið, stofnunina eða læknastofuna vita af því þegar ekki er lengur þörf á að geyma þessi skjöl.

Bakhjarlinn eða aðrir eigendur gagnanna skulu geyma öll önnur skjöl, er varða prófunina, meðan lyfið er leyft. Þetta varðar skjöl þar sem eftirfarandi kemur fram: aðferðarlýsing ásamt rökstuðningi fyrir prófuninni, markmiði og tölfræðihögun og aðferðafræði fyrir prófunina ásamt skilyrðum við framkvæmd hennar og stjórnun og upplýsingar um rannsóknarlyfið, viðmiðunarlyfið og/eða lyfleysuna sem er notuð, staðlaðar verklagsreglur, allar skriflegar umsagnir um aðferðarlýsingarnar og aðferðirnar, uppflettirit rannsakandans, ferilsskýrslur um hvern þátttakanda prófunarinnar, lokaskýrsla og úttektarvottorð, liggi það eða þau fyrir. Bakhjarlinn eða síðari eigandi skulu geyma lokaskýrsluna í fimm ár eftir að leyfi fyrir lyfinu fellur úr gildi.

Auk þeirra prófana, sem gerðar eru innan Evrópubandalagsins, skal markaðsleyfishafinn sjá til þess að skjalahaldið sé í samræmi við ákvæði tilskipunar 2001/20/EB og nákvæmar viðmiðunarreglur um framkvæmdina.

Öll eigendaskipti gagna skulu skjalfest.

Öll gögn og skjöl skulu tiltæk viðkomandi yfirvöldum að beiðni þeirra.

d) Upplýsingar um hverja klíníska prófun verða að vera svo nákvæmar að unnt sé að fella hlutlæga dóma. Undir þessar upplýsingar fellur:

— aðferðarlýsingin, þ.m.t. rökstuðningur fyrir prófuninni, markmið og tölfræðihögun og aðferðafræði við prófunina ásamt skilyrðum við framkvæmd hennar og stjórnun og upplýsingar um rannsóknarlyfið sem var notað,

— úttektarvottorð ef það eða þau liggja fyrir,

— skráin yfir rannsakendur en allir rannsakendur skulu tilgreina nafn, heimilisfang, störf, menntun og hæfi og læknaskyldu, nefna hvar prófunin fór fram og halda saman upplýsingum um hvern einstakan sjúkling, þ.m.t. ferilsskýrsla fyrir hvern þátttakanda í prófuninni,

— lokaskýrsla með undirskrift rannsakanda og, þegar um er að ræða fjölsetraprófanir, undirskriftum allra rannsakenda eða (yfir)rannsakandans sem sér um að samræma prófanirnar.

e) Framangreindum upplýsingum um klíníska prófanir skal komið til lögbærra yfirvalda. Þó er umsækjanda heimilt, í samráði við lögbæru yfirvöldin, að sleppa hluta þessara upplýsinga. Ef beiðni berst um það skulu öll skjölin afhent strax.

Í ályktun sinni um niðurstöður rannsóknanna skal rannsakandi setja fram skoðun sína á því hvort lyfið sé öruggt við venjuleg notkunarskilyrði, hvert þol þess sé og verkun og fjalla um aðrar gagnlegar upplýsingar er varða ábendingar og frábendingar, skammtastærðir og meðallengd meðferðar auk sérstakra varúðarráðstafana, sem gera þarf við meðferð, og klínísk einkenni ofskömmtunar. Þegar yfirrannsakandi skýrir frá niðurstöðum úr fjölsetraprófunum í ályktun sinni skal hann setja fram álit fyrir hönd allra setranna á öryggi og verkun rannsóknarlyfsins.

f) Greint skal frá klínískum athugunum í samantekt um hverja prófun þar sem fram kemur:

1) fjöldi og kyn þátttakenda í meðferð,

2) val og aldursdreifing í meðferðarhópum sjúklinga og í samanburðarhópum,

3) fjöldi sjúklinga sem hafa verið látnir hætta í prófunum áður en þeim lauk og ástæður fyrir því,

4) þegar um er að ræða samanburðarprófanir við framangreind skilyrði, hvort samanburðarhópurinn:

— fékk enga meðferð,

— fékk lyfleysu,

— fékk annað lyf með þekktum áhrifum,

— fékk aðra meðferð en lyfjameðferð,

5) tíðni aukaverkana sem komu í ljós,

6) upplýsingar um sjúklinga sem kunna að vera í áhættuhópum, t.d. aldraðir, börn, konur á meðgöngu eða með blæðingar, eða sem taka þarf sérstakt tillit til vegna líkams- eða sjúkdómsástands,

7) færibreytur eða viðmiðanir fyrir mat á verkun og niðurstöður þar sem færibreyturnar eru notaðar,

8) tölfræðilegt mat á niðurstöðum þegar skipulag prófana og breytur útheimta slíkt.

g) Að auki skal rannsakandi ávallt greina frá öllu sem hann verður var við varðandi:

1) hvers konar merki um ávana, fíkn eða erfiðleika við að venja sjúklinga af lyfinu,

2) hvers konar vísbendingar um milliverkanir við önnur lyf sem gefin eru samtímis,

3) viðmiðanir sem eru notaðar til þess að útiloka tiltekna sjúklinga frá prófununum,

4) dauðsföll sem verða meðan prófanir standa yfir eða á eftirfylgnitímabili.

h) Krafist er sömu upplýsinga um nýja samsetningu lyfja eins og um nýtt lyf væri að ræða og þær verða að færa sönnur á öryggi og verkun samsetningarinnar.

i) Ef gögnum er sleppt að einhverju eða öllu leyti skal greina frá ástæðum fyrir því. Fáist óvæntar niðurstöður meðan á prófununum stendur verður að gera frekari eiturefna- og líflyfjafræðilegar, forklínískar prófanir og fara gaumgæfilega yfir niðurstöðurnar.

j) Ef lyf er ætlað til langtímameðferðar skal tilgreina allar breytingar á líflyfjafræðilegri virkni við endurtekna gjöf og hvernig skammtastærð við langtímanotkun hefur verið ákveðin.

5.2.1. *Skýrslur um líflyfjunarfræðilegar rannsóknir*

Leggja skal fram skýrslur um rannsóknir á aðgengi, skýrslur um samanburðarrannsóknir á aðgengi, skýrslur um rannsóknir á jafngildi, skýrslur um fylgnirannsóknir í glasi og í lífi og um lífgreiningar- og efnagreiningaraðferðir.

Að auki skal meta aðgengi þegar sýna þarf fram á jafngildi lyfjanna sem um getur í a-lið 1. mgr. 10. gr.

5.2.2. *Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir þar sem lífefni úr mönnum eru notuð*

Í þessum viðauka merkja lífefni úr mönnum hvers kyns prótín, frumur, vefi eða skyld efni sem eru upprunnin í mönnum og eru notuð í glasi eða utan lífs til þess að meta lyfjahvarfafræðilega eiginleika efna í lyfjum.

Í þessu skyni skal leggja fram skýrslur um rannsóknir á bindingu prótína í blóðvökva, rannsóknir á efnaskiptum í lifur og á víxlverkun virkra efna og rannsóknir þar sem annars konar lífefni úr mönnum eru notuð.

5.2.3. *Skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á mönnum*

a) Lýsa skal eftirfarandi, lyfjahvarfafræðilegum eiginleikum:

— frásogi (hraði og umfang),

— dreifingu,

— efnaskiptum,

— útskilnaði.

Lýsa skal atriðum, sem hafa klíníska þýðingu, þ.m.t. hvaða vísbendingu upplýsingar um lyfjahvörf gefa um skömmtun, einkum fyrir sjúklinga í áhættuhópi, og þann mun sem er á mönnum og þeim dýrategundum sem voru notaðar í forklínísku rannsóknunum.

Auk staðlaðra, lyfjahvarfafræðilegra rannsókna, þar sem mörg sýni eru rannsökuð, má einnig beita þýðistengdum, lyfjahvarfafræðilegum greiningum með fáum sýnum í klínískum rannsóknum til að leita svara við spurningum um það hvernig innri og ytri þættir hafa áhrif á þann breytileika sem er á tengslum milli skammts og lyfjahvarfafræðilegrar verkunar. Leggja skal fram skýrslur um rannsóknir á lyfjahvarfafræðilegu þoli og rannsóknir á upphafsþoli hjá heilbrigðum þátttakendum og hjá sjúklingum, skýrslur um lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir til að meta áhrif innri og ytri þátta og skýrslur um þýðistengdar, lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir.

b) Ef lyfið er venjulega gefið samtímis öðrum lyfjum skal greina frá prófunum þar sem þau eru gefin samtímis til að kanna hugsanlegar breytingar á líflyfjafræðilegri virkni.

Rannsaka skal lyfjahvarfafræðilegar víxlverkanir milli virka efnisins og annarra lyfja eða efna.

5.2.4. *Skýrslur um lyfhrifafræðilegar rannsóknir á mönnum*

a) Sýna skal fram á tengsl lyfhrifa við verkun, þ.m.t. með upplýsingum um:

— tengsl milli skammts og verkunar og hve lengi verkunar gætir,

— rökstuðning fyrir skammtastærð og skilyrði við lyfjagjöf,

— verkunarmáta ef unnt er.

Lýsa skal lyfhrifum sem ekki tengjast verkun.

Þótt sýnt sé fram á lyfhrif hjá mönnum eru þau þó ein og sér ekki fullnægjandi rökstuðningur fyrir þeirri ályktun að um hugsanleg, læknandi áhrif sé að ræða.

b) Ef lyfið er venjulega gefið samtímis öðrum lyfjum skal greina frá prófunum þar sem þau eru gefin samtímis til að kanna hugsanlegar breytingar á líflyfjafræðilegri virkni.

Rannsaka skal lyfhrifafræðilegar víxlverkanir milli virka efnisins og annarra lyfja eða efna.

5.2.5. *Skýrslur um rannsóknir á verkun og öryggi*

5.2.5.1. Skýrslur um klínískar, samanburðarrannsóknir sem varða tilgreindu ábendinguna

Yfirleitt skulu klínískar prófanir vera klínískar samanburðarprófanir og með slembiröðun ef unnt er og, ef við á, skal vera samanburður við lyfleysu og viðurkennt lyf sem er með staðfest lækningagildi. Ef notuð er önnur tilhögun verður að rökstyðja hana. Meðferð samanburðarhópanna í prófununum er sérstök í hverju tilviki og er einnig háð siðfræðilegum sjónarmiðum og því um hvaða svið lækninga er að ræða. Í sumum tilvikum á til dæmis betur við að bera verkun nýs lyfs saman við verkun lyfs sem þegar er í notkun og hefur sannað lækningagildi sitt fremur en við áhrif lyfleysu.

1) Gera skal ráðstafanir til að komast hjá bjögun eftir því sem kostur er, m.a. með því að beita slembiröðun og blindun, einkum við prófanir þar sem ekki er hægt að mæla áhrif lyfsins á hlutlægan hátt.

