

НАРЕДБА № 27 ОТ 15 ЮНИ 2007 Г. ЗА ИЗИСКВАНИЯТА КЪМ ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТАЦИЯТА ЗА РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА И РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Издадена от министъра на здравеопазването

Обн. ДВ. бр.54 от 3 Юли 2007г., изм. ДВ. бр.33 от 30 Април 2010г., изм. ДВ. бр.47 от 21 Юни 2011г., изм. ДВ. бр.25 от 20 Март 2018г.

Раздел I. Общи положения

Чл. 1. (1) С тази наредба се определят изискванията към данните и документацията, които се представят за разрешаване за употреба или регистрация, за разширяване на обхвата, промяна и подновяване на разрешението за употреба или регистрация по национална процедура, по процедура по взаимно признаване и по децентрализирана процедура за всички видове лекарствени продукти.

(2) Не са обект на тази наредба лекарствени продукти, които влизат в обхвата на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г., утвърждаващ процедури на Общността за разрешаване на и контрол върху лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и постановяващ създаването на Европейска агенция по лекарствата.

Чл. 2. (Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) (1) Досието за разрешаване за употреба или за регистрация на лекарствен продукт и за разширяване на обхвата на разрешение за употреба се представя на български или английски език в актуален формат "електронен Общ технически документ", съответстващ на указанията в "Бележки към заявителите" (Notice to Applicants), том 2В на "Правилата на Европейския съюз за лекарствени продукти" (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union), публикувани на страницата в интернет на Европейската комисия.

(2) Досието за промяна и подновяване на разрешение за употреба, съответно на регистрация на лекарствен продукт, се представя на български или английски език във формат "Общ технически документ" или актуален формат "електронен Общ технически документ", съответстващ на указанията в том 2С "Бележки към заявителите".

(3) Досието се представя в пет модула съгласно чл. 7, ал. 1, т. 1.

(4) Информацията, която се съдържа в досието, трябва да съответства на указанията за формата, съдържанието и системата за номериране, посочени в томове 2В и 2С, както и на научните ръководства за качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти за хуманната медицина, включени в томове 2А, 3, 4, 9 и 10 на "Правилата на Европейския съюз за лекарствени продукти".

(5) Частта на досието, свързана с качеството (химико-фармацевтична и биологична), трябва да съответства и на монографиите и на общите глави на Европейската фармакопея.

(6) Информацията по чл. 27, ал. 1, т. 18, 19, 20, 21 и 22 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) се актуализира от заявителя до завършване на процедурата по подаденото заявление.

(7) С цел мониторинг на оценката полза/риск всяка нова информация, невключена в първоначалното заявление за разрешаване за употреба или регистрация, както и цялата информация по отношение на лекарствената безопасност се представят в Изпълнителната

агенция по лекарствата.

(8) След получаване на разрешение за употреба/удостоверение за регистрация за всяка промяна в данните в досието трябва да се подава заявление за промяна в съответствие с изискванията на Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти, на съответните ръководства от "Правилата на Европейския съюз за лекарствени продукти" и на тази наредба.

Чл. 3. Данните в досието относно производството на лекарствения продукт, подаден за разрешаване за употреба или регистрация, трябва да доказват съответствието на условията на производство с изискванията на добрата производствена практика на Европейския съюз, ЗЛПХМ и нормативните актове по прилагането му.

Чл. 4. В досието на лекарствения продукт се представя цялата информация за оценката на лекарствения продукт, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна, включително данни за всички незавършени или прекратени фармако-токсикологични или клинични изпитвания с продукта и/или завършени изпитвания, свързани с незаявени терапевтични показания.

Чл. 5. Представените в досието на лекарствения продукт неклинични (фармакологично-токсикологични) изпитвания трябва да са проведени съгласно изискванията на наредбата по чл. 5, ал. 6 от Закона за защита от вредното въздействие на химичните вещества и препарати или съгласно изискванията на националното законодателство на другите държави членки, въвеждащо разпоредбите на Директива 2004/10/ЕС за принципите на добрата лабораторна практика и тяхното прилагане при изпитването на химични вещества.

Чл. 6. Представените в досието на лекарствения продукт клинични изпитвания трябва да са проведени съгласно изискванията на добрата клинична практика, ЗЛПХМ и нормативните актове по прилагането му.

Раздел II.

Изисквания към данните, които съдържа документацията за разрешаване за употреба и регистрация на лекарствени продукти

Чл. 7. (1) (Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти по чл. 27 ЗЛПХМ заявителят представя в Изпълнителната агенция по лекарствата следната документация:

1. досие, което съдържа:

а) модул 1: заявление за разрешение за употреба или регистрация по образец, утвърден от изпълнителния директор на ИАЛ; административна информация съгласно приложение № 2 и приложение № 2.1, а когато е необходимо - и съгласно приложение № 2.2 и приложение 2.3;

б) модул 2: резюмета на данните в модули 3, 4 и 5 съгласно приложение № 3;

в) модул 3: химико-фармацевтична и биологична документация съгласно приложение № 4 и съответно: съгласно приложение № 4.1 за лекарствени продукти, получени от човешка кръв

или плазма; съгласно приложение № 4.2 за ваксини; съгласно приложение № 4.3 за хомеопатични лекарствени продукти по чл. 36, ал. 1 или по чл. 35, ал. 3 ЗЛПХМ и съгласно приложение № 4.4 за растителни лекарствени продукти;

г) модул 4: доклади от неклинични изпитвания съгласно приложение № 5;

д) модул 5: доклади от клинични изпитвания съгласно приложение № 6;

2. проби от крайния лекарствен продукт и стандартни вещества, придружени от аналитични сертификати, проби от междинни продукти или изходни вещества, при поискване от ИАЛ.

(2) (Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

(3) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти по чл. 56, ал. 1 ЗЛПХМ, когато заявителят не може да представи изчерпателни неклинични и клинични данни в модули 4 и 5, се представя обосновка съгласно приложение № 6.1.

(4) За разрешаване за употреба на радиофармацевтици и прекурсори заявителят представя досие по ал. 1, т. 1, като модули 3, 4 и 5 са съобразени със специфичните особености, посочени в приложение № 7.

(5) (Изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти за модерна терапия заявителят представя досие по ал. 1, т. 1, като модули 1, 3, 4 и 5 са съобразени със специфичните особености, посочени в приложение № 8.

(6) В случаите по ал. 4 и 5 при поискване от Изпълнителната агенция по лекарствата заявителят представя и пробите и документите по ал. 1, т. 2 и по ал. 2.

(7) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти по чл. 67, ал. 1, т. 3 ЗЛПХМ модул 3 на досието не се представя.

(8) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти по чл. 67, ал. 1, т. 1 и 2 ЗЛПХМ в модули 3, 4 и 5 на досието заявителят представя данни, отнасящи се до съответната промяна.

(9) (Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) За разрешаване за употреба на лекарствен продукт по процедура по взаимно признаване към досието заявителят представя:

а) декларация, че досието е идентично на наличното в референтната държава членка и в засегнатите държави членки;

б) копие от разрешението за употреба, издадено от референтната държава членка.

(10) (Нова - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) За разрешаване за употреба на лекарствен продукт по децентрализирана процедура към досието заявителят представя декларация, че то е идентично на наличното в референтната държава членка и в засегнатите държави членки.

Чл. 8. (1) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти - алергени, заявителят представя в Изпълнителната агенция по лекарствата документацията по чл. 7, съобразена със специфичните особености на лекарствения продукт, изходните материали и вида на алергените.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) За група лекарствени продукти - алергени, при едновременно представяне на пълната документация за разрешаване за употреба на всички продукти в групата заявителят подава едно заявление. Заедно със заявлението се представя и списък с точно описание на включените в групата лекарствени продукти.

(3) Групирането на лекарствените продукти - алергени, по заявления се извършва според изходните алергенни материали съгласно Анатомио-терапевтично-химичната класификация (АТС код) на Световната здравна организация, лекарствената форма, качествения състав и предназначението (за диагностика или лечение). В една група могат да бъдат включени само лекарствени продукти, принадлежащи към един АТС код според активното вещество (пето ниво на кода), и при условие, че не се различават по лекарствена форма, качествен състав (с изключение на активните вещества) и предназначение (за лечение или за диагностика).

(4) Когато лекарственият продукт не може да бъде класифициран по конкретен АТС код

според активното вещество, освен кода "Разни", или лекарственият продукт съдържа комбинация от активни вещества, той не може да бъде включен в група и за всеки такъв продукт се подава отделно заявление, с изключение на случаите по ал. 5 и 6.

(5) Лекарствените продукти по ал. 4, съдържащи само едно активно вещество и имащи еднакъв качествен състав (включващ и активното вещество), могат да бъдат включени като група в едно заявление, ако отговарят на другите изисквания за включване в група по ал. 3.

(6) Лекарствените продукти по ал. 4, съдържащи комбинация от активни вещества и имащи еднакъв качествен състав (включващ и активните вещества), могат да бъдат включени като група в едно заявление, ако отговарят на другите изисквания за включване в група по ал. 3 и количественото съотношение между активните вещества в комбинацията е еднакво във всеки от продуктите в групата.

(7) Групиране не се извършва за лекарствени продукти - алергени, представляващи химикали, които са предназначени само за диагностика на контактен дерматит, или химически синтезирани продукти.

Чл. 9. За разрешаване за употреба на лекарствен продукт по чл. 28, чл. 29, ал. 1 или чл. 32 ЗЛПХМ заявителят представя документацията по чл. 7, като досието е съобразено със специфичните изисквания на приложение № 9.

Чл. 10. За разрешаване за употреба на подобен биологичен лекарствен продукт по чл. 29, ал. 2 ЗЛПХМ заявителят представя документацията по чл. 7, като досието е съобразено със специфичните изисквания на приложение № 10.

Чл. 11. За разрешаване за употреба на лекарствен продукт с влизащо в състава активно вещество с добре установена употреба по чл. 30, ал. 1 ЗЛПХМ заявителят представя документацията по чл. 7, като досието е съобразено със специфичните изисквания на приложение № 11.

Чл. 12. (1) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти със смесено досие заявителят представя документацията по чл. 7, като модул 4 и/или модул 5 са комбинация от доклади от проведени собствени неклинични и/или клинични изпитвания и от библиография.

(2) За всеки отделен случай Изпълнителната агенция по лекарствата решава дали предложеният от заявителя формат на представеното досие по ал. 1 отговаря на изискванията на наредбата.

Чл. 13. За разрешаване за употреба на лекарствен продукт по чл. 30, ал. 2 и чл. 31 ЗЛПХМ (фиксирана комбинация) заявителят представя документацията по чл. 7, като данните в модули 4 и 5 са за комбинацията.

Чл. 14. (1) За регистрация на хомеопатичен лекарствен продукт по чл. 35, ал. 3 ЗЛПХМ заявителят представя документацията по чл. 7, с изключение на модул 5.

(2) За всяка липсваща информация в модул 4 се представя обосновка.

(3) При едновременно подаване на документация за регистрация на група хомеопатични

лекарствени продукти заедно със заявлението се представя и списък на включените в групата лекарствени продукти.

(4) Групирането на хомеопатичните лекарствени продукти по заявления се извършва според произхода на изходните материали (растителен, химичен, биологичен, минерален, нозоди или друг), лекарствената форма и предназначението.

Чл. 15. (1) За регистрация на традиционен растителен лекарствен продукт по чл. 37 ЗЛПХМ заявителят представя документацията по чл. 7, с изключение на модул 5.

(2) Кратката характеристика на продуктите по ал. 1 може да не съдържа данните по чл. 34, ал. 1, т. 5 ЗЛПХМ, освен ако са необходими за безопасната употреба на продукта.

(3) За продуктите по ал. 1 в модул 1 на досието за регистрация се представят и копия от наличните разрешения за употреба или удостоверения за регистрация на растителния лекарствен продукт, издадени от държава - членка на Европейския съюз, или от трета държава, и копия от откази, придружени с мотивите за решението.

(4) За продуктите по ал. 1 може да не се представят неклинични данни, ако въз основа на информацията от традиционната употреба на лекарствения продукт безвредността му е доказана при посочените условия на употреба.

(5) За продуктите по ал. 1 досието съдържа библиографски или експертни доказателства, че до датата на подаване на заявлението лекарственият продукт или съответстващ му продукт има най-малко 30-годишна употреба в световната медицинска практика, включително най-малко 15 години употреба на територията на Европейската общност, и библиографски данни относно безопасността на продукта, заедно с експертен доклад.

(6) За продукти по ал. 1 или за комбиниран растителен лекарствен продукт документацията за регистрация съдържа и данните по чл. 38, ал. 1 ЗЛПХМ.

(7) По искане на Изпълнителната агенция по лекарствата заявителят представя допълнителни данни, необходими за оценка на безопасността на лекарствения продукт по ал. 1.

Чл. 15а. (Нов - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 30.04.2010 г.) За разрешаване за употреба на лекарствени продукти по утвърдена рецептура, посочени в приложение № 21, заявителят представя досие по чл. 7, ал. 1, т. 1, съдържащо модули 1, 2 и 3, като досието е съобразено с изискванията, посочени в приложение № 22.

Раздел II "а".

Класификация на промените (Нов - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Чл. 15б. (Нов - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Промените могат да бъдат от тип IA/IAIN, тип IB, тип II, разширяване на обхвата на разрешението за употреба и спешни ограничителни мерки за безопасност.

Чл. 15в. (Нов - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) (1) Като промени от тип IA се класифицират следните промени:

1. промени от административен характер, свързани със самоличността и данните за контакт със:

а) притежателя на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация;

б) производителя или доставчика на всеки изходен материал, реактив, междинно

вещество, активно вещество, използвани в процеса на производство или в готовия продукт;

2. промени, свързани със заличаването на всеки производствен обект, в т. ч. за активно вещество, междинен или краен продукт, опаковъчен обект, производител, отговорен за освобождаването на партиди, обект, в който се осъществява контролът на партидите;

3. промени, свързани с незначителни изменения в одобрена методология на физико-химично изпитване, при които за актуализираната методология е доказано, че е еквивалентна на предишната методология на изпитване, проведени са съответните утвърдителни проучвания и резултатите показват, че актуализираната методология на изпитване е еквивалентна на предишната;

4. промени, свързани с въвеждането на изменения в спецификациите на активното вещество или на помощното вещество с цел съответствие с актуализация на приложимата монография от Европейската фармакопея или от националната фармакопея на държава членка, като изменението се прави изключително с цел съответствие с фармакопеята, и спецификациите за специфичните свойства на продукта остават непроменени;

5. промени, свързани с изменения в опаковъчен материал, който не е в контакт с готовия продукт, и които промени не се отразяват на доставката, употребата, безопасността или стабилността на лекарствения продукт;

6. промени, свързани с въвеждането на по-строги граници на спецификациите, като изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите и не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.