2) Í aðferðarlýsingu prófunarinnar verður að koma fram nákvæm lýsing á tölfræðiaðferðum sem nota á, fjöldi sjúklinga og ástæður fyrir þátttöku sjúklinganna (að meðtöldum útreikningum á tölfræðilegu gildi prófunarinnar), hvaða krafa skuli gerð um marktækni og lýsing á tölfræðieiningunni. Skjalfesta skal ráðstafanir sem eru gerðar gegn bjögun, einkum aðferðir við slembiröðun. Stórt úrtak þátttakenda í prófun getur ekki alfarið komið í staðinn fyrir vel útfærðar samanburðarprófanir.

Öryggisgögnin skulu yfirfarin og tillit tekið til viðmiðunarreglna sem framkvæmdastjórnin hefur gefið út og sérstök áhersla skal lögð á atvik, sem orsaka breytingu á skammti eða þörf á að gefa lyf samtímis, á alvarleg meintilvik, atvik sem leiða til brotthvarfs þátttakenda úr prófun og á dauðsföll. Tilgreina skal alla sjúklinga eða hópa sjúklinga, sem eru í meiri áhættu en aðrir, og gefa skal sérstakan gaum þeim sjúklingum sem eru hugsanlega sérlega viðkvæmir og kunna að vera fáir í prófuninni, t.d. börnum, þunguðum konum, veikburða, öldruðu fólki, og fólki sem stríðir við sérstaka kvilla sem tengjast efnaskiptum eða útskilnaði o.þ.h. Lýsa skal áhrifum öryggismats á hugsanlega notkun lyfsins.

5.2.5.2. Skýrslur um rannsóknir, sem eru ekki samanburðarrannsóknir, og skýrslur sem varða greiningu á gögnum úr fleiri en einni rannsókn og aðrar skýrslur um klínískar rannsóknir

Þessar skýrslur skulu lagðar fram.

5.2.6. *Skýrslur um reynslu af lyfi eftir markaðssetningu*

Hafi lyfið þegar verið leyft í þriðju löndum skal leggja fram upplýsingar um aukaverkanir viðkomandi lyfs og lyfja, sem innihalda sama virka efnið eða efnin, með hliðsjón af tölulegum upplýsingum um notkun í þessum löndum ef unnt er.

5.2.7. *Ferilskrár og upplýsingar um einstaka sjúklinga*

Þegar tilfellisskrár og upplýsingar um einstaka sjúklinga eru lagðar fram í samræmi við viðkomandi viðmiðunarreglur, sem Lyfjamálastofnunin hefur birt, skulu þær lagðar fram í sömu röð og skýrslurnar um klínísku rannsóknirnar og með efnislykli fyrir hverja rannsókn.

II. HLUTI

SÉRSTÖK UMSÓKNARGÖGN OG SÉRKRÖFUR UM MARKAÐSLEYFI

Sum lyf eru gædd sérstökum eiginleikum þess eðlis að nauðsynlegt er að aðlaga allar kröfur varðandi umsóknargögn fyrir markaðsleyfi sem mælt er fyrir um í I. hluta þessa viðauka. Í þessum sérstöku tilvikum skal leggja fram umsóknargögn með viðeigandi og aðlagaðri framsetningu.

1. ALMENNT VIÐURKENNT NOTAGILDI TIL LÆKNINGA

Eftirfarandi sérreglur gilda um lyf með virku efni eða efnum sem hafa „almennt viðurkennt notagildi til lækninga“, eins og um getur ii-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr., og viðurkennda verkun og viðunandi öryggi.

Umsækjandinn skal leggja fram einingar 1, 2 og 3 eins og fram kemur í I. hluta þessa viðauka.

Í einingum 4 og 5 skal leggja fram ítarlegar tilvísanir í fræðirit að því er varðar óklíníska og klíníska eiginleika.

Eftirfarandi sérreglur gilda þegar sýna skal fram á að um almennt viðurkennt notagildi til lækninga sé að ræða:

a) Þættir, sem taka þarf tillit til þegar staðfesta þarf almennt viðurkennt notagildi innihaldsefnis í lyfi til lækninga, eru:

— sá tími sem efnið hefur verið notað,

— megindlegir þættir sem varða notkun efnisins,

— vísindalegur áhugi á notkun efnisins (sem endurspeglast í birtum fræðiritum) og

— samkvæmni í vísindalegu mati.

Þess vegna getur verið að mislangan tíma þurfi til þess að staðfesta almennt viðurkennt notagildi hinna ýmsu efna. Í öllum tilvikum skal sá tími, sem þarf til þess að staðfesta almennt viðurkennt notagildi innihaldsefnis lyfs, ekki vera skemmri en tíu ár frá því að efnið var fyrst notað sem lyf á kerfisbundinn og skjalfestan hátt í Bandalaginu.

b) Þau gögn, sem umsækjandi leggur fram, skulu ná til allra þátta er varða mat á öryggi og/eða verkun og skulu taka til eða skírskota til úttektar á ritum, sem varða málið, með hliðsjón af rannsóknum bæði fyrir og eftir markaðssetningu, og birtum fræðiritum sem varða þá reynslu sem fengist hefur með faraldsfræðirannsóknum, einkum rannsóknum á sviði samanburðarfaraldsfræði. Leggja verður fram öll skjalfest gögn, hvort sem þau eru jákvæð eða neikvæð. Með tilliti til ákvæðanna um „almennt viðurkennt notagildi til lækninga“ er sérstaklega brýnt að skýra að „bókfræðilegar tilvísanir“ í annars konar gögn (rannsóknir að lokinni markaðssetningu, faraldsfræðirannsóknir o.s.frv.), en ekki aðeins prófanir og rannsóknir, geti talist fullgild sönnun um öryggi og verkun lyfs ef umsækjandi skýrir og rökstyður notkun þessara upplýsinga á fullnægjandi hátt.

c) Sérstaklega skal hugað að því hvort einhverjar upplýsingar skortir og færa verður rök fyrir því að tekist hafi að sýna fram á viðunandi öryggi og/eða verkun þótt sumar rannsóknir vanti.

d) Í óklínísku og/eða klínísku yfirlitunum verður að koma fram skýring á mikilvægi allra gagna sem hafa verið lögð fram og varða lyf sem er annað en það sem ætlunin er að markaðssetja. Kveða skal upp úrskurð um það hvort rannsakaða lyfið geti talist líkt því lyfi sem sótt er um markaðsleyfi fyrir þrátt fyrir þann mun sem er á þeim.

e) Reynsla eftir markaðssetningu annarra lyfja, sem innihalda sömu innihaldsefni, er sérstaklega þýðingarmikil og umsækjendur skulu leggja sérstaka áherslu á þann þátt.

2. LYF SEM ERU Í MEGINATRIÐUM EINS OG LYF SEM HAFA ÞEGAR VERIÐ LEYFÐ

a) Umsóknum, sem byggjast á i-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr. (lyf sem eru í meginatriðum eins og lyf sem hafa þegar verið leyfð), skulu fylgja þau gögn sem lýst er í einingum 1, 2 og 3 í I. hluta þessa viðauka, svo fremi umsækjandinn hafi fengið samþykki handhafa upphaflega markaðsleyfisins til að millivísa til inntaks eininga hans númer 4 og 5.

b) Umsóknum, sem byggjast á iii-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr. (lyf, sem eru í meginatriðum eins og lyf sem hafa þegar verið leyfð, þ.e. samheitalyf), skulu fylgja þau gögn sem lýst er í einingum 1, 2 og 3 í I. hluta þessa viðauka, svo og gögn, sem sýna að aðgengi og jafngildi þess jafnist á við sömu eiginleika upphaflega lyfsins, svo fremi það síðarnefnda sé ekki líffræðilegt lyf (sjá 4. lið í II. hluta: Líffræðileg lyf sem svipar til lyfja sem hafa þegar verið leyfð).

Þegar um þessi lyf er að ræða skal einkum leggja áherslu á eftirfarandi þætti í óklínísku og klínísku yfirlitunum/samantektunum:

— rökin fyrir því að lyfið sé í meginatriðum eins og lyf sem hefur þegar verið leyft,

— samantekt yfir óhreinindi í framleiðslulotum virka efnisins eða efnanna, svo og í fullunna lyfinu (og, ef við á, yfir niðurbrot lyfja við geymslu), sem tilgreint er að verði í lyfinu sem á að markaðssetja, ásamt mati á þessum óhreinindum,

— mat á niðurstöðum rannsókna á jafngildi eða rökstuðningur fyrir því að ekki voru gerðar rannsóknir í samræmi við viðmiðunarreglurnar sem varða rannsóknir á aðgengi og jafngildi,

— uppfærð skrá yfir birt rit sem varða efnið og umsóknina. Greinar í jafningjarýndum tímaritum geta talist tækar í þessu skyni,

— fjalla skal um allar fullyrðingar í samantektinni á eiginleikum lyfs, sem eru ekki þekktar, eða verða ekki leiddar, af eiginleikum lyfsins og/eða lyfjaflokki þess, í óklínísku eða klínísku yfirlitunum eða samantektunum og styðja þær rökum með tilvísun í birt rit og/eða frekari rannsóknir,

— ef við á skal umsækjandinn leggja fram frekari gögn til þess að sýna fram á, þegar hann staðhæfir að lyfið sé í meginatriðum eins og lyf sem hefur þegar verið leyft, að eiginleikar hinna ýmsu salta, estra eða afleiðna virkra efna, sem hafa verið leyfð, séu jafngildir að því er varðar öryggi og verkun.

3. FREKARI GÖGN SEM KRAFIST ER VIÐ SÉRSTAKAR AÐSTÆÐUR

Ef virkt efni lyfs, sem er í meginatriðum eins og lyf sem hefur þegar verið viðurkennt, inniheldur sama læknandi hlutann og upphaflega lyfið, sem hefur verið leyft, en í tengslum við annað salt, annan estra eða annan flóka eða afleiðu skal sýna fram á að ekki verði nein breyting á lyfjahvörfum, lyfhrifum og/eða eiturhrifum hlutans sem gæti breytt heildarmyndinni að því er varðar öryggi og verkun. Ef þetta á ekki við skal líta á efnasambandið sem nýtt, virkt efni.

Ef lyfið er ætlað til annars konar læknismeðferðar, það er á öðru lyfjaformi, það verður gefið á annan hátt eða í öðrum skammtastærðum eða annars konar lyfjunarfræði er notuð skal leggja fram niðurstöður viðeigandi eiturefnafræði- og líflyfjafræðilegra prófana og/eða klínískra prófana.

4. LÍFFRÆÐILEG LYF SEM SVIPAR TIL LYFJA SEM HAFA ÞEGAR VERIÐ LEYFÐ

Ákvæði iii-liðar a-liðar 1. mgr. 10. gr. eru hugsanlega ófullnægjandi þegar um er að ræða líffræðileg lyf. Nægi upplýsingarnar, sem krafist er þegar um er að ræða lyf, sem eru í meginatriðum eins og lyf sem hafa þegar verið leyfð (samheitalyf), ekki til þess að staðfesta að líffræðilegu lyfjunum tveimur svipi hvoru til annars skal leggja fram viðbótargögn, einkum í tengslum við eiturefnafræðilega og klíníska þætti.

Ef óháður umsækjandi leggur fram umsókn um markaðsleyfi fyrir líffræðilegt lyf, eins og skilgreint er í lið 3.2 í I. hluta þessa viðauka, sem skírskotar til upphaflegs lyfs, sem markaðsleyfi hefur verið veitt fyrir í Bandalaginu, og gagnaverndartímabilið er útrunnið, gildir eftirfarandi:

— Þær upplýsingar, sem leggja skal fram, einskorðast ekki við einingar 1, 2 og 3 (lyfjagerðarfræðilegar, efnafræðilegar og líffræðilegar upplýsingar) heldur skulu þær jafnframt taka til gagna um jafngildi og aðgengi. Tegund og umfang viðbótargagnanna (þ.e. eiturefnafræðilegra og annarra óklínískra og viðeigandi klínískra upplýsinga) skal ráðast af hverju tilviki fyrir sig í samræmi við viðkomandi, vísindalegar viðmiðunarreglur.

— Sökum þess hve fjölbreytt líffræðilegu lyfin eru sker lögbæra yfirvaldið úr um það, að teknu tilliti til sérstakra eiginleika hvers lyfs, hvort krefjast skuli tiltekinna rannsókna sem lýst er í einingum 4 og 5.

Það kemur fram í viðmiðunarreglum, sem Lyfjamálastofnunin gaf út, hvaða almennum meginreglum skuli fylgja og tillit er tekið til eiginleika viðkomandi, líffræðilegs lyfs. Ef upprunalega lyfið, sem hefur verið leyft, tengist fleiri en einni ábendingu skal rökstyðja verkun og öryggi lyfsins, sem fullyrt er að svipi til þess, eða, ef nauðsyn krefur, sýna sérstaklega fram á öryggi þess og verkun fyrir hverja ábendingu sem fullyrt er um.

5. LYF Í FASTRI SAMSETNINGU

Umsóknir, sem byggjast á b-lið 1. mgr. 10. gr., skulu tengjast nýjum lyfjum sem eru framleidd með a.m.k. tveimur virkum efnum sem hafa ekki áður hlotið leyfi sem lyf í fastri samsetningu.

Með þessum umsóknum skal leggja fram öll umsóknargögn (einingar 1 til 5) fyrir lyf í fastri samsetningu. Ef við á skal leggja fram upplýsingar um framleiðslustaði og um öryggismat varðandi aðskotaefni.

6. UMSÓKNARSKJÖL Í SÉRSTÖKUM TILVIKUM

Geti umsækjandi, eins og kveðið er á um í 22. gr., sýnt fram á að honum sé ókleift að leggja fram tæmandi upplýsingar um verkun og öryggi við venjuleg notkunarskilyrði vegna þess að:

— ábendingarnar, sem viðkomandi lyf er ætlað fyrir, eru svo sjaldgæfar að ekki er með nokkurri sanngirni hægt að krefja umsækjanda um tæmandi upplýsingar, eða

— ekki er hægt að útvega tæmandi upplýsingar á grundvelli núverandi vísindaþekkingar, eða

— það brýtur í bága við almennar siðareglur lækna að afla þessara upplýsinga,

má veita markaðsleyfi með fyrirvara um tilteknar og sérstakar skuldbindingar.

Skuldbindingarnar geta m.a. verið eftirfarandi:

— umsækjandi skal ljúka sérstakri rannsóknaráætlun innan tímamarka sem lögbær yfirvöld hafa tilgreint og niðurstöður úr þessum rannsóknum skulu verða grundvöllur fyrir endurmat á því hvort vegi þyngra ávinningur eða áhætta sem fylgir lyfinu,

— viðkomandi lyf skal einungis afhent gegn lyfseðli læknis og í tilteknum tilvikum aðeins gefið undir ströngu eftirliti læknis, hugsanlega á sjúkrahúsi, og geislavirk lyf má einungis sá gefa sem hefur sérstakt leyfi til þess,

— fylgiseðill og allar upplýsingar um lyfið skulu draga athygli læknisins að þeirri staðreynd að upplýsingarnar, sem til eru um viðkomandi lyf, séu enn ófullnægjandi á vissum sviðum.

7. BLANDAÐAR UMSÓKNIR UM MARKAÐSLEYFI

Með blönduðum umsóknum um markaðsleyfi er átt við umsóknargögn fyrir markaðsleyfi þar sem einingar 4 og/eða 5 eru sambland af skýrslum um takmarkaðar, óklínískar og/eða klínískar rannsóknir, sem umsækjandinn hefur gert, og af bókfræðilegum tilvísunum. Allar aðrar einingar eru í samræmi við það sem kemur fram í I. hluta þessa viðauka. Lögbæra yfirvaldið skal í hverju tilviki skera úr um það hvort unnt er að samþykkja það snið sem umsækjandinn leggur til.

III. HLUTI

SÉRSTÖK LYF

Í þessum hluta er mælt fyrir um sérkröfur sem tengjast eðli tiltekinna lyfja.

1. LÍFFRÆÐILEG LYF

1.1. **Lyf unnin úr blóðvökva**

Þegar um er að ræða lyf, sem eru unnin úr blóði eða blóðvökva manna, er heimilt, þrátt fyrir ákvæðin í einingu 3, að láta blóðvökvagrunnskjal, sem hefur verið vottað í samræmi við ákvæði þessa hluta, koma í stað umsóknargagnanna sem gerð er krafa um í „upplýsingum sem tengjast upphafs- og hráefnum“ og varða upphafsefni úr blóði eða blóðvökva manna.

a) Meginreglur

Í þessum viðauka er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

— Blóðvökvagrunnskjal merkir sjálfstæð gögn, sem eru önnur en umsóknargögnin fyrir markaðsleyfi, og þar koma fram, í smáatriðum, allar viðeigandi upplýsingar um eiginleika alls blóðvökva manna sem er notaður sem upphafsefni og/eða hráefni við framleiðslu á undirþáttum eða milliþáttum (sub/intermediate fractions) og innihaldsefnum hjálparefnis eða -efna og virks efnis eða efna, sem eru hluti af í lyfjum eða lækningabúnaði sem um getur í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2000/70/EB frá 16. nóvember 2000 um breytingu á tilskipun ráðsins 93/42/EB að því er varðar lækningabúnað sem í eru stöðugar afleiður úr blóði eða blóðvökva manna ([1]).

— Í öllum stöðvum eða fyrirtækjum, þar sem þætting eða vinnsla blóðvökva úr mönnum fer fram, skal taka saman og halda utan um uppfærð gögn með ítarlegum upplýsingum sem um getur í blóðvökvagrunnskjalinu.

— Sá sem sækir um markaðsleyfi eða handhafi markaðsleyfisins skal afhenda Lyfjamálastofnuninni eða lögbæru yfirvaldi blóðvökvagrunnskjalið. Ef sá sem sækir um markaðsleyfi eða handhafi markaðsleyfisins er annar en handhafi blóðvökvagrunnskjalsins skal umsækjandinn eða handhafi markaðsleyfisins geta fengið grunnskjalið í hendur svo að hann geti afhent það lögbæra yfirvaldinu. Umsækjandinn eða handhafi markaðsleyfisins bera í öllum tilvikum ábyrgð á lyfinu.

— Lögbæra yfirvaldið, sem metur umsóknina um markaðsleyfi, skal bíða þess að Lyfjamálastofnunin gefi út vottorð áður en það kveður upp úrskurð um umsóknina.

— Í öllum gögnum, sem varða umsókn um markaðsleyfi fyrir lyf sem í eru innihaldsefni úr blóðvökva manna, skulu vera tilvísanir í blóðvökvagrunnskjalið sem gildir fyrir blóðvökvann sem er notaður sem upphafs- eða hráefni.

b) Efni

Í samræmi við ákvæði 109. gr., eins og þeim var breytt með tilskipun 2002/98/EB, sem fjalla um kröfur sem gerðar eru til blóðgjafa og prófana á gefnu blóði, skulu í blóðvökvagrunnskjalinu einkum vera eftirfarandi upplýsingar um blóðvökvann sem er notaður sem upphafs- eða hráefni:

([1]) Stjtíð. EB L 313, 13.12.2000, bls. 22.

1) Uppruni blóðvökva

i) upplýsingar um stöðvar eða fyrirtæki þar sem blóði eða blóðvökva er safnað, þ.m.t. um eftirlit með þeim og leyfi þeirra, og faraldursfræðileg gögn um smit sem getur borist með blóði,

ii) upplýsingar um stöðvar eða fyrirtæki, þar sem fram fara prófanir á söfnum af gefnu blóði og blóðvökva, þ.m.t. um stöðu mála með tilliti til eftirlits með þeim og leyfi þeirra,

iii) viðmiðanir við val eða útilokun þeirra sem gefa blóð eða blóðvökva,

iv) kerfið sem tekið hefur verið upp svo að rekja megi hverja blóðgjöf frá söfnunarstöð og til fullunninnar afurðar og öfugt.

2) Gæði og öryggi blóðvökva

i) samræmi við gæðalýsingar efna í evrópsku lyfjaskránni,

ii) prófanir á gefnu blóði eða blóðvökva og blóð- eða blóðvökvasöfnum með tilliti til sýkla, þ.m.t. upplýsingar um prófunaraðferðir og, ef um er að ræða blóðvökvasöfn, gögn um fullgildingu þeirra prófana sem eru notaðar,

iii) tæknilegir eiginleikar poka, sem eru notaðir við söfnun blóðs og blóðvökva, þ.m.t. upplýsingar um storkuvaralausnir sem eru notaðar,

iv) skilyrði við geymslu og flutning blóðvökva,

v) verklagsreglur varðandi hvers kyns biðlager og/eða bannlagerstíma,

vi) lýsing á eiginleikum blóðvökvasafnsins.

3) Kerfið, sem notað er annars vegar milli framleiðanda lyfsins, sem er unnið úr blóðvökva, og/eða þess sem annast þættingu eða vinnslu blóðvökvans, og hins vegar söfnunar- og prófunarstöðva eða -fyrirtækja fyrir blóð eða blóðvökva, þar sem skilgreind eru skilyrði sem varða samskipti þeirra og umsamdar gæðalýsingar.

Auk þess skal í blóðvökvagrunnskjalinu vera skrá yfir lyf sem grunnskjalið gildir fyrir, hvort sem lyfið hefur hlotið markaðsleyfi eða umsókn þess efnis er til afgreiðslu, þ.m.t. lyf sem um getur í 2. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2001/20/EB um samræmingu á lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum.

c) Mat og vottun

— Að því er varðar lyf, sem hafa ekki enn hlotið leyfi, skal umsækjandi markaðsleyfis leggja öll umsóknargögn fyrir lögbært yfirvald og þeim skal fylgja sérstakt blóðvökvagrunnskjal ef það liggur ekki þegar fyrir.