(2) Като промени от тип II се класифицират следните промени:

1. промени, свързани с добавяне на ново терапевтично показание или модификация на съществуващо;

2. промени, свързани със значителни модификации в кратката характеристика на продукта, по-специално поради нови данни за качеството, предклинични, клинични данни или данни от фармакологичната бдителност (лекарствената безопасност);

3. промени, свързани с изменения извън обхвата на одобрените спецификации, граници или критерии за приемане;

4. промени, свързани със значителни изменения в производствения процес, рецептурата, спецификациите или вида примеси на активното вещество или на готовия лекарствен продукт, които могат да имат значително въздействие върху качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт;

5. промени, свързани с модификации в производствения процес или производствените обекти на активното вещество за биологични лекарствени продукти;

6. промени, свързани с въвеждането на проектен диапазон или разширението на одобрен проектен диапазон, при което проектният диапазон е разработен в съответствие с приложимите европейски и международни научни насоки;

7. промени, отнасящи се до изменения в активното вещество на сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина;

8. в случаите по чл. 60, ал. 5 ЗЛПХМ.

(3) Промяна, която не се явява разширяване на обхвата и чиято класификация остава неопределена след прилагане на критериите (класификацията) по ал. 1 и 2, се счита за промяна от тип IB по подразбиране.

Чл. 15г. (Нов - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Класификацията на промените от тип IA/IAIN, от тип IB и от тип II, както и условията, на които трябва да отговарят, са определени в Съобщение на Европейската комисия - Насоки за данните на различните категории промени в условията на

разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти (ОВ, 2010/С 17/01).

Раздел III.

Изисквания към данните, които съдържа документацията за разширяване на обхвата, промяна или подновяване на разрешението за употреба или удостоверение за регистрация на лекарствени продукти

Чл. 15д. (Нов - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) (1) За извършване на промяна притежателят на разрешението за употреба подава в ИАЛ заявление по образец, утвърден от изпълнителния директор на ИАЛ.

(2) Към заявлението по ал. 1 се прилагат следните документи:

1. списък на всички разрешения за употреба, които заявлението засяга;

2. описание на всички подадени промени, включително:

а) в случай на незначителни промени от тип IA - датата на прилагане на всяка описана промяна;

б) в случай на незначителни промени от тип IA, които не изискват незабавно уведомление - описание на всички незначителни промени от тип IA, направени през последните дванадесет месеца в условията на съответното(ите) разрешение(я) за употреба, за което (които) още не е подадено заявление;

3. документацията за съответната промяна, посочена в Насоките по чл. 15г;

4. в случаите, когато промяната води до или е следствие от други промени в условията на същото разрешение за употреба - описание на връзката между тези промени;

5. в случай на промени в разрешения за употреба, издадени от компетентните органи на държави членки - списък на тези държави членки, като, ако е приложимо, се посочва референтната държава членка;

6. проби от крайния лекарствен продукт и стандартни вещества, придружени от аналитични сертификати, проби от междинни продукти или изходни вещества, при поискване от ИАЛ;

7. документ за платена държавна такса съгласно тарифата по чл. 21, ал. 2 ЗЛПХМ.

(3) В случай че промяната е свързана с основно досие на активно вещество, се представя и документацията съгласно приложение № 14.

Чл. 16. За разширяване на обхвата на издадено разрешение за употреба по чл. 6б, ал. 1 ЗЛПХМ заявителят представя в Изпълнителната агенция по лекарствата:

1. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) модул 1 съгласно чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а";

2. модул 2 съгласно приложение № 3;

3. новите данни в химико-фармацевтичната и биологичната документация, неклиничната или клиничната документация (модул 3, 4 или 5);

4. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) проби от крайния лекарствен продукт и стандартни вещества, придружени от аналитични сертификати, проби от междинни продукти или изходни вещества, при поискване от ИАЛ;

5. описание на системата за лекарствена безопасност, когато е необходимо.

Чл. 17. (Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Чл. 18. За изменение във външния вид на опаковката и/или листовката, информацията върху тях и/или начина на нейното представяне, което не е свързано с промяна в кратката характеристика на продукта, притежателят на разрешението за употреба на лекарствения продукт представя в Изпълнителната агенция по лекарствата:

1. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) заявление по образец, утвърден от изпълнителния директор на ИАЛ;
2. одобрените макети и/или листовки;
3. описание и обосновка на изменението;
4. макети на предлаганите нови опаковки и/или листовки съгласно т. 1.3.3 от приложение № 2.

Чл. 19. За прехвърляне на правата върху разрешението за употреба по чл. 73, ал. 1 ЗЛПХМ притежателят на разрешението за употреба на лекарствения продукт представя в Изпълнителната агенция по лекарствата:

1. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) заявление по образец, утвърден от изпълнителния директор на ИАЛ;
2. документация съгласно приложение № 17.

Чл. 20. (1) За подновяване на разрешението за употреба по чл. 55, ал. 2 или ал. 5 ЗЛПХМ притежателят на разрешението за употреба представя в Изпълнителната агенция по лекарствата:

1. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) заявление по образец, утвърден от изпълнителния директор на ИАЛ;
2. обобщено досие съгласно приложение № 19.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) В случаите, когато подаването на заявлението и документацията по ал. 1 съвпада по време с промени в разрешението за употреба, за промените се подават отделно заявление и документация съгласно чл. 15д, 18 или 19. Тези промени не се отразяват в документацията по ал. 1.

Допълнителни разпоредби

§ 1. Името на лекарствения продукт (отпечатано, написано ръкописно и изречено) трябва да е такова, че да няма риск от объркване с името на друг лекарствен продукт. Свободно избраното (търговското) име на лекарствения продукт не трябва да води до объркване с общоприетото име. Името на лекарствения продукт трябва да не предизвиква подвеждащи асоциации по отношение на състава, качеството, терапевтични или фармацевтични свойства или особености на лекарствения продукт.

§ 2. По смисъла на тази наредба:

1. "АТС код" е кодът на лекарствения продукт съгласно анатомо-терапевтично-химичната класификация, използвана от Световната здравна организация.

2. (изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) "Биологичен лекарствен продукт" е продукт, чието активно вещество е биологично вещество. Биологични лекарствени продукти са: имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или

от човешка плазма; лекарствените продукти, обхванати от точка 1 на приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г., утвърждаващ процедури на Общността за разрешаване на и контрол върху лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и постановяващ създаването на Европейска агенция по лекарствата; лекарствените продукти за модерна терапия, включени в приложение № 8.

3. "Биологично вещество" е вещество, което е произведено или извлечено от биологичен източник и за чието охарактеризиране и определяне на качеството се изисква комбинация от физични, химични, биологични изпитвания и оценка на производствения процес и контрола върху него.

4. "Гостоприемник" е клетка или организъм, възприемчив към определен инфекциозен агент или подпомагащ репликацията на плазмид, вирус или друга форма на чужда нуклеинова киселина.

5. "Заявител" е лицето по чл. 26, ал. 1 ЗЛПХМ.

6. "Изходен материал" е всяко вещество, от което се произвежда или извлича активното вещество. За биологичните лекарствени продукти под "изходен материал" се разбира всяко вещество с биологичен произход, като например микроорганизми, органи и тъкани с растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв и плазма) с човешки или животински произход, както и биотехнологични клетъчни конструкции (клетъчни субстрати, рекомбинантни или не, включително първични клетки).

7. (изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) "Продукт, получен чрез тъканно инженерство" е продукт, който:

а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, получени чрез клетъчно или тъканно инженерство, и

б) се представя като продукт, притежаващ свойства да възстановява, коригира или заменя човешка тъкан, или който се използва или прилага с такава цел.

Продуктът, получен чрез тъканно инженерство, може да съдържа клетки или тъкани от човешки или от животински произход, или и от двата вида. Клетките или тъканите могат да бъдат жизнеспособни или нежизнеспособни. Продуктът може да съдържа и допълнителни вещества, като например клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали, химически вещества, структури или матрици.

Продуктите, състоящи се изключително от нежизнеспособни човешки или животински клетки и/или тъкани, които не съдържат никакви жизнеспособни клетки или тъкани и които по правило не действат по фармакологичен, имунологичен или метаболитен път, се изключват от това определение.

За "получени чрез клетъчно или тъканно инженерство" се считат клетки и тъкани, които отговарят най-малко на едно от следните условия:

клетките или тъканите са били подложени на съществена манипулация, така че да бъдат постигнати биологичните характеристики, физиологичните функции или структурните качества, относими към планираното регенериране, корекцията или замяната; по-специално не се считат за съществени манипулациите, изброени в приложение I от Регламент (ЕО) № 1394/2007;

клетките или тъканите не са предназначени за изпълнението на същата основна функция или функции при реципиента както при донора.

8. (изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) "Лекарствен продукт за генна терапия" е биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана или прилагана на хора с цел регулиране, корекция, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;

б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантна нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генната

експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни заболявания.

9. "Макет" на опаковка е плоско изображение на опаковката в действителните ѝ цветове и размери, представляващо точно копие на опаковката, което (след прегъване и срязване, ако е необходимо), дава ясна представа за нейния триизмерен вид.

10. "Неклинични изпитвания" са всички фармакологични, фармакокинетични и токсикологични изпитвания, проведени върху животни или *in vitro*.

11. "Основно досие на активно вещество" (ASMF, Active substance master file) е изготвено от производителя на небиологично активно вещество досие за това активно вещество, съдържащо подробна информация по всички раздели на част 3.2.S от модул 3 на досието за разрешаване за употреба на лекарствен продукт, включително поверителна интелектуална собственост на производителя на веществото. Изискванията към съдържанието, оформлението и начина на представяне и използване на ASMF са описани в ръководството за процедурата за ASMF, публикувано на страницата в Интернет на Европейската агенция по лекарствата.

12. "Основно досие на ваксинен антиген" (Vaccine Antigen Master File) е самостоятелна част на досието за разрешаване за употреба на дадена ваксина, което съдържа цялата необходима информация за биологичното, фармацевтичното и химичното естество на всяко от активните вещества, които са част от лекарствения продукт. Тази самостоятелна част може да е обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от същия заявител или притежател на разрешението за употреба.

13. "Основно досие на плазма" (Plasma Master File) е самостоятелна документация, отделна от досието за разрешаване за употреба, която съдържа цялата подробна информация по отношение характеристиките на човешката плазма, използвана като изходен материал или суровина за производството на междинни фракции, съдържащи се в помощни вещества или активни вещества, които са част от лекарствен продукт или медицинско изделие, съгласно Директива 2000/70/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 16 ноември 2000 г. за допълнение и изменение на Директива 93/42/ЕИО по отношение на медицинските изделия, съдържащи в себе си стабилни продукти, получени от човешка кръв или плазма.

14. "Притежател на основното досие на активното вещество" е юридическото лице, което носи цялата отговорност за основното досие на активното вещество (обикновено това е производителят на активното вещество).

15. "Производство на активно вещество" включва цялостно или частично производство, разфасоване и опаковане на активното вещество преди неговото смесване в състава на лекарствен продукт, включително преопаковане и/или преетикетиране.

16. "Сертификат за съответствие на монографии на Европейската фармакопея (Сертификат за съответствие на Европейска фармакопея)" е сертификат, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, удостоверяващ, че посочените в сертификата монографии на Европейската фармакопея са подходящи за контрол на качеството на веществото и че ако тези монографии се прилагат (ако е необходимо - допълнени с изисквания, определени в сертификата и приложени към него), е възможно да се провери дали качеството на веществото е подходящо за използване в лекарствени продукти. Сертификатът гарантира, че всички възможни примеси и контаминанти от прилагания начин за производство (включително от изходните материали) на веществото могат да се контролират чрез изискванията в монографиите (допълнени с изискванията в сертификата, ако има такива).

17. (изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) "Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки (соматично-клетъчна терапия)" е биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени

манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, релевантни за предвиденото клинично приложение, или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и). Манипулациите, изброени в приложение I на Регламент (ЕО) № 1394/2007, не се считат за съществени манипулации;

б) представя се като притежаващ свойства за лечение, профилактика или диагностициране на заболяване или се използват и прилагат на хора с такава цел чрез фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

18. "Спецификация" е списък от изпитвания с посочване на аналитични методики и съответни критерии за приемане на резултатите от изпитванията (числени граници, интервали от стойности или други критерии), на които трябва да отговарят активното вещество, лекарственият продукт или определени материали на дадени етапи от производството, за да бъдат счестени за приемливи за предназначението им.

19. "Суровини" са всички други вещества, използвани за производството или извличането на активното вещество, от които активното вещество не произлиза пряко, като реагенти, хранителни среди, фетален телешки серум, добавки, буфери, използвани за хроматография, и др.

20. "TSE-сертификат" е сертификат за съответствие на монографията на Европейската фармакопея за продукти с риск от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата и здравеопазване.

21. "Човешки биоматериали" са всякакви протеини, клетки, тъкани и други биологични материали, получени от човек, които се използват *in vitro* или *ex vivo* за оценка на фармакокинетичните свойства на лекарствените вещества.

22. "Ex vivo" - във външна среда след изваждане от жив организъм (за последващо връщане в него).

23. "In vitro" - извън жив организъм.

24. "In vivo" - в жив организъм (Occurring in a living organism).

25. (нова - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) "Лекарствен продукт за модерна терапия" е всеки от следните лекарствени продукти:

а) лекарствен продукт за генна терапия;

б) лекарствен продукт за терапия със соматични клетки;

в) продукт, получен чрез тъканно инженерство.