— Lyfjamálastofnunin annast vísindalegt og tæknilegt mat á blóðvökvagrunnskjalinu. Jákvætt mat leiðir til útgáfu á vottorði um samræmi blóðvökvagrunnskjalsins við löggjöf Bandalagsins og því skal fylgja matsskýrsla. Útgefna vottorðið gildir í öllu Bandalaginu.

— Blóðvökvagrunnskjalið skal uppfært og endurvottað árlega.

— Breytingar, sem síðar verða gerðar á skilmálum blóðvökvagrunnskjals, verða að vera í samræmi við málsmeðferðina við mat sem mælt er fyrir um í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 542/95 ([1]) um umfjöllun um breytingar á skilmálum markaðsleyfis sem fellur undir gildissvið reglugerðar ráðsins (EBE) nr. 2309/93 um málsmeðferð Bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu ([2]). Mælt er fyrir um skilyrðin, sem sett eru varðandi matið, í reglugerð (EB) nr. 1085/2003.

— Næsta skref á eftir ákvæðunum í fyrsta, öðrum, þriðja og fjórða undirlið er að lögbæra yfirvaldið, sem veitir eða hefur veitt markaðsleyfið, skal taka tillit til vottunar, endurvottunar eða breytinga á blóðvökvagrunnskjalinu fyrir tiltekið eða tiltekin lyf.

— Þrátt fyrir ákvæðin í öðrum undirlið þessa liðar (mat og vottun) skal lögbæra yfirvaldið í viðkomandi aðildarríki annast vísindalega og tæknilega matið á blóðvökvagrunnskjalinu ef skjalið gildir eingöngu um lyf, sem eru unnin úr blóði eða blóðvökva, og markaðsleyfið fyrir þau einskorðast við eitt aðildarríki.

1.2. **Bóluefni**

Fyrir bóluefni, sem eru ætluð mönnum, og þrátt fyrir ákvæðin í einingu 3 um virkt eða virk efni gilda eftirfarandi kröfur þegar bóluefnisvakagrunnskjal er lagt til grundvallar.

Með umsóknargögnum fyrir markaðsleyfi fyrir önnur bóluefni en inflúensubóluefni fyrir menn skal fylgja bóluefnisvakagrunnskjal fyrir hvern bóluefnisvaka sem er virkt efni í viðkomandi bóluefni.

a) Meginreglur

Í þessum viðauka er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

— Bóluefnisvakagrunnskjal merkir sjálfstæður hluti umsóknargagna með markaðsleyfi fyrir bóluefni, og inniheldur allar viðkomandi upplýsingar um líffræðilegt, lyfjagerðarfræðilegt og efnafræðilegt eðli hvers viðkomandi virks efnis sem er þáttur í þessu lyfi. Þessi sjálfstæði hluti getur verið sameiginlegur fyrir eitt eða fleiri eingild og/eða samsett bóluefni frá einum umsækjanda eða markaðsleyfishafa.

— Í bóluefni getur verið einn eða nokkrir mismunandi bóluefnisvakar. Virk efni í bóluefni eru jafnmörg bóluefnisvökunum.

— Í samsettu bóluefni eru a.m.k. tveir mismunandi bóluefnisvakar sem er ætlað að koma í veg fyrir einn eða fleiri smitsjúkdóma.

— Eingilt bóluefni er bóluefni með einum bóluefnisvaka sem er ætlað að koma í veg fyrir einn smitsjúkdóm.

b) Efni

Í bóluefnisvakagrunnskjalinu skulu vera eftirfarandi upplýsingar úr viðkomandi hluta (virk efni) í einingu 3 um „Gögn um gæði“ sem lýst er í I. hluta þessa viðauka:

Virkt efni

1. Almennar upplýsingar, þ.m.t. um samræmi við viðkomandi gæðalýsingu eða -lýsingar í evrópsku lyfjaskránni.

2. Upplýsingar um framleiðslu virka efnisins: undir þetta falla upplýsingar um framleiðsluferlið, um upphafs- og hráefni, um sérstakar ráðstafanir gegn smitandi heilahrörnun, öryggismat á aðskotaefnum og um búnað og tæki.

([1]) Stjtíð. EB L 55, 11.3.1995, bls. 15.
([2]) Stjtíð. EB L 214, 24.8.1993, bls. 1.

3. Lýsing á eiginleikum virka efnisins

4. Gæðaeftirlit með virka efninu

5. Viðmiðunarstaðlar og -efni

6. Ílát undir virka efnið og lokunarbúnaður ílátsins

7. Stöðugleiki virka efnisins

c) Mat og vottun

— Ef um er að ræða ný bóluefni, sem innihalda nýja bóluefnisvaka, skal umsækjandinn leggja fyrir lögbært yfirvald öll umsóknargögn fyrir markaðsleyfi, þ.m.t. öll bóluefnisvakagrunnskjöl fyrir hvern einstakan bóluefnisvaka sem er þáttur í nýja bóluefninu, ef ekkert grunnskjal liggur þegar fyrir varðandi þennan einstaka bóluefnisvaka. Lyfjamálastofnunin skal annast vísindalegt og tæknilegt mat á hverju bóluefnisvakagrunnskjali. Jákvætt mat leiðir til útgáfu á vottorði um samræmi bóluefnisvakagrunnskjalsins við löggjöf Bandalagsins og því skal fylgja matsskýrsla. Vottorðið gildir í öllu Bandalaginu.

— Ákvæði fyrsta undirliðar gilda einnig um öll bóluefni með nýrri samsetningu bóluefnisvaka, án tillits til þess hvort einn eða fleiri þessara vaka séu þáttur í bóluefnum sem hafa þegar verið leyfð í Bandalaginu.

— Lyfjamálastofnunin skal leggja vísindalegt og tæknilegt mat á breytingar á efni bóluefnisvakagrunnskjals fyrir bóluefni, sem hefur verið leyft í Bandalaginu, í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1085/2003. Ef niðurstöður matsins verða jákvæðar skal Lyfjamálastofnunin gefa út vottorð um samræmi bóluefnisvakagrunnskjalsins við löggjöf Bandalagsins. Útgefna vottorðið gildir í öllu Bandalaginu.

— Þrátt fyrir ákvæði fyrsta, annars og þriðja undirliðar þessa liðar (mat og vottun) og ef bóluefnisvakagrunnskjalið gildir eingöngu um bóluefni sem sótt hefur verið um markaðsleyfi fyrir, sem hefur ekki verið eða verður ekki veitt samkvæmt málsmeðferð Bandalagsins, og svo fremi bóluefnið innihaldi bóluefnisvaka, sem hafa ekki verið metnir samkvæmt málsmeðferð Bandalagsins, skal lögbæra yfirvaldið, sem veitti markaðsleyfið, annast vísindalega og tæknilega matið á fyrrgreindu bóluefnisvakagrunnskjali og síðari breytingum á því.

— Næsta skref á eftir ákvæðunum í fyrsta, öðrum, þriðja og fjórða undirlið er að lögbæra yfirvaldið, sem veitir eða hefur veitt markaðsleyfið, skal taka tillit til vottunar, endurvottunar eða breytinga á bóluefnisvakagrunnskjalinu fyrir tiltekið eða tiltekin lyf.

2. GEISLAVIRK LYF OG FOREFNI

2.1. **Geislavirk lyf**

Að því er varðar þennan kafla skal leggja fram öll gögn með umsóknum, sem grundvallast á 2. mgr. 6. gr. og 9. gr., þar sem eftirfarandi skal einkum koma fram:

Eining 3

a) Þegar um er að ræða samstæðu fyrir geislavirk lyf, sem á að geislamerkja eftir að framleiðandi hefur afhent hana, telst virka efnið sá hluti samsetningarinnar sem er ætlað að bera eða binda geislavirku kjarnategundina. Í lýsingu á framleiðsluaðferð geislavirku samstæðnanna skal gefa upplýsingar um framleiðslu samstæðunnar og upplýsingar um ráðlagt lokastig í framleiðslu geislavirka lyfsins. Lýsa skal nauðsynlegum gæðalýsingum, sem varða geislavirku kjarnategundina, ef við á í samræmi við almennu gæðalýsinguna eða sértæku gæðalýsingarnar í evrópsku lyfjaskránni. Að auki skal lýsa öllum efnasamböndum sem skipta máli við geislamerkinguna. Byggingu geislamerkta efnasambandsins skal einnig lýst.

Þegar um geislavirkar kjarnategundir er að ræða skal gera grein fyrir kjarnahvörfunum.

Í geislageit teljast bæði geislavirk móður- og dótturefni til virkra efna.

b) Gefa skal upplýsingar um eðli geislavirku kjarnategundarinnar, um auðkenni samsætunnar, líkleg óhreinindi, bera, notkun og eðlisvirkni.

c) Markefni geislunar teljast einnig til upphafsefna.

d) Veita skal upplýsingar um efnafræðilegan og geislaefnafræðilegan hreinleika kjarnategundarinnar og um venslin við dreifingu hennar í líkamanum.

e) Lýsa skal hreinleika geislavirku kjarnategundarinnar og geislaefnafræðilegum hreinleika hennar og eðlisvirkni.

f) Þegar um er að ræða geislageit er krafist upplýsinga um prófun á geislavirkum móður- og dótturkjarnategundum. Að því er varðar geislamjólk (eluate) geislageitar skal veita upplýsingar um prófunaraðferðir fyrir geislavirkar móðurkjarnategundir og önnur innihaldsefni geislageitarkerfisins.

g) Krafan um að tilgreina magn virkra efna sem massa virkra sameindarhluta gildir aðeins um samstæðu fyrir geislavirk lyf. Tilgreina skal geislavirkni geislavirkra kjarnategunda í bekerelum (Becquerels) á tilteknum degi og, ef nauðsyn krefur, tilteknum tíma með vísun í tímabelti. Tilgreina skal tegund geislunar.

h) Þegar um samstæður fyrir geislavirk lyf er að ræða skulu prófanir á eiginleikum lyfsins eftir geislamerkingu vera hluti af gæðalýsingunni fyrir fullunna lyfið. Einnig skal hafa viðeigandi eftirlit með geislaefnafræðilegum hreinleika og hreinleika geislavirku kjarnategundarinnar í geislamerkta efnasambandinu. Allt efni, sem skiptir máli fyrir geislamerkinguna, skal tilgreint og magngreint.

i) Veita skal upplýsingar um stöðugleika geislageita, samstæðna fyrir geislavirk lyf og geislamerktra lyfja. Skjalfesta skal stöðugleika í notkun þegar um er að ræða geislavirk lyf í fjölskammta hettuglösum.

Eining 4

Viðurkennt er að samband geti verið milli eiturhrifa og geislaskammts. Við sjúkdómsgreiningu er þetta afleiðing af notkun geislalyfja; við meðferð eru þetta áhrifin sem sóst er eftir. Mat á öryggi og verkun geislalyfja skal því bæði fjalla um kröfur, sem lyf þurfa að standast, og kröfur um stærð geislaskammta. Skjalfesta þarf þá geislun sem líffæri og vefir verða fyrir. Meta skal stærð upptekinna geislaskammta með útreikningum samkvæmt tilteknu, alþjóðlega viðurkenndu kerfi og með hliðsjón af íkomuleið.

Eining 5

Leggja skal fram niðurstöður úr klínískum prófunum ef við á og þær skulu rökstuddar í klínísku yfirlitunum.

2.2. **Geislavirk forefni sem eru notuð til geislamerkinga**

Í sérstökum tilvikum, þar sem geislavirkt forefni er eingöngu ætlað til notkunar við geislamerkingu, er meginmarkmiðið að veita upplýsingar um hugsanlegar afleiðingar þess ef geislamerkingin nýtist ekki nægilega vel eða ef tengda, geislamerkta efnasambandið losnar frá í lífi, þ.e. um atriði sem varða áhrifin sem óbundna, geislavirka kjarnategundin hefur í líkama sjúklings. Auk þess er nauðsynlegt að veita viðeigandi upplýsingar sem varða hættu fyrir starfsfólk, þ.e. um váhrif vegna geislunar sem starfsfólk á sjúkrahúsum eða umhverfi verður fyrir.

Ef við á skal einkum veita eftirfarandi upplýsingar:

Eining 3

Ákvæði einingar 3 gilda um skráningu geislavirkra forefna, sem eru skilgreind hér að framan (undirliðir a til i), eftir því sem við á.

Eining 4

Að því er varðar eiturhrif við stakan skammt og endurtekna skammta skal veita upplýsingar um niðurstöður rannsókna, sem eru gerðar í samræmi við ákvæðin um góðar starfsvenjur við rannsóknir og mælt er fyrir um í tilskipunum ráðsins 87/18/EBE og 88/320/EBE, en að öðrum kosti skal færa rök fyrir því að þessar upplýsingar eru ekki veittar.

Ekki er talið að rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum geislavirku kjarnategundarinnar reynist gagnlegar í þessu tiltekna tilviki.

Leggja skal fram upplýsingar um efnafræðileg eiturhrif og eiginleika „köldu", geislavirku kjarnategundarinnar sem um er að ræða.

Eining 5

Klínískar upplýsingar, sem koma fram við klínískar rannsóknir á forefninu sjálfu, eru ekki taldar skipta máli þegar um er að ræða geislavirkt forefni sem er eingöngu ætlað til notkunar við geislamerkingu.

Á hinn bóginn skal leggja fram upplýsingar sem sýna fram á klínískt notagildi geislavirka forefnisins þegar það er tengt viðeigandi berasameindum.

3. SMÁSKAMMTALYF

Í þessum lið eru sett fram sérákvæði um beitingu eininga 3 og 4 í tengslum við smáskammtalyf samkvæmt skilgreiningu í 5. mgr. 1. gr.

Eining 3

Ákvæði einingar 3 gilda fyrir gögn, sem eru lögð fram í samræmi við 15. gr. þegar smáskammtalyf, sem um getur 1. mgr. 14. gr., eru skráð með einfaldaðri skráningu, svo og fyrir skjöl varðandi leyfi fyrir önnur smáskammtalyf, sem um getur í 1. mgr. 16. gr., með eftirfarandi breytingum.

a) Íðorðafræði

Latneska heitið á smáskammtalyfjahráefninu, sem lýst er í umsóknargögnum varðandi markaðsleyfið, verður að vera í samræmi við latneska heitið í evrópsku lyfjaskránni eða, ef það liggur ekki fyrir þar, í opinberri lyfjaskrá aðildarríkis. Hefðbundið eða hefðbundin heiti, sem eru notuð í hverju aðildarríki, skulu koma fram eftir því sem við á.

b) Eftirlit með upphafsefnum

Með upplýsingum og gögnum, sem fylgja umsókninni, um upphafsefnin, þ.e. öll efni sem eru notuð, þ.m.t. hráefni og milliefni fram að lokaþynningu, og verða hluti af fullunna lyfinu, skulu fylgja viðbótargögn um smáskammtalyfjahráefnin.

Almennar gæðakröfur gilda um öll upphafs- og hráefni, svo og um öll millistig framleiðsluferlisins fram að lokaþynningu, sem verða hluti af fullunna lyfinu. Magngreiningar er krafist verði henni við komið og ef um er að ræða eitraða efnisþætti og ekki er unnt að stýra gæðum í lokaþynningunni vegna þess hve þynningin er mikil. Lýsa skal nákvæmlega hverju þrepi í framleiðsluferlinu frá upphafsefnunum og til vörunnar í lokaþynningunni sem verður hluti af fullunna lyfinu.

Þegar efnin eru þynnt skal þynningin eiga sér stað í samræmi við framleiðsluaðferðir smáskammtalyfja sem mælt er fyrir um í viðkomandi gæðalýsingu í evrópsku lyfjaskránni eða, liggi hún ekki fyrir, í opinberri lyfjaskrá aðildarríkis.

c) Eftirlitsprófanir á fullunna lyfinu

Almennu gæðakröfurnar gilda um fullunnið smáskammtalyf og allar undantekningar frá því skulu studdar gildum rökum umsækjanda.

Öll innihaldsefni, sem hafa eiturefnafræðilega þýðingu, skulu sanngreind og magngreind. Ef færa má fyrir því rök að sanngreiningu og/eða magngreiningu innihaldsefna, sem hafa eiturefnafræðilega þýðingu, verði ekki við komið, t.d. vegna þess hve þynning þeirra í fullunna lyfinu er mikil, skal sýna fram á gæðin með heildarfullgildingu framleiðslu- og þynningarferlisins.

d) Stöðugleikaprófanir

Sýna verður fram á stöðugleika fullunna lyfsins. Að öllu jöfnu er unnt að heimfæra gögn um stöðugleika smáskammtalyfjahráefnanna yfir á þynningar þeirra eða malað efni úr þeim. Ef hvorki er unnt að koma við sanngreiningu eða magngreiningu á virka efninu vegna þess hve þynning þess er mikil má hafa hliðsjón af gögnum um stöðugleika lyfjaformsins.

Eining 4

Ákvæði þessa bálks gilda um einfaldaða skráningu smáskammtalyfja, sem um getur í 1. mgr. 14. gr., með eftirfarandi gæðalýsingum.

Ef einhverjar upplýsingar vantar skal færa rök fyrir því að þær liggja ekki fyrir, t.d. skal færa rök fyrir því að sýnt hafi verið fram á viðunandi öryggi þótt niðurstöður sumra rannsókna liggi ekki fyrir.

4. NÁTTÚRULYF ÚR PLÖNTURÍKINU

Með umsóknum um markaðsleyfi fyrir náttúrulyf úr plönturíkinu skal leggja fram öll umsóknargögn þar sem eftirfarandi skal einkum koma fram.

Eining 3

Ákvæðin í einingu 3, þ.m.t. ákvæði um samræmi við gæðalýsingu eða -lýsingar í evrópsku lyfjaskránni, gilda um markaðsleyfi fyrir náttúrulyf úr plönturíkinu. Taka skal mið af þeirri vísindaþekkingu sem liggur fyrir þegar umsóknin er lögð fram.

Hafa skal hliðsjón af eftirfarandi atriðum sem eiga sérstaklega við um náttúrulyf úr plönturíkinu:

1) Jurtaefni og jurtablöndur

Í þessum viðauka eru hugtökin „jurtaefni og jurtablöndur" jafngild hugtökunum „jurtalyf og jurtalyfjablöndur" eins og þau eru skilgreind í evrópsku lyfjaskránni.

Að því er varðar nafngiftir jurtaefnisins skal leggja fram upplýsingar um vísindaheiti plöntunnar (ættkvísl, tegund, afbrigði og höfund) og efnabrigði (chemotype) (þar sem við á), plöntuhlutana sem eru notaðir, skilgreininguna á jurtaefninu, önnur heiti (samheiti sem eru tilgreind í öðrum lyfjaskrám) og kóða rannsóknarstofunnar.

Að því er varðar nafngiftir jurtablöndunnar skal leggja fram upplýsingar um vísindaheiti plöntunnar (ættkvísl, tegund, afbrigði og höfund) og efnabrigði (þar sem við á), plöntuhlutana sem eru notaðir, skilgreininguna á jurtablöndunni, hlutfall jurtaefnisins í jurtablöndunni, leysinn eða leysana, sem eru notaðir við útdrátt, önnur heiti (samheiti sem eru tilgreind í öðrum lyfjaskrám) og kóða rannsóknarstofunnar.

Að því er varðar liðinn um gerð jurtaefnisins eða -efnanna og jurtablöndunnar eða -blandnanna skal leggja fram upplýsingar um, þar sem við á, eðlisástand, lýsingu á innihaldsefnum, sem hafa þekkta lækningaverkun, eða markefnum (sameindarformúla, hlutfallslegur mólekúlmassi, byggingarformúla, þ.m.t. afstæð og altæk þrívíddarefnafræði, sameindarformúla og hlutfallslegur mólmassi), svo og um öll önnur innihaldsefni.

Að því er varðar liðinn um framleiðanda jurtaefnisins skal leggja fram upplýsingar um nafn, heimilisfang og ábyrgð hvers birgis, þ.m.t. verktaka, og um hvern fyrirhugaðan stað eða aðstöðu, sem tengist framleiðslu, söfnun eða prófunum á jurtaefninu, eftir því sem við á.

Að því er varðar liðinn um framleiðanda jurtablöndunnar skal leggja fram upplýsingar um nafn, heimilisfang og ábyrgð hvers framleiðanda, þ.m.t. verktaka, og um hvern fyrirhugaðan stað eða aðstöðu, sem tengist framleiðslu eða prófunum á jurtablöndunni, eftir því sem við á.

Að því er varðar lýsingu á ferlinu við framleiðslu jurtaefnisins og eftirliti með því skal leggja fram upplýsingar sem lýsa nægilega vel framleiðslu plöntunnar og söfnun hennar, þ.m.t. landfræðilegum uppruna lækningaplöntunnar og skilyrðum sem ríkja við ræktun hennar, uppskeru, þurrkun og geymslu.

Að því er varðar lýsingu á framleiðsluferli jurtablöndunnar og eftirlit með því skal leggja fram upplýsingar sem lýsa nægilega vel framleiðsluferli jurtablöndunnar, þ.m.t. lýsing á vinnslunni, leysum og prófunarefnum, hreinsunaráföngum og stöðlun.