26. (нова - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.) "Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия" е лекарствен продукт за модерна терапия, който отговаря на следните условия:

а) той трябва да включва като неразделна част от продукта едно или повече медицински изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или едно или повече активни имплантируеми медицински изделия по чл. 2, ал. 1, т. 2 от Закона за медицинските изделия, и

б) клетъчната и тъканната му част трябва да съдържа жизнеспособни клетки или тъкани; или

в) клетъчната или тъканната му част, съдържаща нежизнеспособни клетки или тъкани, трябва да може да упражнява върху човешкото тяло действие, което може да се счита за основно спрямо действието на посочените изделия.

§ 3. Документацията заедно с необходимите проби се представя на хартиен и електронен носител в съответния брой екземпляри съгласно приложение № 20.

§ 4. (1) В лекарствените продукти могат да бъдат влагани само оцветители, които отговарят на общите и специфичните изисквания и критерии съгласно Закона за храните и актовете по неговото прилагане.

(2) При изключване на дадено вещество от списъка на оцветителите, разрешени за използване в храни, се спазват сроковете и преходните периоди, определени за това вещество в нормативните актове по ал. 1.

Заклучителни разпоредби

§ 5. Наредбата се издава на основание чл. 42 ЗЛПХМ и отменя Наредба № 17 от 2001 г. за изискванията към данните, които съдържа документацията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти (ДВ, бр. 55 от 2001 г.).

§ 6. С тази наредба се въвеждат разпоредбите на Директива 2003/63/ЕО на Комисията за изменение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и Съвета за въвеждане на кодекс на Общността относно лекарствените продукти за хуманна употреба и на Директива 78/25/ЕИО относно оцветителите, които могат да бъдат използвани в лекарствените продукти.

Преходни и Заклучителни разпоредби КЪМ НАРЕДБА ЗА ИЗМЕНЕНИЕ И ДОПЪЛНЕНИЕ НА НАРЕДБА № 27 ОТ 2007 Г. ЗА ИЗИСКВАНИЯТА КЪМ ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТАЦИЯТА ЗА РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА И РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

(ОБН. - ДВ, БР. 33 ОТ 2010 Г., В СИЛА ОТ 30.04.2010 Г.)

§ 7. Подадените към влизането в сила на тази наредба заявления за разрешаване за употреба, за подновяване на разрешения за употреба и за промени в издадените разрешения за употреба на лекарствени продукти по утвърдена рецептура се разглеждат по реда и условията, предвидени в нея.

§ 8. Тази наредба въвежда разпоредбите на Директива 2009/120/ЕО на Комисията от 14 септември 2009 г. за изменение на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба по отношение на лекарствените продукти за модерна терапия (ОВ, L 242/3 от 15.09.2009 г.).

§ 9. Наредбата влиза в сила от деня на обнародването ѝ в "Държавен вестник" с изключение на § 1, 3 и 4, които влизат в сила от 5 април 2010 г.

Заклучителни разпоредби КЪМ НАРЕДБА ЗА ИЗМЕНЕНИЕ И ДОПЪЛНЕНИЕ НА НАРЕДБА № 27 ОТ 2007 Г. ЗА ИЗИСКВАНИЯТА КЪМ ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТАЦИЯТА ЗА РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА И РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

(ОБН. - ДВ, БР. 47 ОТ 2011 Г.)

§ 19. (1) Образците на заявление за разрешаване за употреба на лекарствен продукт, заявление за разрешаване за употреба/регистрация на хомеопатичен лекарствен продукт, заявление за промяна на разрешението за употреба/удостоверението за регистрация на лекарствен продукт, заявление за изменение на текста и/или оформлението на опаковка и/или

листовка, което не е свързано с промяна в кратката характеристика на продукта, заявление за прехвърляне на правата върху разрешение за употреба на лекарствен продукт и заявление за подновяване на разрешението за употреба се публикуват на [интернет страницата на ИАЛ](#).

(2) Изпълнителната агенция по лекарствата публикува на интернет страницата си указания, свързани с прилагането на наредбата.

Приложение № 1 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 1.1 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 2 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

(Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г., изм. - ДВ, бр. 25 от 2018 г.)

Модул 1: Административна информация

1.0. Придружително писмо

1.1. Изчерпателно съдържание на цялото досие (на всички модули от 1 до 5 включително)

1.2. (Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Заявление съгласно образец, утвърден от изпълнителния директор на ИАЛ. Към заявлението се прилагат следните документи:

1.2.1. документ за платена такса съгласно тарифата по чл. 21, ал. 2 ЗЛПХМ;

1.2.2. писмо за информирано съгласие от притежател на разрешението за употреба на разрешен лекарствен продукт - когато е приложимо;

1.2.3. официален документ, издаден от компетентен орган, съгласно съответното национално законодателство, доказващ, че заявителят е установен на територията на Европейското икономическо пространство (ЕИП) - данни за Единния идентификационен код на дружеството от Търговския регистър, а за дружествата, регистрирани в държава - членка на Европейския съюз, или в държава - страна по Споразумението за ЕИП - заверен препис от документ за актуална регистрация по националното законодателство, издаден от компетентен орган на съответната държава, преведен и легализиран по съответния ред;

1.2.4. документи, удостоверяващи, че лицето, което подава заявлението, е упълномощен представител на лицето по чл. 26 ЗЛПХМ, и пълномощно за кореспонденция от името на заявителя/притежателя на разрешението за употреба - със заверка, удостоверяваща представителната власт на упълномощителя, преведено и легализирано по съответния ред;

1.2.5. (отм. - ДВ, бр. 25 от 2018 г.)

1.2.6. разрешение за производство, издадено от регулаторния орган на държавата, в която се извършва производството (или еквивалент извън ЕИП, където е в сила споразумение за взаимно признаване на инспекциите или съответно споразумение с Европейската общност);

1.2.7. сертификат(и) за добра производствена практика или становище(а), удостоверяващи, че производството на лекарствения продукт и на активните вещества, влизащи в състава му, е извършено в съответствие със стандарти, най-малко еквивалентни на стандартите

на добрата производствена практика, издаден от компетентен орган на държава от Европейското икономическо пространство или от държава, с която е в сила споразумение за взаимно признаване на инспекциите;

1.2.8. за всяко активно вещество - декларация(и) от квалифицираното лице на притежателя на разрешение за производство, отговорен за освобождаване на партидите, и от квалифицираното лице на всеки от притежателите на разрешение за производство, разположени на територията на ЕИП, посочени в заявлението, където активното вещество се използва като изходен материал, че активното вещество се произвежда в съответствие с ръководствата за добра производствена практика за изходни материали, приети от Общността;

1.2.9. схема на всички места на производство и контрол, участващи в производствения процес на лекарствения продукт и на активното вещество;

1.2.10. (отм. - ДВ, бр. 25 от 2018 г.)

1.2.11. (отм. - ДВ, бр. 25 от 2018 г.)

1.2.12. придружително писмо от производителя на активното вещество съгласно приложение № 2.2;

1.2.13. писмо за достъп до основното досие на активното вещество съгласно приложение № 2.3 или копие от Сертификат за съответствие на Европейската фармакопея;

1.2.14. копие от писмено потвърждение от производителя на активното вещество, че ще информира заявителя в случай на промяна в производствения процес или спецификациите в съответствие с тази наредба (Приложение I от Директива 2001/83/ЕО);

1.2.15. сертификат(и) за съответствие на монографията на Европейската фармакопея относно спонгиформните енцефалопатии (TSE-сертификат);

1.2.16. писмено съгласие(я) на компетентните органи за освобождаване на генетично модифицирани организми (ГМО) в околната среда;

1.2.17. научна консултация от Комитета за лекарствени продукти за хуманната медицина и/или от държава(и) членка(и);

1.2.18. копие от разрешението(ята) за употреба в държава - страна по Споразумението за ЕИП, и еквивалентни документи за трети държави - при поискване;

1.2.19. копие от отказ за издаване на разрешение за употреба в държава - страна по Споразумението за ЕИП, или в трета държава, придружено с мотиви; информация за временно спиране или за прекратяване на действието на разрешението за употреба;

1.2.20. списък на представените със заявлението макети и проби/мостри;

1.2.21. копие от решението за определяне като лекарствен продукт, предназначен за лечение, профилактика или диагностика на редки заболявания;

1.2.22. списък на предложените (свободно избрани) имена и притежателите на разрешения за употреба в засегнатите държави от ЕИП - при процедури по взаимно признаване и децентрализирани процедури;

1.2.23. копие от сертификата на Европейската агенция по лекарствата за основно досие на ваксинен антиген (ОДВА);

1.2.24. копие от сертификата на Европейската агенция по лекарствата за основно досие на плазма (ОДП).

1.3. Информация за продукта

1.3.1. Кратка характеристика на продукта, проект за данните върху първичната и вторичната опаковка и проект за листовка на български език. В случай че досието е на английски език, същите се представят освен на български и на английски език. Кратката характеристика на продукта е съгласно приложение № 11. Проект за данните върху първичната и вторичната опаковка и проект за листовка са в съответствие с изискванията на глава VI на ЗЛПХМ и наредбата по чл. 170 ЗЛПХМ.

1.3.2. (доп. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Макети на първичната и вторичната опаковка и

листовките за лекарствения продукт в съответствие с изискванията на глава VI на ЗЛПХМ и наредбата по чл. 170 ЗЛПХМ. Макетът е копие на плоския дизайн на опаковката с истинските цветове, като включва точно копие на първична и вторична опаковка, представена двуизмерно. Представя се като хартиено копие или компютърно генерирана версия.

1.3.3. Мостри от първична и вторична опаковка и листовка (по възможност).

1.3.4. Резултати от консултация с целеви групи пациенти, за които е показан (предназначен) лекарственият продукт; при липса на такива се обосновава защо не е извършена консултация.

1.3.5. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Информация за продукта, одобрена в държавите - членки на Европейския съюз (където е приложимо).

1.3.6. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Информация на Брайлова азбука и декларация за изпълнение на изискванията по чл. 168, ал. 6 ЗЛПХМ, съответно на чл. 56а от Директива 2001/83 (ОВ, L 311/28.11.2001 г.).

1.4. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Информация за експертите

Представят се декларации, подписани от експертите по чл. 27, ал. 4 ЗЛПХМ, заедно с кратка информация за тяхното образование, обучение и професионален опит. Експертите трябва да имат подходяща специална и професионална квалификация.

1.5. Специфични изисквания към документацията към различни типове заявления съгласно приложения № 9, 10, 11 и 6.1

1.5.1. Библиографски заявления по чл. 30, ал. 1 ЗЛПХМ

Представя се обобщение на основанията и данните, доказващи, че активното(ите) вещество(а), влизащо(и) в състава на продукта, е (са) с добре установена употреба и с приемливо ниво на безопасност и ефикасност.

1.5.2. Заявления по чл. 28 ЗЛПХМ (генерични лекарствени продукти), по чл. 29, ал. 1 (хибридни лекарствени продукти) и по чл. 29, ал. 2 (подобни биологични лекарствени продукти)

Представя се:

1.5.2.1. обобщение на основанията и данните, доказващи, че лекарственият продукт, за който е подадено заявление, е генеричен на референтен лекарствен продукт, хибриден на референтен лекарствен продукт или подобен биологичен лекарствен продукт;

1.5.2.2. данни за датата на разрешаване за употреба на референтния продукт, ако е възможно;

1.5.2.3. декларация, че референтният лекарствен продукт не е под патентна защита на територията на Република България и че срокът по чл. 28, ал. 1 ЗЛПХМ е изтекъл.

1.5.3. Удължаване на защитата на данните

Този раздел се изисква в случаите, когато притежателят на разрешението за употреба/заявителят иска (допълнителна) защита на данните при ново показание или промяна в класификацията, съгласно чл. 28, ал. 7 и чл. 30, ал. 3 ЗЛПХМ.

За защита на данните по чл. 28, ал. 7 ЗЛПХМ се представя доклад, обосноваващ новостта на показанието и значителните клинични предимства в сравнение със съществуващите лечебни възможности по това показание.

За защита на данните по чл. 30, ал. 3 ЗЛПХМ се представя доклад, обосноваващ новостта на показанието и че са проведени значителни неклинични или клинични изпитвания във връзка с това показание.

1.5.4. Извънредни обстоятелства (разрешаване под условие)

За издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства по чл. 56 ЗЛПХМ в този раздел се представя обосновка, включваща следните аспекти:

1.5.4.1. невъзможност от страна на заявителя да представи изчерпателни неклинични и клинични данни за ефикасността и безопасността при нормални условия на употреба;

1.5.4.2. списък на неклиничните или клиничните данни, които не могат да бъдат

представени изчерпателно;

1.5.4.3. обосновка на основанията за разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства;

1.5.4.4. предложения за подробна информация във връзка със специфичните процедури/задължения, които трябва да бъдат изпълнени (процедури, свързани с безопасността, програма за изпитвания, условия за предписване или прилагане, информация за продукта).

1.5.5. Заявления за лекарствени продукти по чл. 32 ЗЛПХМ

Представя се писмо за информирано съгласие от притежателя на разрешението за употреба на лекарствения продукт заявителят да ползва съдържанието на неговите модули 3, 4 и 5 и да има достъп до съдържащата се в тях информация през цялото време, докато продуктът, за който се отнася заявлението, е разрешен за употреба. Ако в такъв случай се ползва и основно досие на активно вещество, се представя и съответно писмо за достъп във връзка със заявлението за разрешаване за употреба на лекарствения продукт.

1.5.6. Ползване на непубликувани данни от неклинични и клинични изпитвания със съгласие на притежателя на правата върху тях

Представя се писмо за информирано съгласие от притежателя на правата върху съответните данни заявителят да ги ползва във връзка със заявлението.

1.6. Оценка на риска за околната среда

Там, където е приложимо, заявленията за разрешения за употреба следва да включват преглед на оценката на риска, в която да се дава оценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт, както и предложения за подходящи указания и предупреждения в информацията за продукта (кратката характеристика на продукта, листовката и опаковките). Следва да се обърне внимание на риска за околната среда, свързан с освобождаването на лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно освобождаването на модифицирани организми в околната среда и отменянето на Директива на Съвета 90/220/ЕИО.

Информацията по отношение на риска за околната среда се представя като допълнение към модул 1.

Информацията се представя в съответствие с разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Европейската комисия във връзка с прилагането на същата директива.

Информацията следва да се състои от следното:

1.6.1. увод;

1.6.2. копие от писмено съгласие или съгласия за освобождаване на генетично модифицираните организми в околната среда с научноизследователски и развойни цели съгласно част В от Директива 2001/18/ЕО;

1.6.3. информацията, която се изисква съгласно Приложения II до IV към Директива 2001/18/ЕО, включително методи за откриване и идентифициране, както и уникалният код на генетично модифицирания организъм, плюс всякаква допълнителна информация по отношение на генетично модифицирания организъм или продукта, която е от значение за оценката на риска за околната среда;

1.6.4. доклад за оценката на риска за околната среда в съответствие с Приложение II към Директива 2001/18/ЕО, изготвен на базата на информацията, посочена в Приложения III и IV към Директива 2001/18/ЕО;

1.6.5. заключение с оглед на горепосочената информация, както и на оценката на риска за околната среда; заключението трябва да предлага подходяща стратегия за управление на риска, съдържаща план за наблюдение след издаването на разрешение за употреба и съответните данни, които следва да се включат в кратката характеристика на продукта, в опаковката и листовката по

отношение на генетично модифицираните организми и въпросния лекарствен продукт;

1.6.6. подходящи мерки за информирание на обществеността.

Следва също така да се включат и подпис на автора с дата, сведения за образованието, обучението и професионалния му опит, както и декларация за връзката между автора и заявителя.

1.7. Информация по отношение на защита на данните за лекарствени продукти, предназначени за лечение, профилактика и диагностика на редки заболявания

1.7.1. В случай че заявлението се отнася за показание, свързано със състояние, за което има издадено разрешение за употреба на лекарствен продукт, предназначен за лечение, профилактика и диагностика на редки заболявания, и е в сила периодът на защита на данните съгласно чл. 8 на Регламент (ЕО) № 141/2000, заявителят трябва да представи критичен доклад, разглеждащ евентуалната "подобност" на лекарствения продукт, за който се отнася заявлението, с разрешения за употреба лекарствен продукт, предназначен за лечение, профилактика и диагностика на редки заболявания. Докладът трябва да съдържа заключение дали продуктът е подобен, или не е.

1.7.2. В случай че лекарственият продукт, за който се отнася заявлението, е "подобен" на лекарствен продукт, за който е в сила периодът на защита на данните съгласно чл. 8 на Регламент (ЕО) № 141/2000, заявителят трябва да представи и обосновка, показваща, че е в сила някое от изключенията, посочени в чл. 8.3 на същия регламент.

В случай че притежателят на разрешението за употреба на лекарствения продукт, предназначен за лечение, профилактика и диагностика на редки заболявания, е дал съгласието си на заявителя, трябва да бъде представено подписано от притежателя на разрешението за употреба писмо, потвърждаващо съгласието му заявителят да подаде заявлението на основание член 8.3, буква "а" на Регламент (ЕО) № 141/2000.

В случай че заявлението се подава на основание член 8.3, буква "б" на Регламент (ЕО) № 141/2000, заявителят трябва да представи доклад, описващ защо снабдяването с разрешения за употреба лекарствен продукт се смята за недостатъчно. В доклада трябва да се опише конкретно недостигът и да се обоснове твърдението, че потребностите на пациентите с показанието за лечение, профилактика или диагностика на рядко заболяване не се покриват. Всички твърдения трябва да са обосновани с качествени и количествени данни.

В случай че заявлението се подава на основание член 8.3, буква "в" на Регламент (ЕО) № 141/2000 (лекарственият продукт, за който се отнася заявлението, е по-безопасен, по-ефикасен или по друг начин клинично превъзхожда разрешения за употреба продукт), заявителят трябва да представи критичен доклад, обосноваващ защо може да се смята, че предлаганият продукт клинично превъзхожда разрешения за употреба продукт, в съответствие с член 8.3, буква "в" на Регламент (ЕО) № 141/2000 и член 3.3, буква "г" на Регламент (ЕО) № 847/2000.

1.8. Информация по отношение на лекарствената безопасност

1.8.1. Система за лекарствена безопасност

Представя се подробно описание на системата за лекарствена безопасност, която ще бъде въведена от заявителя, съгласно чл. 27, ал. 1, т. 12 ЗЛПХМ.

То трябва да включва доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за лекарствената безопасност съгласно чл. 186 ЗЛПХМ, и с необходимите средства за съобщаване на всякаква нежелана лекарствена реакция, възникнала в Европейската общност или в трета страна.

Този раздел се изисква при всяко ново заявление (включително за разширяване обхвата на разрешението за употреба).

1.8.2. Система за управление на риска

Представя се подробно описание на системата за управление на риска, която ще бъде въведена от заявителя, съгласно чл. 27, ал. 1, т. 12 ЗЛПХМ.

Подробното описание на системата за управление на риска се представя под формата на

европейски план за управление на риска.

Европейски план за управление на риска трябва да се представи при всяко ново разрешаване за употреба на:

1.8.2.1. продукт, съдържащ ново активно вещество;

1.8.2.2. подобен биологичен лекарствен продукт;

1.8.2.3. генеричен/хибриден лекарствен продукт, когато за референтния лекарствен продукт има съмнение относно безопасността, изискващо допълнителни действия за свеждане до минимум на риска или разликите между хибридни и референтния продукт предполагат разлика в рисковете, както и в други случаи по искане на Изпълнителната агенция по лекарствата или ако заявителят смята, че е необходим такъв план.

Планът за управление на риска се представя като самостоятелен документ, придружен от съпътстващи документи, когато е необходимо.

1.9. Информация относно клинични изпитвания

Представя се декларация, че при клиничните изпитвания, проведени извън територията на Европейския съюз, са спазени етичните принципи на добрата клинична практика, както и списък на всички изпитвания (с номера на протоколите), проведени в трети държави, с посочване на съответните държави.

1.10. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Информация, свързана с педиатрията

В съответствие с чл. 7, 8 и 30 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ, L 378/27.12.2006 г.) информацията по тази точка се изисква за:

а) ново заявление за разрешаване за употреба на лекарствен продукт (с изключение на генерични, хибридни и биологично подобни продукти, продукти с добре установена употреба, традиционни растителни и хомеопатични продукти), който не е разрешен за употреба в държава - страна по Споразумението за ЕИП, към 26 юли 2008 г.;

б) заявления за нови показания, нови лекарствени форми и нови начини на приложение за разрешени за употреба лекарствени продукти (с изключение на генерични, хибридни и биологично подобни продукти, продукти с добре установена употреба, традиционни растителни и хомеопатични продукти) до 26 януари 2009 г., които са защитени чрез сертификат за допълнителна защита или чрез патент, който отговаря на условията за получаване на такъв сертификат;

в) заявление за разрешаване за употреба на лекарствен продукт, предназначен изключително за приложение в педиатрията.

Представят се следните документи:

1.10.1. копие от решение на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) за освобождаване на конкретен лекарствен продукт от задължението за представяне на План за педиатрично изследване (ППИ); или

1.10.2. копие от решение на ЕМА за освобождаване на конкретен клас лекарствени продукти от задължението за представяне на ППИ; или

1.10.3. копие от последната версия на решението(ята) на ЕМА за ППИ (включително за отсрочване на задължението за представяне на ППИ - ако е приложимо) и ако са налични:

1.10.3.1. копие от становище и доклад на Педиатричния комитет на ЕМА за съответствие на ППИ;

1.10.3.2. доклад за съответствие на ППИ от заявителя в случаите, в които съответствието не е удостоверено от компетентен орган;

1.10.3.3. преглед на резултатите от ППИ в табличен вид, посочващ заявленията, с които е подаден или ще бъде подаден, статуса на заявленията, както и връзката им с това заявление.

1.11. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

- 1.12. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)
- 1.13. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)
- 1.14. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)
- 1.15. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)
- 1.16. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)
- 1.17. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)
- 1.18. (зал. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 2.1 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

Изисквания към формата и съдържанието на кратка характеристика на продукта

Това приложение трябва да се използва заедно със съответните ръководства на Европейската агенция по лекарствата, по-специално с "Ръководство за кратката характеристика на продукта".

За всяко количество на активното вещество в дозова единица, %, определена маса или обем, както и за всяка лекарствена форма се представят отделни кратки характеристики, в които се съдържат всички видове опаковки по отношение на количеството и лекарствената форма.

Стандартните текстове, включени в това приложение, трябва да се използват, когато това е необходимо. Ако заявителят се отклонява от тези текстове поради спецификата на продукта, различните или допълнителните текстове ще се разглеждат на базата на всеки отделен случай.

1. Име на лекарствения продукт

Посочват се име (свободно избрано), количество на активното вещество в дозова единица, %, определена маса или обем, лекарствена форма.

Не се поставят символи като ® ТМ в текста; "таблетки" и "капсули" се изписват в множествено число.

2. Качествен и количествен състав

Посочва се името на активното вещество(а) на български език и в скоби на английски език с курсив.

Посочват се качественият и количественият състав на активното вещество и помощните вещества, които са от значение за правилното приложение на продукта. Използва се общоприетото или химичното име. Виж също "Ръководство за помощните вещества", том 3 на "Правила на Европейската общност за лекарствени продукти" (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union).

Включва се текст "За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1. "

3. Лекарствена форма

Лекарствената форма се посочва в единствено число според "стандартните термини", публикувани от Съвета на Европа. Когато има кратък стандартен термин за използване върху малки по размер първични опаковки, той се изписва в скоби.

Дава се описание на външния вид на лекарствената форма, такава каквато ще бъде на пазара, включително информация за рН и осмолалитет.

Информация за външния вид след разтваряне/суспендиране на парентерални разтвори се посочва в точка 6.6.

Когато е необходимо, се използват следните текстове "Делителната черта е за подпомагане на счупването с цел да се улесни поглъщането, а не за да разделя на равни дози" или "Таблетката може да бъде разделена на две равни половини".

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Когато е приложимо, се използва следният текст "Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели. "

Резултати от клинични изпитвания се посочват в т. 5.1.

4.2. Дозировка и начин на приложение

В случаите на ограничено лекарско предписание тази точка започва с посочване на условията.

Начинът на приложение включва указания за правилна употреба от медицински специалисти или от пациента. По-подробни практически указания за пациента могат да се включат в листовката, например за инхалатори, подкожно самоинжектиране.

Указания за приготвяне се посочват в т. 6.6 или в т. 12 и се прави препратка тук.

Когато е приложимо, се използват някои от следните текстове:

"Не се препоръчва употребата на (свободно избрано име) при деца над/под (Y години) поради липсата на/недостатъчни данни за безопасността и/или ефикасността" (вж. т. 5.1/5.2).

"Опитът при деца е ограничен. "

"Липсва опит при деца" (вж. т. 4.4/5.2).

"(Свободно избрано име) няма подходящи показания за употреба при деца. "

"(Свободно избрано име) е противопоказан при деца" (вж. т. 4.3).

4.3. Противопоказания

Когато е приложимо, се използва следният текст "Свърхчувствителност към активното вещество/а или към някое от помощните вещества или (име на остатъчното/ите вещество/а)".

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато е приложимо, се използва някой от следните текстове:

"Няма проучвания за взаимодействията".

"Проучвания за взаимодействията има само при възрастни".

4.6. Бременност и кърмене

Използва се специфичното изразяване за бременност и кърмене (вж. Приложение I на "Ръководство за кратката характеристика на продукта" от "Бележки към заявителите" (Notice to Applicants), том 2С).

Резултати от изпитвания за репродуктивна токсичност се включват в т. 5.3 и ако е необходимо, се прави препратка тук.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато е приложимо, се използва някой от следните текстове:

"(Свободно избрано име) не повлиява или повлиява пренебрежимо/повлиява в малка до умерена степен/повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини".

"Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини".

"Не е приложимо".

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Използва се Конвенция за честота и системно-органна класификация от база данни на медицински речник за регулаторна дейност (MedDRA frequency convention and system organ class database).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на сериозността.

4.9. Предозиране

Описват се симптомите, спешните процедури и антидоти (ако има такива) в случаите на предозиране.

Когато е приложимо, се използва текстът "Няма съобщения за случаи на предозиране".

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Посочва се фармакотерапевтичната група: "група (възможно най-ниското ниво)", АТС код: "код".

За продукти, одобрени при "извънредни обстоятелства", се включва следният текст: "Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при "извънредни обстоятелства".

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта/по научни съображения/ по етични причини до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и ще актуализира тази кратка характеристика на продукта според изискванията. "

5.2. Фармакокинетични свойства

5.3. Предклинични данни за безопасност

Когато е необходимо се използват някои от следните текстове:

"Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност".

"При неклиничните изпитвания ефекти се наблюдават само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи спрямо максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба".

"Следните нежелани реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и с възможно значение за клиничната употреба".

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Всяко се изписва на отделен ред според различните части на продукта.

Името на помощното(ите) вещество(а) се изписва на български език.

6.2. Несъвместимости

Използва се някой от следните текстове:

"Не е приложимо".

"При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти".

"Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на тези, посочени в т. 6.6".

6.3. Срок на годност

Посочва се срокът на годност на крайния продукт и срокът на годност след отваряне и/или разтваряне/суспендиране/разреждане. Посочва се само един цялостен срок на годност, независимо че различните компоненти на продукта може да имат различен срок на годност (например прах и разтворител).

Срокът се посочва като ".../6 месеца/1 година/18 месеца/2 години/30 месеца/3 години/...".

6.4. Специални условия на съхранение

Условията на съхранение се изписват според термините, приети от Изпълнителната агенция по лекарствата.

Посочват се общите условия на съхранение на крайния продукт с препратка към т. 6.3, когато е необходимо: "За условията на съхранение на разтворения/суспендирания/разредения лекарствен продукт, вж. т. 6.3".

6.5. Данни за опаковката

Изброяват се всички видове опаковки. Когато е приложимо, се добавя текстът: "Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба".

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Когато е необходимо, се посочват практически указания за приготвяне и работа с продукта, включително изхвърлянето на лекарствения продукт и на отпадните материали от неговото използване.