Að því er varðar þróun framleiðsluferlisins skal leggja fram, þar sem við á, stutta samantekt þar sem þróun jurtaefnisins eða -efnanna og jurtablöndunnar eða -blandnanna er lýst, að hafðri hliðsjón af fyrirhugaðri íkomuleið og notkun. Ef við á skal fjalla um niðurstöður úr samanburði á annars vegar plöntuefnafræðilegri samsetningu jurtaefnisins eða -efnanna og jurtablöndunnar eða -blandnanna, sem tilgreindar eru með bókfræðilegum tilvísunum í fylgigögnunum, og hins vegar niðurstöður úr samanburði á jurtaefninu eða -efnunum og jurtablöndunni eða -blöndunum sem eru virkt eða virk efni í náttúrulyfinu úr plönturíkinu sem sótt er um markaðsleyfi fyrir.

Að því er varðar útskýringu á byggingu og öðrum eiginleikum jurtaefnisins skal leggja fram upplýsingar um grasafræðilega, stórsæja, smásæja og plöntuefnafræðilega eiginleika þess og líffræðilega virkni ef nauðsyn krefur.

Að því er varðar útskýringu á byggingu og öðrum eiginleikum jurtablöndunnar skal leggja fram upplýsingar um plöntuefnafræðilega og eðlisefnafræðilega eiginleika hennar og líffræðilega virkni ef nauðsyn krefur.

Ef við á skal leggja fram gæðalýsingar fyrir jurtaefnið eða -efnin og jurtablönduna eða -blöndurnar.

Ef við á skal leggja fram upplýsingar um greiningaraðferðirnar sem eru notaðar við prófanir á jurtaefninu eða -efnunum og jurtablöndunni eða -blöndunum.

Að því er varðar fullgildingu greiningaraðferða skal, ef við á, leggja fram upplýsingar um fullgildingu greiningaraðferða, þ.m.t. gögn úr tilraunum sem varða þær greiningaraðferðir sem eru notaðar við prófanir á jurtaefninu eða -efnunum og jurtablöndunni eða -blöndunum.

Að því er varðar greiningu á framleiðslulotum skal lýsa lotunum og niðurstöðum úr greiningu á framleiðslulotum jurtaefnisins eða -efnanna og jurtablöndunnar eða -blandnanna ef við á, þ.m.t. niðurstöður úr greiningu efna sem finnast í lyfjaskrá.

Ef við á skal leggja fram rökstuðning varðandi gæðalýsingar fyrir jurtaefnið eða -efnin og jurtablönduna eða -blöndurnar.

Ef við á skal leggja fram upplýsingar um viðmiðunarstaðla eða viðmiðunarefni sem eru notuð við prófanir á jurtaefninu eða -efnunum og jurtablöndunni eða -blöndunum.

Ef fjallað er um jurtaefnið eða jurtablönduna í gæðalýsingu efnis getur umsækjandinn sótt um hæfisvottorð sem aðalskrifstofa evrópsku lyfjaskrárinnar gaf út.

2) Náttúrulyf úr plönturíkinu

Að því er varðar þróun samsetningarinnar skal leggja fram stutta samantekt þar sem þróun náttúrulyfsins úr plönturíkinu er lýst með hliðsjón af fyrirhugaðri íkomuleið og notkun. Ef við á skal fjalla um niðurstöður úr samanburði á plöntuefnafræðilegri samsetningu varanna, sem eru tilgreindar með bókfræðilegum tilvísunum í fylgigögnunum, og náttúrulyfsins úr plönturíkinu sem sótt er um leyfi fyrir.

5. LYF VIÐ FÁTÍÐUM SJÚKDÓMUM

— Ef um er að ræða lyf við fátíðum sjúkdómum í þeirri merkingu, sem tilgreind er í reglugerð (EB) nr. 141/2000, geta almenn ákvæði 6. liðar II. hluta (sérstök tilvik) gilt. Umsækjandinn skal þá tilgreina, í óklínísku og klínísku samantektunum, ástæður þess að ekki er unnt að veita allar tilskildar upplýsingar og skal vega og meta með rökum sambandið milli ávinnings og áhættu í tengslum við viðkomandi lyf við fátíðum sjúkdómum.

— Ef sá sem sækir um markaðsleyfi fyrir lyf við fátíðum sjúkdómum ber fyrir sig ákvæðin í ii-lið a-liðar 1. mgr. 10. gr. og 1. liðar í II. hluta þessa viðauka (almennt viðurkennt notagildi til lækninga) getur hann við kerfisbundna og skjalfesta notkun viðkomandi efnis, í undantekningartilvikum skírskotað til notkunar efnisins samkvæmt ákvæðum 5. gr. þessarar tilskipunar.

IV. HLUTI

LYF FYRIR MEÐFERÐARNÝJUNGAR

Lyf fyrir meðferðarnýjungar byggjast á framleiðsluferli sem beinist að mismunandi lífrænum sameindum, sem eru framleiddar með genaflutningi, og/eða frumum með breytta, líffræðilega eiginleika sem eru notaðar sem virk efni eða sem hluti af virkum efnum.

Gögn með umsókn um markaðsleyfi fyrir þessi lyf skulu uppfylla kröfurnar um snið sem eru tilgreindar í I. hluta þessa viðauka.

Einingar 1 til 5 gilda. Ef erfðabreyttum lífverum er sleppt út í umhverfið skal hafa hliðsjón af varanleika erfðabreyttu lífveranna í viðtakanum og hugsanlegri eftirmyndun og/eða breytingu á erfðabreyttu lífverunum eftir að þeim er sleppt út í umhverfið. Upplýsingar um umhverfisáhættu skulu birtar sem viðauki við einingu 1.

1. GENALYF (GEN ÚR MÖNNUM OG FRAMANDGEN)

Í þessum viðauka merkir genalyf lyf, sem fæst með röð framleiðsluferla sem miða að því að flytja, annaðhvort í lífi eða utan lífs, gen (þ.e. hluta kjarnsýrusameindar), sem hefur fyrirbyggjandi verkun, gagnast við sjúkdómsgreiningu eða hefur læknandi áhrif, í frumur manns eða dýrs og meðfylgjandi tjáningu lyfsins í lífi. Genaflutningurinn byggist m.a. á tjáningarkerfi í bera sem kallast genaferja og hún getur verið hvort sem er veirukyns eða af öðru tagi. Genaferjan getur líka orðið hluti af frumu í manni eða dýri.

1.1. **Mismunandi genalyf**

a) Genalyf sem byggjast á ósamgena eða framandgena frumum

Genaferjan er fullgerð og geymd þar til kemur að flutningi hennar í hýsilfrumurnar.

Frumnanna hefur verið aflað áður og úr þeim má vinna frumusafn (safn eða banka fósturfrumna), en frumurnar hafa takmarkaðan lífvænleika.

Frumurnar, sem eru erfðabreyttar fyrir tilstilli genaferjunnar, eru virkt efni.

Ef til vill þarf frekari vinnsluþrep til þess að fá fullunnið lyf. Lyf af þessu tagi er fyrst og fremst framleitt með það í huga að það verði gefið tilteknum fjölda sjúklinga.

b) Genalyf þar sem samgena frumur manns eru notaðar.

Virka efnið er framleiðslulota fullgerðrar genaferju sem er geymd þar til kemur að flutningi hennar í samgena frumurnar.

Ef til vill þarf frekari vinnsluþrep til þess að fá fullunnið lyf.

Þessi lyf eru unnin úr frumum tiltekins sjúklings. Frumunum er síðan erfðabreytt með fullgerðri genaferju með viðeigandi geni sem hefur verið fundið til áður og er virka efnið. Þessu tilbúna efni er síðan komið fyrir aftur í sjúklingnum og samkvæmt skilgreiningu er það aðeins ætlað einum sjúklingi. Allt framleiðsluferlið frá því að frumurnar eru teknar úr sjúklingnum þar til þeim er komið fyrir í honum aftur telst eitt inngrip.

c) Gjöf fullgerðra genaferja með viðbættu erfðaefni (til forvarna, sjúkdómsgreiningar eða lækninga)

Virka efnið er framleiðslulota með fullgerðri genaferju.

Ef til vill þarf frekari vinnsluþrep til þess að fá fullunnið lyf. Lyf af þessari gerð er framleitt með það í huga að það verði gefið mörgum sjúklingum.

Flutningur erfðaefnis getur átt sér stað með beinni innsprautun fullgerðu genaferjunnar í þegana.

1.2. **Sérkröfur sem varða einingu 3**

Genalyf eru m.a.:

— nakin kjarnsýra,

— flókatengd kjarnsýra eða genaferja sem er ekki veira,

— veirugenaferjur,

— erfðabreyttar frumur.

Líkt og á við um önnur lyf má skipta framleiðsluferlinu í þrjá meginþætti:

— upphafsefni: efni sem virka efnið er unnið úr, s.s. viðkomandi gen, tjáningarplasmíð, efni úr frumusafni og veirustofnum eða genaferja sem er ekki veira,

— virkt efni: genskeytt ferja, veira, nakin eða flókatengd plasmíð, veirumyndandi frumur, frumur sem hefur verið erfðabreytt í glasi,

— fullunnið lyf: virkt efni í samsetningu í endanlegu íláti, tilbúið til fyrirhugaðrar notkunar í lækningaskyni. Ef til vill krefst íkomuleið og skilyrði við notkun þess að frumur sjúklingsins verði meðhöndlaðar utan lífs (sjá b-lið liðar 1.1) en það ræðst af tegund viðkomandi genalyfs.

Sérstakur gaumur skal gefinn eftirfarandi liðum:

a) Leggja skal fram upplýsingar um viðeigandi eiginleika genalyfsins, þ.m.t. tjáning þess í markfrumuþýðinu. Leggja skal fram upplýsingar um uppruna, byggingu, eiginleika og sannprófun á táknuðu genaröðinni, þ.m.t. um heilleika og stöðugleika hennar. Auk upplýsinga um genið, sem nota á til lækninga, skal leggja fram upplýsingar um alla röð annarra gena, stýriþátta og byggingu genaferjunnar.

b) Leggja skal fram upplýsingar sem varða lýsingu á genaferjunni sem er notuð til að flytja og koma geninu fyrir á sínum stað. Þær skulu taka til lýsingar á eðlisefnafræðilegum eiginleikum og/eða líffræðilegum og ónæmisfræðilegum eiginleikum.

Ef um er að ræða lyf þar sem örverur á borð við bakteríur eða veirur eru notaðar til þess að stuðla að genaflutningi (líffræðilegur genaflutningur) skal leggja fram upplýsingar um meingerð móðurstofnsins og leitni örveranna í tilteknar tegundir vefja og frumna og um tengsl víxlverkunar við mismunandi stig frumuhringsins.

Ef um er að ræða lyf þar sem líffræðilegum aðferðum er beitt til þess að stuðla að genaflutningi skal leggja fram upplýsingar um eðlisefnafræðilega eiginleika innihaldsefnanna, bæði hvers og eins þeirra og samsetninga þeirra.

c) Meginreglurnar, sem gilda um stofnsetningu frumusafna eða frumulotna og lýsingu á eiginleikum þeirra, gilda um lyf sem eru notuð við genaflutning eftir því sem við á.

d) Leggja skal fram upplýsingar um uppruna frumna sem hýsa genskeyttu ferjuna.