Използва се някой от следните текстове:

"Няма специални изисквания".

"Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания".

7. Притежател на разрешението за употреба

Посочват се името и адресът. Името на държавата се изписва на български език. Посочват се телефон, факс или електронна поща. Не се посочва web страница.

8. Номер(а) на разрешението за употреба

Попълва се от притежателя на разрешението за употреба след издаването на разрешение за употреба.

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Използва се едно от следните обозначения:

"ДД/ММ/ГГГГ"; "ДДД месец ГГГГ".

Попълва се от притежателя на разрешението за употреба след издаването на разрешение за употреба или след подновяването му.

Датата трябва да съответства на първоначалното разрешение на съответния лекарствен продукт. Тя не трябва да отразява одобренията на отделните количества на активното вещество в дозова единица, %, определена маса или обем/разновидностите, получени чрез последващи промени и/или разширяване на разрешението за употреба.

Посочват се както датата на първоначалното разрешение за употреба, така и датата на (последното) му подновяване, ако е подновено, по начина, показан в следния пример:

Дата на първо разрешение: 3 април 1985 г.

Дата на последно подновяване: 3 април 2000 г.

10. Дата на актуализиране на текста

Попълва се от притежателя на разрешението за употреба след отпечатването на промяна в кратката характеристика на продукта по следния начин:

"ММ/ГГГГ"

11. Дозиметрия

Тази точка се попълва за радиофармацевтици. Включват се подробни данни от вътрешната радиационна дозиметрия.

12. Инструкции за приготвяне на радиофармацевтици

Тази точка се попълва за радиофармацевтици. Включват се подробни указания за екстемпоралното приготвяне и контрола на качеството на такива препарати и когато е приложимо, максималното време на съхранение, през което всякакъв междинен препарат като елуат или готов за употреба лекарствен препарат ще отговарят на неговата спецификация.

Могат да бъдат включени следните текстове:

"Неизползваният продукт или отпадният материал от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания".

"Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на страницата в Интернет на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.eu.int/>".

Приложение № 2.2 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

Част от придружително писмо за основно досие на активно вещество

Това основно досие на активно вещество се подава във връзка със заявление за разрешаване за употреба:

Номер на процедурата:

Име на продукта:

Име на заявителя/притежателя на разрешението за употреба по съответното заявление:

Засегнати държави членки при взаимно признаване:

И описва производствения процес и спецификациите на активното вещество (или на едно от активните вещества) в това заявление за разрешаване за употреба.

Име на активното вещество:

Номерът на версията на това основно досие на активното вещество е

- номер на версията на частта на заявителя:

- номер на версията на частта с ограничен достъп:

Това основно досие на активно вещество е подавано преди за оценка със заявление за разрешаване за употреба на лекарствен продукт в Европейския съюз:

Не

Да, по следната национална, централизирана, децентрализирана или процедура по взаимно признаване:

Номер на националната, централизираната, децентрализираната или процедурата по взаимно признаване:

Име на продукта по националната, централизираната, децентрализираната или процедурата по взаимно признаване:

Номера на разрешенията и дата на одобряване на съответните продукти:

Докладчик или референтна държава членка:

Засегнати държави членки при взаимно признаване/децентрализирана процедура:

Номер на версията на частта на заявителя:

Номер на версията на частта с ограничен достъп:

Забележка.

Информацията, отбелязана с курсив, може да не се попълва, ако не е известна.

Информацията, отбелязана с нормален шрифт, се изисква задължително.

Приложение № 2.3 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

Писмо за достъп

[Адрес на ИАЛ]

[Дата и населено място]

Писмо за достъп

Номер на основното досие на активното вещество: [ако е известен (ако не, се дава от Изпълнителната агенция по лекарствата, или номер на процедурата)]

Място на производство: [име и адрес]

Притежател на основното досие на активното вещество: [име и адрес]

С настоящото горепосоченият притежател на основното досие на активното вещество упълномощава Изпълнителната агенция по лекарствата да се позовава на и да преглежда гореупоменатото основно досие на активно вещество във връзка със следното(ите) заявление(я) за разрешаване за употреба или промяна на разрешение за употреба (1), подадено(и) от [име /притежател на разрешението за употреба/заявител] на [планирана дата за подаване на заявлението(ята)]:

[Име на продукта и номер на разрешението за употреба, ако е известен]

[Име на заявителя или притежателя на разрешението за употреба]

Горепосоченият притежател на основното досие на активното вещество се задължава да осигури постоянство в качеството на партидите и да информира [име на притежателя на разрешението за употреба/заявителя] и ИАЛ за всяка промяна в основното досие на активното вещество.

Подпис от името на притежателя на основното досие на активното вещество

[Име и адрес]

[Подпис]

(*1) Въвеждане на ново основно досие на активно вещество от нов производител на активно вещество.

Приложение № 3 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "б"

Модул 2: Резюмета на данните в модули 3, 4 и 5

Този модул има за цел да обобщи химико-фармацевтичните и биологичните данни, неклиничните и клиничните данни, представени в модули 3, 4 и 5 от досието за разрешаване за употреба на лекарствения продукт. Той съдържа докладите/прегледите, посочени в чл. 27, ал. 4 ЗЛПХМ. Трябва да бъдат разгледани и анализирани критичните въпроси. Трябва да бъдат представени фактологични резюмета, както и данни в табличен формат. В тези доклади се включват препратки към данните в табличен формат или към информацията, която се съдържа съответно в самата документация в модул 3 на досието (химико-фармацевтична и биологична документация), модул 4 (доклади от неклинични изпитвания) и модул 5 (доклади от клинични изпитвания).

Информацията, която се съдържа в модул 2, се представя в съответствие с формата, съдържанието и системата за номериране, посочени в "Бележки към заявителите" (Notice to Applicants), том 2. Прегледите и резюметата трябва да отговарят на основните принципи и изисквания, изложени по-долу:

2.1. Общо съдържание

Модул 2 включва съдържание на научната документация, представена в модули от 2 до 5 включително.

2.2. Увод

Представя се информация за фармакологичния клас, начина на действие и предлаганата клинична употреба на продукта, за който се иска разрешение за употреба.

2.3. Общо резюме на качеството

В общото резюме на качеството се представя преглед на химико-фармацевтичните и биологичните данни.

Следва да се наблегне на ключовите критични параметри и въпроси, свързани с аспектите на качеството, а в случаите, в които не са били следвани съответните ръководства, се представя и съответната аргументация. Този документ следва обхвата и профила на съответните подробни данни, представени в модул 3.

Формата и съдържанието на резюмето трябва да бъдат съобразени с изискванията, изложени в "Бележки към заявителите" (Notice to Applicants), том 2В.

2.4. Преглед на неклиничните данни

В този преглед се оценява цялостно и критично неклиничната оценка на лекарствения продукт, извършена чрез изпитвания върху животни и/или *in vitro*. Трябва да се вземат предвид съществуващите ръководства за провеждането на изпитвания. В прегледа трябва да се включат обсъждане и обосновка на стратегията на изпитванията, както и на отклоненията от съответните ръководства и спазването на Добрата лабораторна практика при проведените изпитвания. С

изключение на биологичните лекарствени продукти следва да се включи оценка на примесите и разпадните продукти, както и на техните потенциални фармакологични и токсикологични ефекти. Трябва да се обсъдят последиците от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и профила на примесите между веществото, което е използвано при неклиничните изпитвания, и продукта, който се планира да бъде пуснат на пазара.

При биологични лекарствени продукти трябва да се направи оценка на сравнимостта на материала, използван в неклиничните изпитвания, в клиничните изпитвания и лекарствения продукт, който се планира да бъде пуснат на пазара.

За всяко ново помощно вещество се изисква оценка на неговата безопасност.

В случай че вместо проведени от заявителя изпитвания е ползвана публикувана научна литература, това трябва да бъде обосновано, като бъдат обсъдени дизайнът на изпитванията и наличието на информация за качеството на партидите лекарствено вещество, използвано при тези изпитвания.

Трябва да се определят характеристиките на лекарствения продукт, установени при неклиничните изпитвания, и да се обсъди значението на резултатите относно безопасността на лекарствения продукт във връзка с предвидената клинична употреба при хора.

2.5. Преглед на клиничните данни

Този преглед има за цел да представи критичен анализ на клиничните данни, включени в клиничното резюме и в модул 5 на досието. Трябва да бъде представен подходът при клиничното разработване на лекарствения продукт, включително дизайнът на критичните изпитвания, решенията по отношение на изпитванията и провеждането им.

Трябва да се представи кратък преглед на резултатите от клиничните изпитвания, включително важните ограничения при клиничното разработване, както и оценка на ползите и рисковете, основана на заключенията от клиничните изпитвания. Изисква се интерпретация относно начина, по който данните за ефикасност и безопасност подкрепят предложената доза и заявените показания, както и оценка на това, как чрез кратката характеристика на продукта и други подходи ще се оптимизират ползите и ще се ограничат рисковете.

Прегледът на клиничните данни трябва да представи кратко обсъждане и интерпретация на клиничните данни в досието заедно с всякаква друга съществена информация (например данни от изпитвания върху животни или особености в качеството на продукта, които могат да имат клинично значение).

Трябва да се разгледат и оценят възникналите при разработването въпроси във връзка с ефикасността и безопасността, както и нерешените въпроси, като се опишат и планове за решаването им.

Следва да се обяснят основанията за важните и необичайните аспекти в информацията за употреба на продукта.

2.6. Резюме на неклиничните данни

Резултатите от фармакологичните, фармакокинетичните и токсикологичните изпитвания, проведени върху животни/*in vitro*, трябва да се представят като фактологични писмени резюмета и резюмета в табличен вид в следния ред:

2.6.1. Увод

2.6.2. Писмено резюме на фармакологичните данни

2.6.3. Резюме в табличен формат на фармакологичните данни

2.6.4. Писмено резюме на фармакокинетичните данни

2.6.5. Резюме в табличен формат на фармакокинетичните данни

2.6.6. Писмено резюме на токсикологичните данни

2.6.7. Резюме в табличен формат на токсикологичните данни

Формата и съдържанието на резюмето трябва да бъдат съобразени с изискванията на "Бележки към заявителите" (Notice to Applicants), том 2B.

2.7. Резюме на клиничните данни

Представя се подробно фактологично резюме на клиничната информация относно лекарствения продукт, включена в модул 5 на досието. Резюмето включва резултатите от всички биофармацевтични и клинично фармакологични изпитвания, както и от изпитванията за клинична ефикасност и безопасност. Изисква се и кратък обзор на отделните изпитвания.

Резюмираната клинична информация се представя в следния ред:

2.7.1. Биофармацевтично резюме и съответните аналитични методи

2.7.2. Резюме на клинично фармакологичните изпитвания

2.7.3. Резюме на клиничната ефикасност

2.7.4. Резюме на клиничната безопасност

2.7.5. Кратки обзори на отделните изпитвания

Формата и съдържанието на резюмето трябва да бъдат съобразени с изискванията на "Бележки към заявителите" (Notice to Applicants), том 2В.

Приложение № 4 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в"

Модул 3: Химико-фармацевтична и биологична документация за лекарствени продукти, съдържащи химични и/или биологични активни вещества

I. Общото съдържание на модул 3 е, както следва:

3.1. Съдържание на модул 3

3.2. Данни

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. Номенклатура

3.2.S.1.2. Структура

3.2.S.1.3. Общи свойства

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

3.2.S.2.2. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

3.2.S.2.3. Контрол на материалите

3.2.S.2.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

3.2.S.2.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

3.2.S.2.6. Разработване на производствения процес

3.2.S.3. Охарактеризиране

3.2.S.3.1. Структура и други характеристики

3.2.S.3.2. Примеси

3.2.S.4. Контрол на активното вещество

3.2.S.4.1. Спецификация

3.2.S.4.2. Аналитични методики

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

3.2.S.4.5. Обосноваване на спецификацията

3.2.S.5. Стандартни вещества или сравнителни материали

3.2.S.6. Система опаковка-затваряне

3.2.S.7. Стабилност

3.2.S.7.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

3.2.S.7.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаване за

употреба/регистрация и задължения, свързани със стабилността

3.2.S.7.3. Данни за стабилност

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

3.2.P.2. Фармацевтично разработване

3.2.P.2.1. Съставки на лекарствения продукт

3.2.P.2.1.1. Активно вещество

3.2.P.2.1.2. Помощни вещества

3.2.P.2.2. Лекарствен продукт

3.2.P.2.2.1. Разработване на лекарствения продукт

3.2.P.2.2.2. Излишъци

3.2.P.2.2.3. Физикохимични и биологични свойства

3.2.P.2.3. Разработване на производствения процес

3.2.P.2.4. Система опаковка-затваряне

3.2.P.2.5. Микробиологични особености

3.2.P.2.6. Съвместимост

3.2.P.3. Производство

3.2.P.3.1. Производител(и)

3.2.P.3.2. Производствена рецепта

3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

3.2.P.4. Контрол на помощните вещества

3.2.P.4.1. Спецификации

3.2.P.4.2. Аналитични методики

3.2.P.4.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.P.4.4. Обосноваване на спецификациите

3.2.P.4.5. Помощни вещества от човешки или животински произход

3.2.P.4.6. Нови помощни вещества

3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт

3.2.P.5.1. Спецификация(и)

3.2.P.5.2. Аналитични методики

3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.P.5.4. Анализ на партиди

3.2.P.5.5. Охарактеризиране на примеси

3.2.P.5.6. Обосноваване на спецификациите

3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали

3.2.P.7. Система опаковка-затваряне

3.2.P.8. Стабилност

3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

3.2.P.8.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаването за

употреба/регистрацията и задължения във връзка със стабилността

3.2.P.8.3. Данни за стабилност

3.2.A. Приложения

3.2.A.1. Помещения и оборудване

3.2.A.2. Оценка на безопасността във връзка със странични агенти

3.2.A.3. Помощни вещества

3.2.R. Регионална информация

3.2.R.1. Схема за валидиране на производствения процес на лекарствения продукт

3.2.R.2. Медицински изделия (представляващи част от крайния продукт)

3.2.R.3. Сертификат(и) за съответствие

3.2.R.4. Лекарствени продукти, които съдържат или в чийто процес на производство се използват материали от животински и/или човешки произход

3.3. Библиография

II. Основни принципи и изисквания

1. Представените химични, фармацевтични и биологични данни за активните вещества и за крайния лекарствен продукт трябва да обхващат цялата съществена информация относно разработването, производствения процес, охарактеризирането и свойствата, действията и изискванията за контрол на качеството и за стабилността, както и описание на състава и формата на предлагане на крайния лекарствен продукт.

2. Информацията се представя в две основни части: част 3.2.S - за активните вещества, и част 3.2.P - за крайния лекарствен продукт. Когато лекарственият продукт съдържа повече от едно активно вещество, в част 3.2.S се представя пълна информация за всяко активно вещество поотделно.

3. В този модул се представя подробна информация за изходните материали и суровините, използвани по време на производството на активните вещества, и за помощните вещества, включени в производствената рецепта на крайния лекарствен продукт.

4. Всички процедури и методи, използвани за производството и контрола на активните вещества и крайния лекарствен продукт, се описват достатъчно подробно, така че да могат да бъдат възпроизведени при контролните изпитвания, провеждани по искане на Изпълнителната агенция по лекарствата. Всички методиките за изпитване трябва да съответстват на актуалното състояние на научния прогрес и трябва да са валидирани. Представят се и резултатите от проучванията във връзка с валидирането. При методиките за изпитване, включени в Европейската фармакопея, описанието на методиката се замества с точното ѝ посочване в съответната монография или обща глава на фармакопеята, ако там методиката е описана достатъчно подробно.

5. Монографиите на Европейската фармакопея се прилагат за всички вещества, препарати и лекарствени форми, които са включени в нея. За другите вещества всяка държава членка може да изисква спазване на националната си фармакопея.

Когато даден материал, включен в Европейската фармакопея или във фармакопея на държава членка, е произведен по начин, вследствие на който е възможно да съдържа примеси, които не се контролират в монографията на фармакопеята, тези примеси и максималните им допустими граници трябва да се обявят и трябва да се опише подходяща методика за изпитването им. В случаите, когато спецификация, съдържаща се в монография на Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, може да се окаже недостатъчна за осигуряване на качеството на веществото, Изпълнителната агенция по лекарствата може да изиска от притежателя на разрешението за употреба по-подходящи спецификации.

При аналитични методиките, включени в Европейската фармакопея, описанието във всеки раздел може да бъде заменено с точното им посочване в съответната монография(и) или обща(и) глава(и) на фармакопеята, ако там методиките са описани достатъчно подробно.

6. В случай че изходен материал, суровина, активно вещество или помощно вещество не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопея на държава членка, би могло да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета държава. В такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено с превод, ако е необходим, и валидиране на аналитичните методиките, съдържащи се в монографията.

7. Когато за активно вещество, изходен материал, суровина или помощно вещество има актуален Сертификат за съответствие на монография на Европейската фармакопея, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, заявителят трябва да го представи в

съответния раздел на този модул на досието. Тези сертификати заместват данните в съответните раздели на модул 3 от досието, ако производителят на съответния материал писмено е уверил заявителя, че производственият процес не е променян след издаване на сертификата за съответствие. В случай че сертификатът за съответствие съдържа твърде малко информация (напр. за стабилността), може да е необходимо в досието да бъде представена допълнителна информация. Когато се използва сертификат за съответствие за стерилно активно вещество, в досието трябва да бъдат включени данни за процеса за стерилизация, използван при производството му, и съответното валидиране на процеса.

8. За добре определено активно вещество подробното описание на производствения процес, описанието на контрола на качеството по време на производство и валидирането на процесите могат да бъдат представени в Изпълнителната агенция по лекарствата директно от производителя на активното вещество в отделен документ (основно досие на активното вещество, ASMF). В такъв случай производителят трябва да предостави на заявителя на лекарствения продукт всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорността за лекарствения продукт. В раздел 3.2.S на досието заявителят трябва да представи копие от най-новата версия на отворената част на основното досие на активното вещество, като тя трябва да е идентична с тази, представена в Изпълнителната агенция по лекарствата от производителя на активното вещество. Производителят трябва да е потвърдил писмено на заявителя, че гарантира постоянство на качеството на партидите и няма да променя производствения процес и спецификациите, без да уведоми заявителя. За промяна се представя заявление в Изпълнителната агенция по лекарствата, заедно със съответните документи и данни.

9. В случай че се използват материали, произхождащи от преживни животни, на всеки етап от производствения процес заявителят трябва да докаже съответствието на използваните материали с актуалното "Ръководство относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарна медицина", публикувано от Европейската комисия в "Официален вестник" на Европейския съюз. Доказването на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) съответният Сертификат за съответствие на монография на Европейската фармакопея относно спонгиформните енцефалопатии, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, или като се представят научни данни за потвърждаване на съответствието.

10. За странични агенти се представя информация, в която се оценява рискът по отношение на потенциално замърсяване със странични агенти (вируси или други) съгласно съответните ръководства и съответните общи глави и обща монография на Европейската фармакопея.

11. Цялата специална апаратура и оборудване, които могат да се използват на който и да е етап от производствения процес и при контрола на лекарствения продукт, се описват достатъчно подробно.

12. В случай че лекарственият продукт съдържа медицински изделия, ако е приложимо, се представя СЕ маркировката, изискваща се за медицинските изделия съгласно законодателството на Европейската общност.

13. До името на всеки раздел на част 3.2.S се посочват името на активното вещество, за което се отнася съответният раздел, и неговият производител. До името на всеки раздел на част 3.2.P се посочват името на лекарствения продукт, за който се отнася разделът, и съответната лекарствена форма. До името на раздел 3.2.A.1 в скоби се посочват името на продукта и производителят, за които се отнасят данните. Раздел 3.2.A.1 се изисква само за биологични продукти. До името на раздел 3.2.A.2 се посочват името на продукта, лекарствената форма и производителят.

В модул 3 на досието специално внимание се отделя на следните елементи:

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. Номенклатура

Информацията относно номенклатурата на активното вещество включва препоръчаното международно непатентно име; фармакопейно име (в Европейската фармакопея или, ако в нея няма - в друга фармакопея), химично име/имена; фирмен или лабораторен код; други непатентни имена; регистрационен номер съгласно Chemical Abstract service (CAS №).

3.2.S.1.2. Структура

Представят се съответната структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимична формула, молекулна формула и относителна молекулна маса.

3.2.S.1.3. Общи свойства

Трябва да бъдат посочени физикохимичните и другите свойства на активното вещество, напр. външен вид, цвят, физично състояние, полиморфизъм, разтворимост, профили на разтваряне, рН и рКа, точки на топене и/или кипене, хигроскопичност и др., включително биологичната активност при биологични лекарствени продукти.

3.2.S.2. Производство

Описанието на производствения процес на активното вещество представя задължението, което поема заявителят по отношение на производството на активното вещество. За да се опишат адекватно производственият процес и неговият контрол, следва да се представи подходяща информация съгласно ръководствата, публикувани от Европейската агенция по лекарствата. В случай, че наличието на потенциално патогенни странични агенти е неизбежно, съответният материал се използва само ако по-нататъшната обработка в производствения процес осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което трябва да е валидирано.

3.2.S.2.1. Производител(и)

Представят се имената, адресите и отговорностите на всеки производител, включително на подизпълнителите, както и на всяко място на производство или място, на което се извършват производство и изпитвания.

3.2.S.2.2. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

3.2.S.2.3. Контрол на материалите

Всички материали, необходими за производството на активното вещество (напр. суровини, изходни материали, разтворители, реактиви, катализатори), трябва да са изброени, като е посочено мястото на всеки материал в производствения процес и е представена информация относно качеството и контрола на тези материали. Трябва да бъде представена информация, показваща, че материалите отговарят на стандарти, съответстващи на предназначението им.

За биологични лекарствени продукти се прилагат следните допълнителни изисквания:

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

Заявителят следва да покаже, че активното вещество отговаря на актуалното "ръководство относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти", публикувано от Европейската комисия в "Официален вестник" на Европейския съюз.

Когато се използват клетъчни банки, трябва да бъде показано, че характеристиките на клетките са останали непроменени след броя субкултивирания, използвани за производството, както и при по-голям от използвания брой субкултивирания.

Посевните материали, клетъчните банки, сборните плазма или серум и другите материали от биологичен произход, а доколкото е възможно, и материалите, от които те се получават, трябва да се изпитват за странични агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни странични агенти не може да бъде предотвратено, съответният материал може да се използва само ако по-нататъшната обработка

осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което трябва да е валидирано.

Винаги когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от посевни серии и на установени клетъчни банки. За бактериалните и вирусните ваксини характеристиките на инфекциозния агент трябва да се доказват на посевния материал. При живите ваксини освен това трябва да се докаже стабилността на атенюирането на посевния материал; ако това доказателство не е достатъчно, атенюирането трябва да се доказва и на етапа на производство.

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, произходът, критериите и процедурите за събиране, транспортиране и съхранение на изходния материал трябва да бъдат описани и документирани в съответствие с изискванията, описани в приложение № 4.1.

Трябва да бъдат описани производствените помещения и оборудване.

3.2.S.2.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

Трябва да се представят изпитванията със съответните критерии за приемане (с обосновка, включително експериментални данни), които се провеждат на всеки критичен етап на производствения процес, за да се осигури контрол на процеса. Представя се информация относно качеството и контрола на междинните продукти.

3.2.S.2.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

Включва се информация от изпитвания за валидиране и/или оценка на процеса. Задължително се включват данните от изпитванията за валидиране и/или оценка на асептичното производство и стерилизацията.

Данните от валидирането и оценката на отстраняването и/или инактивирането на вируси се представят в приложение 3.2.A.2 на модул 3.

3.2.S.2.6. Разработване на производствения процес

Представя се описание и обсъждане на значителните промени на производствения процес и/или на мястото на производство на активното вещество, направени по време на разработването (т.е. отнасящи се до активното вещество, използвано за производство на партидите за неклиничните и клиничните изпитвания, при увеличаване капацитета на процесите, за производство на пилотните и, ако има такива, на партидите с предлаганата производствена големина).

3.2.S.3. Охарактеризиране

3.2.S.3.1. Структура и други характеристики

Представят се данни за структурата и други характеристики на активното вещество.

Трябва да бъде представено потвърждение на структурата на активното вещество въз основа напр. на пътя на синтез и физикохимични и/или имунохимични и/или биологични методи.

3.2.S.3.2. Примеси

Примесите трябва да бъдат обявени, идентифицирани и квалифицирани съгласно изискванията на съответните монографии и общи глави на Европейската фармакопея. Описват се потенциалните примеси, произлизащи от начина на синтез, и потенциалните примеси, които могат да се получат при производството, пречистването и съхранението, включително разпадните продукти, както и аналитичните методики за изпитването им.

3.2.S.4. Контрол на активното вещество

3.2.S.4.1. Спецификация

Представя се спецификацията на заявителя за рутинен контрол на активното вещество.

3.2.S.4.2. Аналитични методики

Представят се аналитичните методики на заявителя за изпитване на активното вещество.

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните методики

Представя се информация за валидирането на аналитичните методики за изпитване на активното вещество, включително експериментални данни.

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от контрола, проведен върху отделни партиди, и описание на съответните партиди (дата и място на производство, големина на партидите и предназначението им, включително за предклинични и клинични изпитвания).

3.2.S.4.5. Обосноваване на спецификацията

Обосновава се изборът на спецификацията на активното вещество.

3.2.S.5. Стандартни вещества или сравнителни материали

Сравнителните препарати и стандартните вещества се посочват и описват подробно. Където е приложимо, се използват химичните и биологичните сравнителни материали на Европейската фармакопея.

3.2.S.6. Система опаковка-затваряне

Представя се описание на системата от опаковката и нейното затваряне, както и техните спецификации.

3.2.S.7. Стабилност

3.2.S.7.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Трябва да се обобщят видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. В заключението се посочват условията за съхранение, както и срокът, след който е необходимо повторно изпитване, или срокът на годност, обосновани с резултатите от изпитванията за стабилност.

3.2.S.7.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаването за употреба/регистрацията и задължения, свързани със стабилността

3.2.S.7.3. Данни за стабилност

В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информация за аналитичните методики, използвани за получаване на данните, както и валидирането на тези методики.

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

Представя се описание на крайния лекарствен продукт и неговия състав. Информацията включва описание на лекарствената форма и състава с всички съставки на крайния лекарствен продукт, тяхното количество за единица, както и функциите на съставките:

а) активните вещества;

б) съставките на помощните вещества, независимо от тяхното естество и използваното количество, включително оцветителите, консервантите, адювантите, стабилизаторите, съгъстителите, емулгаторите, подобряващите вкуса и аромата вещества и др.;

в) съставките от външното покритие на лекарствени продукти, предназначени да бъдат погълнати или приложени по друг начин на пациента (твърди, меки и ректални капсули, обвити и филмирани таблетки и др.);

г) освен тези данни се представят и съответни данни за вида на опаковката и където е необходимо, начинът на нейното затваряне, заедно с данни за изделията, с които лекарственият продукт ще се използва или прилага и които ще се доставят с лекарствения продукт.

Съставките на лекарствените продукти се обявяват по следния начин:

а) веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени там, в националната фармакопея на някоя от държавите членки - чрез заглавието на въпросната фармакопейна монография с посочване на фармакопеята;

б) останалите вещества - чрез международното непатентно име (INN), препоръчано от Световната здравна организация, или ако няма такова - точното научно обозначение; веществата, които нямат международно непатентно име или точно научно обозначение, се описват чрез посочване как и от какво са произведени, допълнено, ако е необходимо, с други важни

подробности;

в) оцветителите - чрез "Е" кода за съответното вещество, посочен в приложение № 7 на Наредба № 8 от 2002 г. за изискванията към използване на добавки в храните (ДВ, бр. 44 от 2002 г.).

В зависимост от лекарствената форма количеството на всяко активно вещество в крайния лекарствен продукт се посочва чрез масата или броя единици биологична активност, изразени за дозова единица или за единица маса или обем.