Skjalfesta skal upplýsingar sem snúa að mönnum sem eru gjafar, s.s. um aldur, kyn, niðurstöður örveru- og veirufræðilegra prófana, viðmiðanir fyrir útilokun og um upprunaland.

Leggja skal fram ítarlegar upplýsingar um frumur sem eru úr dýraríkinu og varða eftirfarandi atriði:

— uppruna dýranna,

— dýrahald og dýravernd,

— genskeytt dýr (hvernig þeim er erfðabreytt, lýsing á eiginleikum genskeyttra frumna, eðli innfellda gensins),

— aðferðir til þess að koma í veg fyrir eða hafa eftirlit með sýkingum hjá uppruna-/gjafadýrunum,

— prófanir til að leita sýkla,

— aðstöðu og búnað,

— eftirlit með upphafs- og hráefnum.

Skjalfesta skal lýsingu á aðferðum við öflun frumna, þ.m.t. hvaðan þær eru teknar, vefjagerð, vinnsluferli, flutningi, geymslu og rekjanleika, svo og aðferðum við eftirlit sem fram fer við öflun frumnanna.

e) Matið á veirufræðilegu öryggi lyfsins, svo og rekjanleikinn frá gjafa til fullunnins lyfs, er veigamikill hluti þeirra gagna sem leggja skal fram. Til að mynda má veira, sem er fær um eftirmyndun, ekki vera fyrir hendi í stofnum með veirugenaferjum sem eru ófærar um eftirmyndun.

2. LÍKAMSFRUMULYF (LÍKAMSFRUMUR ÚR MÖNNUM OG FRAMANDGENA LÍKAMSFRUMUR)

Í þessum viðauka merkja líkamsfrumulyf lyf sem eru notuð fyrir menn þar sem notaðar eru eigin líkamsfrumur (frumur úr sjúklingnum sjálfum), ósamgena líkamsfrumur (frumur úr öðrum manni) eða framandgena líkamsfrumur (frumur úr dýrum) sem hefur verið breytt umtalsvert, með tilliti til líffræðilegra eiginleika, með meðhöndlun sem veitir þeim eiginleika sem nýtast til lækninga, til sjúkdómsgreiningar eða til forvarna og nást með aðferðum sem tengjast efnaskiptum eða líflyfjafræðilegum eða ónæmisfræðilegum þáttum. Þessi meðhöndlun nær til vaxtar eða virkjunar á samgena frumuhópi utan lífs (t.d. ónæmismeðferð (adoptive immuno-therapy)), notkun ósamgena og framandgena frumna í tengslum við lækningatæki sem eru notuð utan lífs eða í lífi (t.d. örhylki, náttúrleg stoðnet (intrinsic matrix scaffolds), hvort sem þau eru lífbrjótanleg eða ekki).

Sérkröfur varðandi frumulyf í tengslum við einingu 3

Líkamsfrumulyf eru m.a.:

— frumur sem hafa verið meðhöndlaðar til þess að breyta ónæmisfræðilegum eiginleikum þeirra, efnaskiptaeiginleikum þeirra eða öðrum starfseiginleikum þeirra í eigindlegu eða megindlegu tilliti,

— frumur sem hafa verið flokkaðar, valdar og meðhöndlaðar og sem ganga síðan inn í framleiðsluferli þar sem fullunnið lyf verður til,

— frumur sem hafa verið meðhöndlaðar og settar saman við efnisþætti, sem eru ekki frumukyns (t.d. líffræðileg eða óvirk stoðnet (matrixes) eða lækningatæki), og valda mestu um þau áhrif fullunna lyfsins sem sóst er eftir,

— afleiður samgena frumna sem eru tjáðar í glasi við sérstök ræktunarskilyrði,

— frumur sem hefur verið erfðabreytt eða hafa verið meðhöndlaðar á annan hátt til að tjá áður ótjáða, samgena eða ósamgena starfseiginleika.

Allt framleiðsluferlið frá því að frumurnar eru teknar úr sjúklingnum (samgena aðstæður) þar til þeim er komið fyrir í honum aftur telst eitt inngrip.

Líkt og á við um önnur lyf má skipta framleiðsluferlinu í þrjá meginþætti:

— upphafsefni: efni sem virka efnið er unnið úr, þ.e. líffæri, vefir, líkamsvökvar eða frumur,

— virkt efni: meðhöndlaðar frumur, roflausn frumna, frumur í fjölgunarferli og frumur sem eru notaðar í tengslum við óvirk stoðnet og lækningatæki,

— fullunnið lyf: virkt efni í samsetningu í endanlegu íláti, tilbúið til fyrirhugaðrar notkunar í lækningaskyni.

a) Almennar upplýsingar um virkt eða virk efni

Virka efnið í frumulyfi eru frumur sem, vegna vinnsluferlis í glasi, búa yfir eiginleikum sem varða forvarnir, sjúkdómsgreiningar eða lækningar og eru aðrir en þeir lífeðlisfræðilegu og líffræðilegu eiginleikar sem þær bjuggu yfir í upphafi.

Í þessum lið er lýsing á viðkomandi gerðum frumna og ræktar. Skjalfesta skal upplýsingar um vefi, líffæri eða líffræðilega vökva, sem frumur eru unnar úr, og um samgena, ósamgena eða framandgena eðli gjafarinnar og landfræðilegan uppruna hennar. Lýsa skal ítarlega öflun frumna, sýnatöku og geymslu sem er undanfari frekari vinnslu. Sérstaklega skal hugað að allra fyrstu þrepum vinnsluferlisins, sem ná til vals á gjöfum, ef um ósamgena frumur er að ræða. Veita skal upplýsingar um þá tegund meðhöndlunar, sem á sér stað, og lífeðlisfræðilega starfsemi frumnanna sem eru notaðar sem virkt efni.

b) Upplýsingar um upphafsefni virka efnisins eða virku efnanna

1. Líkamsfrumur úr mönnum

Líkamsfrumulyf með líkamsfrumum úr mönnum eru gerð úr tilteknum fjölda (safni) lifvænlegra frumna, sem eru úr framleiðsluferli sem hefst annaðhvort með líffærum eða vefjum, sem eru úr manni, eða með vel skilgreindu frumusafnskerfi þar sem frumusöfnin byggjast á samfelldum frumulínum. Í þessum kafla merkir virkt efni safn mannsfrumna og fullunnið lyf merkir safn mannsfrumna í samsetningu og tilbúið til fyrirhugaðrar notkunar í lækningaskyni.

Skjalfesta skal allar upplýsingar um upphafsefni og hvert þrep framleiðsluferlisins, þ.m.t. atriði sem varða öryggi í tengslum við veirur.

1) Líffæri, vefir, líkamsvökvar og frumur upprunnar í mönnum

Skjalfesta skal upplýsingar sem snúa að mönnum sem eru gjafar, s.s. um aldur, kyn, örverufræðilegt ástand, viðmiðanir fyrir útilokun og um upprunaland.

Skjalfesta skal lýsingu á aðferðum við sýnatöku, þ.m.t. varðandi stað, gerð, vinnsluferli, sameiningu, flutning, geymslu og rekjanleika, svo og á eftirliti sem fer fram við sýnatöku.

2) Frumusafnskerfi

Þær kröfur, sem lýst er í I. hluta, gilda eftir því sem við á um stofnun frumusafnskerfa og gæðaeftirlit með þeim. Þetta getur einkum gilt um ósamgena og framandgena frumur.

3) Hjálparefni eða hjálpartæki til lækninga

Leggja skal fram upplýsingar um notkun hvers kyns hráefna (t.d. frumuboða (cytokines), vaxtarþátta eða ætis) eða hugsanlegra hjálparefna og lækningatækja, s.s. tækja til frumuflokkunar, lífsamhæfðra fjölliðna, stoðneta, trefja eða strengja með tilliti til lífsamhæfis, virkni og áhættu í tengslum við sýkla.

2. Líkamsfrumur úr dýrum (framandgena)

Leggja skal fram ítarlegar upplýsingar um eftirfarandi atriði:

— uppruna dýranna,

— dýrahald og dýravernd,

— erfðabreytt dýr (hvernig þeim er erfðabreytt, lýsing á eiginleikum genskeyttra frumna, eðli innfellda eða fjarlægða gensins),

— aðferðir til þess að koma í veg fyrir eða hafa eftirlit með sýkingum hjá uppruna-/gjafadýrunum,

— prófanir vegna sýkla, þ.m.t. örvera sem berast milli kynslóða (einnig innrænna retróveira)),

— aðstöðu og búnað,

— frumusafnskerfi,

— eftirlit með upphafs- og hráefnum.

a) Upplýsingar um framleiðsluferli virka efnisins eða virku efnanna og fullunna lyfsins

Skjalfesta skal upplýsingar um mismunandi þrep framleiðsluferlisins, s.s. um sundrun líffæra eða vefja, val á viðeigandi frumuhópi, frumurækt í glasi og umbreytingu frumna, annaðhvort með eðlisefnafræðilegum áhrifavöldum eða genaflutningi.

b) Lýsing á eiginleikum virks efnis eða virkra efna

Leggja skal fram allar upplýsingar sem skipta máli við lýsingu á eiginleikum viðkomandi frumuhóps og varða auðkenni (upprunategund, bandalitun litninga og formfræðilega greiningu), hreinleika (utanaðkomandi efni úr örverum og aðskotaefni úr frumum), virkni (skilgreind, líffræðileg virkni) og hæfi hans í tengslum við fyrirhugaða notkun til lækninga (litningafræðilegar prófanir og prófanir sem varða æxlismyndandi áhrif).

c) Lyfjagerðarfræðileg þróun fullunna lyfsins

Hver sem íkomuleiðin er (innrennsli í bláæð, staðbundin inndæling, ígræðsluaðgerð) skal enn fremur leggja fram upplýsingar um notkun hjálpartækja til lækninga (lífsamhæfra fjölliðna, stoðneta, trefja eða strengja) að því er varðar lífsamhæfi og endingu.

d) Rekjanleiki

Leggja skal fram nákvæmt flæðirit til að tryggja rekjanleika varanna frá gjafa til fullunna lyfsins.

3. SÉRKRÖFUR FYRIR GENALYF OG LÍKAMSFRUMULYF (ÚR MÖNNUM OG FRAMANDGENA) MEÐ TILLITI TIL EININGA 4 OG 5

3.1. **Eining 4**

Viðurkennt er að þegar um er að ræða genalyf og líkamsfrumulyf eigi hefðbundnar kröfur, sem mælt er fyrir um í einingu 4 um óklínískar prófanir lyfja, ekki allskostar við sökum einstæðra og margbreytilegra byggingarfræðilegra og líffræðilegra eiginleika viðkomandi lyfs, þ.m.t. mikil tegundarsérhæfni lyfs, sérhæfni sem varðar hvern einstakan þátttakanda, ónæmisfræðilegra tálma og mismunar í fjölvirkri svörun.