Активните вещества, които са включени под формата на съединения или производни, се изразяват количествено чрез масата на съответното съединение или производно (напр. сол, естер), и ако е уместно - чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата (напр. база, киселина).

За лекарствени продукти, съдържащи активно вещество, което за първи път е предмет на заявление за разрешаване за употреба на територията на която и да е от държавите членки, количественото съдържание на активното вещество, ако то е сол или хидрат, трябва да бъде изразявано чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата. За едно и също активно вещество количественото му съдържание във всички лекарствени продукти, получаващи впоследствие разрешение за употреба в някоя от държавите членки, трябва да бъде изразено по същия начин както при първия разрешен продукт.

Единиците за биологична активност се използват за вещества, които не могат да бъдат химично дефинирани. Когато Световната здравна организация е определила международна единица за биологична активност, се използва тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да дават еднозначна информация за активността на веществата, като ако е приложимо, се използват единиците на Европейската фармакопея.

3.2.P.2. Фармацевтично разработване

Този раздел трябва да съдържа информация относно изследванията за разработване, проведени, за да се установи, че съставът, лекарствената форма, производствената рецепта, производственият процес, системата от опаковката и нейното затваряне, микробиологичните характеристики и указанията за употреба са подходящи за планираното приложение, посочено в документацията към заявлението за разрешаване за употреба.

Изследванията, описани в настоящата глава, се различават от рутинните контролни изпитвания, които се извършват съгласно спецификациите. Определят се и се описват критичните параметри на производствената рецепта и особеностите на производствения процес, които може да повлияят на възпроизводимостта на партидите, действието на лекарствения продукт и неговото качество. Когато е подходящо, се дават препратки към допълнителни подкрепящи данни в съответните части от модул 4 (доклади от неклинични изпитвания) и модул 5 (доклади от клинични изпитвания) на документацията към заявлението за разрешаване за употреба.

3.2.P.2.1. Съставки на лекарствения продукт

3.2.P.2.1.1. Активно вещество

Представя се документация за съвместимостта на активното вещество с помощните вещества, както и основните физикохимични характеристики на активното вещество (напр. съдържание на вода, разтворимост, разпределяне по големина на частиците, полиморфизъм и др.), които са от значение за действието на крайния лекарствен продукт, а ако продуктът съдържа няколко активни вещества - и съвместимостта между различните активни вещества.

3.2.P.2.1.2. Помощни вещества

Обосновава се изборът на помощните вещества, особено по отношение на концентрацията им и характеристиките, които могат да окажат влияние върху действието на лекарствения продукт в съответствие с изпълняваните от тях функции.

3.2.P.2.2. Лекарствен продукт

3.2.P.2.2.1. Разработване на лекарствения продукт

Описва се разработването на крайния продукт, като се вземат предвид предложеният път на въвеждане и употребата.

3.2.P.2.2.2. Излишъци

Обосновават се всички излишъци в производствената(ите) рецепта(и).

3.2.P.2.2.3. Физикохимични и биологични свойства

Разглеждат се всички физикохимични и биологични параметри, които имат отношение към действието на крайния продукт.

3.2.P.2.3. Разработване на производствения процес

Обсъжда се изборът и оптимизирането на производствения процес, както и различията между производствения(ите) процес(и), които са използвани за производството на партидите за основните клинични изпитвания, и процеса, който се използва за производството на предлагания краен лекарствен продукт.

3.2.P.2.4. Система опаковка-затваряне

Представя се информация за пригодността на системата от опаковката и нейното затваряне по отношение на съхранението, транспортирането и употребата на лекарствения продукт. Взема се предвид и възможното взаимодействие между лекарствения продукт и опаковката.

3.2.P.2.5. Микробиологични особености

Микробиологичните параметри на лекарствена форма при нестерилни и стерилни продукти трябва да са в съответствие с Европейската фармакопея и да са документирани съгласно нейните предписания.

Трябва да бъдат разгледани микробиологичните особености на лекарствената форма и изборът и ефикасността на консервиращата система при продукти, съдържащи антимикробни консерванти. При стерилни продукти трябва да се обсъди пригодността на системата от опаковката и нейното затваряне да предотвратява микробно замърсяване.

3.2.P.2.6. Съвместимост

Представя се информация за съвместимостта на крайния лекарствен продукт с разтворителя (ите), разредителя(ите) или дозиращите изделия, подкрепяща информацията за продукта.

3.2.P.3. Производство

3.2.P.3.1. Производител(и)

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички места на производство или места, на които се извършват производство и изпитвания.

3.2.P.3.2. Производствена рецепта

Представя се производствената рецепта, съдържаща списък на всички съставки, които се използват в производствения процес на лекарствената форма, техните количества за партида, включително излишъците, и препратка към стандартите за тяхното качество.

3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

Описанието на начина на производство трябва да е представено така, че да дава в достатъчна степен информация за естеството на операциите и да включва най-малко следното:

а) посочват се различните етапи от производството, включително контролът на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваните за производството на лекарствената форма процеси биха могли да доведат до неблагоприятна промяна в съставките на продукта;

б) при непрекъснат производствен процес се представя пълна информация относно прилаганите мерки за осигуряване на хомогенността на крайния лекарствен продукт;

в) за стерилните лекарствени продукти - подробни данни относно процеса на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

Включват се данни за контролните изпитвания на продукта, които се провеждат на междинен етап от производствения процес, за да се осигури постоянство при производството.

Тези изпитвания са необходими за проверка на съответствието на лекарствения продукт с производствената рецепта, в случай че заявителят по изключение предлага аналитичен метод за изпитване на крайния лекарствен продукт, който не включва количествено определяне на всички активни вещества (или на всички съставки на помощните вещества, които подлежат на същите изисквания като активните вещества). Същото се отнася за случаите, в които контролът на качеството на крайния лекарствен продукт включва по необходимост контролните изпитвания по време на производството, особено когато лекарственият продукт е дефиниран главно чрез начина си на производство.

3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

Представят се описание и резултати от експерименталните изследвания за валидиране на критичните етапи и критичните изпитвания в процеса на производство, особено когато се използва нестандартен метод на производство.

3.2.P.4. Контрол на помощните вещества

Изброяват се всички материали, необходими за производството на помощните вещества, като се посочва мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информацията относно качеството и контрола на тези материали.

Представя се информацията, която да показва, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предназначението им.

Оцветителите при всички случаи трябва да отговарят на изискванията на Наредба № 8 от 2002 г. за изискванията към използване на добавки в храните.

3.2.P.4.1. Спецификации

За всяко помощно вещество се представят подробни спецификации.

3.2.P.4.2. Аналитични методики

Аналитичните методики се описват.

3.2.P.4.3. Валидиране на аналитичните методики

Представя се информацията за валидирането на аналитичните методики, използвани за изпитване на помощните вещества, включително експериментални данни.

3.2.P.4.4. Обосноваване на спецификациите

3.2.P.4.5. Помощни вещества с човешки или животински произход

Трябва да бъде представена информацията относно странични агенти (подробна информация се представя в приложение 3.2.A.2 на модул 3)

По отношение на специалните мерки за предотвратяване предаването на животински спонгиформни енцефалопатии заявителят трябва да представи доказателства, включително и за помощните вещества, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с актуалното "Ръководство относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти", публикувано от Европейската комисия в "Официален вестник" на Европейския съюз.

Доказването на съответствие с горепосоченото ръководство може да се постигне или чрез представяне на Сертификат за съответствие на монографията на Европейската фармакопея относно спонгиформните енцефалопатии (за предпочитане), или чрез представяне на научни данни в потвърждение на съответствието.

3.2.P.4.6. Нови помощни вещества

За всяко помощно вещество, което се използва за пръв път в лекарствен продукт или чрез нов път на въвеждане, се представя документацията, която съдържа подробната химична,

фармацевтична и биологична информация за веществото, включително подробни данни за производството, охарактеризирането и контрола с препратки към съответните данни за безопасност (неклинични и клинични). Тази документация се изготвя, като се спазва форматът, описан в част 3.2.S за активното вещество.

Подробната информация се представя в приложение 3.2.A.3 на модул 3.

Информацията за новото помощно вещество може да се представи като самостоятелен документ. Когато заявителят е различен от производителя на съответното ново помощно вещество, този документ следва да бъде предоставен на заявителя за представяне на компетентния орган (Изпълнителната агенция по лекарствата).

Включват се препратки към модул 4 от досието, където се представя допълнителна информация относно изпитванията за токсичност, проведени с новото помощно вещество.

Данните от клиничните изпитвания се представят в модул 5.

3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт

За контрола на крайния лекарствен продукт партида от лекарствен продукт е количеството, състоящо се от всички единици на лекарствената форма, които са произведени от едно и също изходно количество материал и са били подложени на една и съща серия от производствени и/или стерилизационни операции, или в случаите на непрекъснат производствен процес - всички единици, произведени за определен период от време.

Максималното допустимо отклонение от съдържанието на активното вещество в крайния лекарствен продукт трябва да не превишава ± 5 процента по време на производството, ако няма достатъчно основание за по-голямо отклонение.

В изброените по-долу раздели се представя подробна информация за спецификациите (за освобождаване и за срока на годност), обосноваване на избора им, методите за анализ и тяхното валидиране.

3.2.P.5.1. Спецификация(и)

Представят се спецификациите при освобождаване и за срока на годност на лекарствения продукт.

3.2.P.5.2. Аналитични методики

3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.P.5.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от анализ на партиди и описание на съответните партиди.

3.2.P.5.5. Охарактеризиране на примеси

3.2.P.5.6. Обосноваване на спецификациите

3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали

Препаратите за сравнение и стандартите, които се използват за изпитване на крайния лекарствен продукт, се посочват и се описват подробно, ако не са описани в раздел 3.2.S.5.

3.2.P.7. Система опаковка-затваряне

Описва се системата от опаковка и нейното затваряне, включително идентичността на всеки материал за изработване на първичната опаковка, и се представят спецификациите им. Спецификациите трябва да включват описание, идентификация и критични размери, където е уместно. Където е подходящо, се включват нефармакопейни методи със съответното валидиране.

За компонентите на вторичната опаковка, които не изпълняват определени функции, се представя само кратко описание. За компонентите на вторичната опаковка, които изпълняват определени функции, се представя допълнителна информация.

3.2.P.8. Стабилност

3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Обобщават се видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. Заключението трябва да съдържа предложение за срок на годност и условия за съхранение, включително на насипния продукт, след отваряне, след

разтваряне/разреждане/суспендиране (където е приложимо), обосновано с резултати от изпитванията за стабилност.

3.2.P.8.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаване за употреба/регистрация и задължения във връзка със стабилността

3.2.P.8.3. Данни за стабилност

В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информацията относно аналитичните методики, използвани за получаване на данните, и валидирането на тези методики; при ваксини, когато е необходимо, се представят данни за кумулативната им стабилност, т.е. данни за стабилност на партиди краен продукт, при производството на които са използвани изходни материали, активни вещества и междинни продукти, които на всеки етап са съхранявани за максималния предложен срок.

3.2.A. Приложения

3.2.A.1. Помещения и оборудване

Това приложение се представя само при биологични лекарствени продукти и съдържа:

а) диаграма, представяща производствената последователност, включително движението на суровините, персонала, отпадъците и междинните продукти към и от производствените зони. Следва да бъде представена информацията за зоните и помещенията в съседство с производствените, които може да са от значение за осигуряване качеството на продукта;

б) информацията за всички други продукти (одобрени или в процес на разработване), които се произвеждат или обработват в същите зони и помещения като продукта, за който се отнася заявлението за разрешаване за употреба;

в) обобщено описание на оборудването, влизащо в контакт с продукта, и неговата употреба (дали се използва и за други цели или единствено за този продукт); информацията за подготовката, почистването, стерилизацията и съхранението на посоченото оборудване и материали;

г) информацията за процедурите (напр. почистване и планиране на производствения график) и конструктивните характеристики на помещенията и съоръженията (напр. класификация на зоните) за предотвратяване на замърсяване и кръстосано замърсяване на зоните и оборудването, където се извършват действия за приготвяне на клетъчни банки и производство на продукт.

3.2.A.2. Оценка на безопасността във връзка със странични агенти

В този раздел се представя информацията и оценка на риска по отношение на потенциално замърсяване със странични агенти.

3.2.A.3. Помощни вещества

3.2.R. Регионална информация

3.2.R.1. Схема за валидиране на производствения процес на лекарствения продукт

3.2.R.2. Медицински изделия (представляващи част от лекарствения продукт)

3.2.R.3. Сертификат(и) за съответствие на монографии на Европейската фармакопея - за химична чистота и микробиологично качество, за стерилни активни вещества, за растителни вещества и препарати, TSE и комбинирани сертификати за съответствие, в зависимост от случая.

3.2.R.4. Лекарствени продукти, които съдържат или в чийто процес на производство се използват материали от животински и/или човешки произход

За всички заявления трябва да се попълни таблица А - "Материали от животински произход, попадащи в обхвата на ръководството относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти".

Трябва да бъдат приложени наличните TSE-сертификати за съответствие.

За материали от животински произход, които не попадат в обхвата на ръководството относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински

спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти, се попълва таблица В - "Други материали от животински произход".

В случай, че лекарственият продукт съдържа или при производството му се използват материали от човешки произход, се попълва таблица С - "Албумин и други материали, получени от човешки тъкани".

3.3. Библиография

Представя се основната цитирана литература.

Таблица А: Материали от животински произход, попадащи в обхвата на ръководството за свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти (1) за хуманната и ветеринарната медицина

Лекарствен продукт: (Свободно избрано име/INN)	
Заявител:	
Дата на попълване на таблицата:	
Име на материала:	
Име и адрес на производителя (2)	
Вид животни и тъкан, от които се получава материалът	
Страна на произход на животните, от които е получен материалът	
Има ли TSE-сертификат за съответствие (3) за материала от животински произход? (№ и дата на сертификата, прилага се копие от него)	
Употреба на материала	като активно вещество
	като помощно вещество
	като реагент/съставка на хранителна среда, които се използват при рутинното производство
	като реагент/съставка на хранителна среда, които се използват за получаване на нови първични клетъчни банки (4)
	като реагент/съставка на хранителна среда, които се използват за получаване на работни клетъчни банки
	изходен материал, използван при производството на активни вещества
	изходен материал, използван при производството на помощно вещество
друга (да се опише)	

(*1) Актуалната към момента на подаване на заявлението версия на ръководството.