Í einingu 2 skal fjalla ítarlega um forsendurnar fyrir óklínískri þróun og viðmiðanirnar sem eru notaðar til þess að velja viðeigandi tegundir og líkön.

Ef til vill er nauðsynlegt að skilgreina eða setja upp nýjar dýratilraunir til að unnt sé að framreikna sérstakar niðurstöður um starfræna endapunkta og eiturhrif lyfjanna yfir á virkni í lífi í mönnum. Færa skal vísindaleg rök fyrir notkun þessara dýralíkana fyrir sjúkdóma til að renna stoðum undir öryggi og til að staðfesta verkun.

3.2. **Eining 5**

Staðfesta verður verkun lyfja fyrir meðferðarnýjungar eins og fram kemur í einingu 5. Á hinn bóginn er hugsanlegt að ekki sé unnt að framkvæma hefðbundnar, klínískar prófanir í tengslum við sum lyf og sumar ábendingar. Í einingu 2 skal rökstyðja öll frávik frá gildandi leiðbeiningum. Klínískri þróun lyfja fyrir meðferðarnýjungar fylgja nokkur séreinkenni sem helgast af því að virku efnin eru flókin og óstöðug. Það kallar á meiri umfjöllun í sambandi við atriði sem tengjast lífvænleika, fjölgun, fari og sérhæfingu frumna (meðferð líkamsfrumna) vegna sérstakra, klínískra aðstæðna þar sem lyfin eru notuð eða vegna sérstaks verkunarmáta við genatjáningu (genameðferð líkamsfrumna).

Í umsókninni um markaðsleyfi fyrir lyf fyrir meðferðarnýjungar verður að fjalla um sérstaka áhættu sem tengist slíkum lyfjum og stafar af hugsanlegri smitun sýkla. Leggja skal sérstaka áherslu bæði á fyrstu stig þróunarinnar annars vegar, þ.m.t. val á gjöfum þegar um er að ræða frumulyf, og hins vegar á lækningalega inngripið í heild sinni, þ.m.t. rétta meðhöndlun og gjöf lyfsins.

Í einingu 5 skulu enn fremur vera, ef við á, gögn um ráðstafanir til að fylgjast og hafa eftirlit með starfsemi og þroskun lifandi frumna í þeganum til þess að varna því að sýklar berist yfir í þegann og til að draga, s.s. framast er unnt, úr hvers kyns hættu sem steðja kann að lýðheilsu.

3.2.1. *Líflyfjafræðilegar rannsóknir á mönnum og rannsóknir á verkun*

Líflyfjafræðilegar rannsóknir á mönnum ættu að veita upplýsingar um ráðgerðan verkunarmáta, ráðgerða verkun, sem byggist á endapunktum sem eru studdir rökum, dreifingu í líkamanum, hæfilegan skammt, áætlun og aðferðir við inngjöf eða notkunarmáta sem eru æskilegar við rannsóknir á verkun.

Hugsanlega eiga hefðbundnar, lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir ekki við í tengslum við sum tiltekin lyf fyrir meðferðarnýjungar. Stundum er ekki unnt að koma við rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum og erfitt er að ákvarða skammtastærð og hvarfafræði í klínískum prófunum. Hins vegar er nauðsynlegt að rannsaka dreifingu og hegðun lyfsins í lífi, þ.m.t. fjölgun frumna og starfsemi þeirra til lengdar, svo og umfang og dreifingu afurðar gensins og hversu lengi æskilega tjáning gensins varir. Viðeigandi prófanir skulu gerðar og, ef nauðsynlegt reynist, þróaðar til að rekja afurð frumnanna eða frumuna, sem tjáir æskilega genið í mannslíkamanum, og til að vakta starfsemi frumnanna sem voru gefnar eða innleiddar.

Mat á verkun og öryggi lyfs fyrir meðferðarnýjungar skal byggjast á nákvæmri lýsingu og mati á meðferðinni í heild sinni, þ.m.t. sérstökum aðferðum við íkomu (s.s. innleiðslu frumna utan lífs, meðhöndlun í glasi eða inngripsaðferðum) og prófun á hugsanlegri fylgimeðferð (þ.m.t. aðferðum sem tengjast ónæmisbælingu, veirueyðingu og frumudrepandi áhrifum).

Prófa verður alla aðferðina í klínískum rannsóknum og lýsing á henni skal koma fram í vöruupplýsingunum.

3.2.2. *Öryggi*

Hafa skal hliðsjón af öryggisatriðum sem varða ónæmissvörun við lyfinu eða tjáðum prótínum, ónæmishöfnun, ónæmisbælingu og sundrun ónæmiseinangrandi búnaðar.

Tiltekin, þróuð genalyf og líkamsfrumulyf (t.d. framandgena frumulyf og tiltekin lyf sem byggjast á genaflutningi) geta innihaldið agnir, sem eru færar um eftirmyndun, og/eða sýkla. Nauðsynlegt getur reynst að vakta sjúklinginn vegna hugsanlegra sýkinga og/eða meinafræðilegra afleiðinga þeirra sem koma fram fyrir og/eða eftir að markaðsleyfi hefur verið veitt. Ef til vill er nauðsynlegt að láta þetta eftirlit ná til þeirra sem eru í náinni snertingu við sjúklinginn, þ.m.t. heilbrigðisstarfsfólk.

Ekki er algerlega unnt að útiloka hættu á mengun af völdum hugsanlegra smitefna þegar tiltekin líkamsfrumulyf og tiltekin lyf, sem byggjast á genaflutningi, eru notuð. Með viðeigandi ráðstöfunum, sem lýst er í einingu 3, má hins vegar halda hættunni í lágmarki.

Í framhaldi af ráðstöfunum, sem gerðar eru í framleiðsluferlinu, skal beita tilheyrandi prófunaraðferðum, gæðaeftirliti og viðeigandi eftirlitsaðferðum og lýsing á þeim skal vera í einingu 5.

Ef til vill verður að einskorða notkun tiltekinna líkamsfrumulyfja, um tíma eða varanlega, við stofnanir sem staðfest er að búa yfir sérfræðiþekkingu og aðstöðu sem tryggir sérhæfða eftirfylgni í tengslum við öryggi sjúklinganna. Svipaðar takmarkanir kunna að eiga við um tiltekin genalyf sem tengjast hugsanlegri hættu vegna sýkla sem eru færir um eftirmyndun.

Þættir, sem tengjast langvarandi vöktun vegna eftirkasta sem upp kunna að koma síðar, skulu metnir og um þá skal fjallað í umsókninni ef við á.

Umsækjandinn verður, þar sem við á, að leggja fram nákvæma áætlun um áhættustjórnun sem tekur til klínískra upplýsinga um sjúklinga og niðurstaðna úr rannsóknum á rannsóknastofum, upplýsinga um faraldursfræðileg tilvik, sem upp koma, og, ef við á, til gagna frá vefjabönkum um vefjasýni frá gjafa og þega. Kerfi af þessu tagi er nauðsynlegt til að tryggja rekjanleika lyfsins og tryggja að bregðast megi skjótt við ef upp kemur grunur um meintilvik.

4. SÉRSTÖK YFIRLÝSING VEGNA LYFJA SEM ERU NOTUÐ VIÐ FRAMANDGENA AÐGERÐ

Í þessum viðauka merkir framandgena aðgerð hvers kyns aðgerð sem felst í ágræðslu, ígræðslu eða innrennsli annaðhvort lifandi vefja eða líffæra úr dýrum í mennskan þega eða líkamsvökva, frumna, vefja eða líffæra sem hafa utan lífs komist í snertingu við lifandi frumur, vefi eða líffæri sem eru ekki úr mönnum.

Sérstök áhersla skal lögð á upphafsefnin.

Í þessu samhengi skal leggja skal fram ítarlegar upplýsingar um eftirfarandi atriði í samræmi við sérstakar viðmiðunarreglur:

— uppruna dýranna,

— dýrahald og dýravernd,

— erfðabreytt dýr (hvernig þeim er erfðabreytt, lýsing á eiginleikum genskeyttra frumna, eðli innfellda eða fjarlægða gensins),

— aðferðir til þess að koma í veg fyrir eða hafa eftirlit með sýkingum hjá uppruna-/gjafadýrunum,

— prófanir til að leita sýkla,

— aðstöðu og búnað,

— eftirlit með upphafs- og hráefnum,

— rekjanleika."

GJALDSKRÁ

fyrir markaðsleyfi, árgjöld og önnur leyfisgjöld fyrir lyf og skyldar vörur, sem Lyfjastofnun innheimtir.

1. gr.

Sérlyf, samhliða innflutt lyf og náttúrulyf.

Umsækjandi um markaðsleyfi fyrir sérlyf, samhliða innflutt lyf og náttúrulyf skal greiða Lyfjastofnun gjald skv. 3. mgr. 3. gr. lyfjalaga nr. 93/1994, er standa skal undir kostnaði við mat þess skv. 1. tl. 1. mgr. 3. gr. laganna. Einnig skal gjaldið standa undir kostnaði við útgáfu markaðsleyfis.

Hver umsókn gildir aðeins fyrir eitt lyf í einu lyfjaformi og einum styrkleika.

Rita skal nýja umsókn þegar sótt er um endurnýjun á markaðsleyfi lyfs og gildir hver umsókn aðeins fyrir eitt lyf í einu lyfjaformi og einum styrkleika.

Gjöld vegna umsókna um markaðsleyfi fyrir lyf eða endurnýjun þeirra eru óafturkræf þó umsókn sé synjað. Lyfjastofnun er heimilt að innheimta greiðslu í hlutfalli við þá vinnu sem lögð hefur verið í umfjöllun umsóknar markaðsleyfis sem dregin er til baka.

Gjöld þessi skulu vera samkvæmt viðauka I við gjaldskrá þessa.

Óski umsækjandi eða markaðsleyfishafi fyrir lyf hér á landi eftir að nýta leyfið sem grundvöll viðurkenningar í öðru aðildarríki EES-samningsins á grundvelli IV. kafla reglugerðar nr. 462/2000, um markaðsleyfi fyrir sérlyf, merkingar þeirra og fylgiseðla, skal hann standa straum af kostnaði sérfræðinga þ.m.t. utanaðkomandi sérfræðinga við matsgerð þess lyfs er mynda á grundvöll viðurkenningar í öðru aðildarríki EES-samningsins.

2. gr.

Breytingar á skilmálum markaðsleyfa.

Umsækjandi um breytingu á skilmálum markaðsleyfis lyfs skal greiða Lyfjastofnun gjald skv. 3. mgr. 3. gr. lyfjalaga nr. 93/1994, er standa skal undir kostnaði við umfjöllun um breytingu skv. 2. tl. 1. mgr. 3. gr. laganna. Gjöld vegna umsókna um breytingu á mark-