(*2) Трябва да се отбележи производителят, а не доставчикът на материала от животински произход. За еднакъв материал, произведен от различни производители, за всеки производител се използва отделна колона.

(*3) Производителите на материали от животински произход могат да представят досие в Европейската фармакопея, за да получат Сертификат за съответствие на монографията "Продукти с риск за предаване на животински спонгиформни енцефалопатии".

(*4) Материалите от преживни животни, използвани при получаването на съществуващи първични клетъчни банки, трябва да се включат в таблица В.

Таблица В: Други материали от животински произход (1)

Лекарствен продукт: (Свободно избрано име/INN)	
Заявител:	
Дата на попълване на таблицата:	
Име на материала:	

Име и адрес на производителя	
Вид животни и тъкан, от които се получава материалът	
Страна на произход на животните, от които е получен материалът	
Употреба на материала	като активно вещество
	като реагент/съставка на хранителна среда, използвани при рутинното производство
	като реагент/съставка на хранителна среда, използвани за получаване на първични клетъчни банки (2)
	като реагент/съставка на хранителна среда, използвани за получаване на работни клетъчни банки
	изходен материал, използван при производството на активни вещества
	като помощно вещество
	изходен материал, използван при производството на помощно вещество
	друга (да се опише)

(*1) Материали, които не попадат в обхвата на актуалното ръководство за свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти.

(*2) В тази таблица трябва да се включат и материалите от преживни животни, използвани при получаване на съществуващи първични клетъчни банки.

Таблица С: Албумин и други материали, получени от човешки тъкани

Лекарствен продукт: (Свободно избрано име/INN)	
Заявител:	
Дата на попълване на таблицата:	
Име на материала:	
Доставчик	
Тъкан, от която се получава материалът	
Страна(и), в която е извършено взимането на донорския материал	
Има ли материалът разрешение за употреба?	
Ако има, се отбелязва държавата членка и № на разрешението за употреба	
Употреба на материала	като активни вещества
	като помощно вещество
	като реагент/съставка на хранителна среда
	друга (да се опише)

Приложение № 4.1 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в"

Специфични изисквания към модул 3 за лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, изискванията към досието, споменати в "Информация, свързана с изходните суровини и материали" по отношение на изходни материали, получени от човешка кръв или човешка плазма,

може да бъде заместена от т.нар. основно досие на плазма (Plasma Master File), одобрено в съответствие с тази част.

А) Основни принципи:

За целите на това приложение:

1. Всеки център или институт за фракциониране/преработка на плазма трябва да създаде и поддържа в актуален вид набор с подробна информация по отношение на основното досие на плазмата.

2. Основното досие на плазмата трябва да се представя на Европейската агенция по лекарствата или на регулаторните органи от заявителя за разрешаване за употреба или от притежателя на разрешението за употреба. Където заявителят или притежателят на разрешението за употреба се различават от притежателя на основното досие на плазмата, същото трябва да бъде предоставено на разположение на заявителя или притежателя на разрешението за употреба за представяне пред регулаторните органи. Във всеки случай заявителят или притежателят на разрешението за употреба носят отговорността за лекарствения продукт.

3. Регулаторният орган, оценяващ разрешението за употреба, следва да изчака издаването на сертификат от Европейската агенция по лекарствата, преди да вземе решение по конкретното заявление.

4. Всяко досие за разрешаване за употреба на продукт, съдържащ в себе си продукти, получени от човешка плазма, трябва да се позовава на основно досие на плазмата, използвана като изходен материал за производството им.

Б) Съдържание:

Основното досие на плазмата трябва да съдържа следната информация:

I. Произход на плазмата:

1. Информация за центровете и институтите, където се провежда събирането на кръвта/плазмата, включително проведени инспекции и одобрение, и епидемиологични данни по отношение на кръвните трансмисивни инфекции.

2. Информация за центровете и институтите, където се осъществява изследването на дарената кръв (плазма) и на сборната плазма (плазмен пул), включително информация за проведените инспекции и статут.

3. Критерии за подбор/изключване на донори.

4. Въведена система за проследяемост на всяка дарена единица кръв от кръводарителския център до крайния продукт и обратно.

II. Качество и безопасност на плазмата:

1. Съответствие с изискванията на монографиите от Европейската фармакопея.

2. Изследване на отделните дарявания на кръв/плазма и сборната плазма (плазмен пул) по отношение на инфекциозни причинители, включвайки информация за използваните методи, а в случаите, когато се касае за сборна плазма - и за валидиране на използваните методи.

3. Технически характеристики на саковете, използвани за събиране на кръв или плазма, и за използвания в тях антикоагулант.

4. Условия за съхранение и транспорт на плазмата.

5. Процедури за опис на плазмата и карантинирането ѝ.

6. Характеризиране на плазмения пул.

III. Създадената система на място между производителя на лекарствени продукти от плазмен произход и/или този, който преработва/фракционира плазмата, от една страна, и центровете за събиране на кръв/плазма и нейното изследване, от друга страна, която да определя точно условията на тяхното взаимодействие и уточнените спецификации.

Допълнително в основното досие на плазмата трябва да се съдържа списък с лекарствените продукти, за които е валидно това основно досие, където лекарствените продукти имат получено разрешение за употреба или са в процедура по получаване на такова разрешение,

включително и лекарствени продукти по глава четвърта ЗЛПХМ по отношение въвеждането на правилата за Добра клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманната медицина.

В) Оценка и сертифициране:

1. За лекарствени продукти, които все още нямат разрешение за употреба, заявителят следва да представи пълно досие на регулаторния орган, което да е придружено от отделно основно досие на плазмата, където такова все още не съществува.

2. Основното досие на плазмата е предмет на научна и техническа оценка, която се провежда от Европейската агенция по лекарствата. Положителната оценка ще води до издаване на сертификата за съответствие с Европейското законодателство по отношение на основно досие на плазма, който следва да бъде придружен от оценъчен доклад. Издаденият сертификат ще бъде валиден в целия Европейски съюз.

3. Основното досие на плазмата трябва да бъде осъвременявано и оценявано ежегодно.

4. Като втори етап от разпоредбите в първа, втора и трета точка регулаторният орган, който ще издаде или вече е издал разрешение за употреба, следва да взема предвид сертифицирането, подновяването на сертифицирането или промяната в основното досие на плазмата на съответния лекарствен продукт.

5. По изключение от разпоредбите на втора точка там, където дадено основно досие на плазма съответства на лекарствени продукти, получени от кръв/плазма, разрешението за употреба на които е ограничено само в една държава членка, научната и техническата оценка на това основно досие на плазма се извършва от регулаторния орган на тази държава членка.

Приложение № 4.2 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в"

Специфични изисквания към модул 3 за ваксини

При ваксини за приложение в хуманната медицина и по изключение от разпоредбите на модул 3 за "активно(и) вещество(а)" се прилагат следните изисквания, основани на използването на система за основно досие на ваксинен антиген (Vaccine Antigen Master File).

Досието за разрешение за употреба на ваксина, с изключение на ваксината срещу грип при хора, е необходимо да включва основно досие на ваксинен антиген за всеки ваксинен антиген, който е активно вещество в тази ваксина.

А) Принципи

За целите на това приложение:

1. Една ваксина може да съдържа един или няколко различни ваксинни антигена. Има толкова активни вещества, колкото ваксинни антигени присъстват във ваксината.

2. Една комбинирана ваксина съдържа най-малко два различни ваксинни антигена, предназначени за предотвратяване на една или няколко инфекциозни болести.

3. Моновалентна ваксина е такава ваксина, която съдържа един ваксинен антиген, предназначен за предотвратяване на една инфекциозна болест.

Б) Съдържание

Основното досие на ваксинен антиген трябва да съдържа следната информация, извлечена от съответната част (активно вещество) на модул 3 относно "Данни за качеството".

Активно вещество

1. Обща информация, включително съответствие на съответната(ите) монография(и) на Европейската фармакопея.

2. Информация за производството на активното вещество: този раздел трябва да покрива производствения процес, информация за изходните материали и суровините, конкретни мерки

относно спонгиформните енцефалопатии и оценка на безопасността спрямо външни агенти, информация за съоръженията и оборудването.

3. Характеризиране на активното вещество.
4. Качествен контрол на активното вещество.
5. Стандарт за сравнение и материали.
6. Опаковка и система за затваряне на активното вещество.
7. Стабилност на активното вещество.

В) Оценка и сертифициране

1. За нови ваксини, които съдържат нов ваксинен антиген, заявителят трябва да представи на Изпълнителната агенция по лекарствата пълно досие към заявлението за разрешаване за употреба, включително всички основни досиета на ваксинен антиген, съответстващи на всеки ваксинен антиген, който е част от новата вакцина, когато не съществува основно досие на отделния ваксинен антиген. При положителна оценка от Европейската агенция по лекарствата на всяко основно досие на ваксинен антиген се представя сертификат за съответствие с европейското законодателство заедно с оценъчен доклад.

2. Разпоредбите по първа точка важат и за всяка вакцина, която се състои от нова комбинация от ваксинни антигени, независимо дали един или повече от тези ваксинни антигени са част от ваксини, вече разрешени в Европейската общност, или не са.

3. По изключение разпоредбите на първа и втора точка, когато основното досие на ваксинен антиген се отнася само за вакцина, която е предмет на разрешение за употреба, което не е било или няма да бъде издадено съгласно процедура на Европейската общност, и, при условие че разрешената вакцина включва ваксинни антигени, които не са били одобрени според процедура на Европейската общност, научната и техническата оценка на това основно досие на ваксинен антиген и последващите му промени се извършват от националния компетентен орган, който е издал разрешението за употреба.

4. Като втори етап от разпоредбите на първа, втора и трета точка компетентният орган, който ще издаде или е издал разрешението за употреба, следва да взема предвид сертифицирането, подновяването на сертифицирането или промяната в основното досие на ваксинен антиген за съответния лекарствен(и) продукт(и).

Приложение № 4.3 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в"

Специфични изисквания към модул 3 за хомеопатични лекарствени продукти

Разпоредбите на модул 3 се прилагат към документите за издаване на удостоверение за регистрация на хомеопатичен лекарствен продукт по опростена процедура съгласно чл. 35, ал. 1 ЗЛПХМ, както и към документите за издаване на разрешение за употреба на други хомеопатични лекарствени продукти съгласно чл. 36, ал. 1 ЗЛПХМ, като се вземат предвид следните изменения.

1. Терминология

Латинското име на хомеопатичния източник, описано в досието за разрешаване за употреба, трябва да е в съответствие с латинското име в Европейската фармакопея или, при липса на такова, в официална фармакопея на държава членка. Там, където е необходимо, се представя традиционното име(на), използвано(и) във всяка държава членка.

2. Контрол върху изходните материали

Подробностите и документите по изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровини и междинни продукти до крайното разреждане, които се включват в крайния лекарствен продукт, следва да бъдат придружени от допълнителни данни относно хомеопатичния източник и да се приложат към материалите в заявлението.

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат към всички изходни материали и суровини, включително суровините и междинните продукти до крайното разреждане, които се включват в крайния лекарствен продукт. Ако това е възможно, се изисква извършване на изпитване в случай на присъствие на токсични компоненти, както и в случай, че качеството не може да се контролира при крайното разреждане поради високата степен на разреждане. Всяка фаза на производствения процес от изходните материали до крайното разреждане, включено в крайния лекарствен продукт, следва да се опише в подробности.

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

3. Контролни изпитвания на крайния лекарствен продукт

Към крайните хомеопатични лекарствени продукти се прилагат общите изисквания за качество, като заявителят дава обосновка в случай на необходимост от отклонения от тези изисквания.

Провеждат се изпитване за идентичност и количествен анализ на всички съставки със значение от гледна точка на токсикологията. Ако може да се представят аргументи за това, че за дадени съставки със значение от гледна точка на токсикологията не е възможно да се проведе изпитване за идентичност и/или количествен анализ, например поради степента на разреждането им в крайния лекарствен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разреждане.

4. Изпитвания за стабилност

Трябва да се докаже стабилността на крайния лекарствен продукт. Данните за стабилност на хомеопатичните източници обикновено се пренасят върху разрежданията/тритурациите, получени от тях. Ако не може да се проведе изпитване за идентичност или количествен анализ на активното вещество, например поради степента на разреждане в крайния лекарствен продукт, могат да се вземат под внимание данните за стабилност на лекарствената форма.

Приложение № 4.4 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в"

Специфични изисквания към модул 3 за растителни лекарствени продукти

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. а) Номенклатура на растително вещество

Термините "растителни вещества" и "растителни препарати" са еквивалентни на термините "herbal drug" и "herbal drug preparations" в Европейската фармакопея.

Растителното вещество се определя чрез ботаническото научно име на растението/ята, от които произхожда, съгласно биноминалната система (род, вид, сорт и автор), хемотип, където е приложимо, и използвани части на растенията на латински език. Представя се описание на растителното вещество. Посочва се името в съответната монография на Европейската фармакопея (ако е налична), синоними в други официални фармакопеи, а ако не съществуват - общоприетото име на растителното вещество на латински и български език или лабораторен код.

3.2.S.1.1. б) Номенклатура на растителен препарат

Растителният препарат се определя чрез ботаническото научно име на растението/ята, от които произхожда, съгласно биноминалната система (род, вид, сорт и автор), хемотип, където е приложимо, и използвани части на растенията на латински език. Представя се описание на растителния препарат, включително физическо състояние, съотношение на растителното

вещество към растителния препарат и използвани разтворители за екстракция. Посочва се името на растителното вещество в съответната монография на Европейската фармакопея (ако е налична) и синоними в други официални фармакопеи (ако съществуват); ако не съществуват - общоприетото име на растителното вещество на латински и български език. Типът на екстракта се описва съгласно Европейската фармакопея.

3.2.S.1.2. Структура

Където е приложимо, се представя физичната форма, описание на съставките с известно терапевтично действие или маркери (молекулна формула, относителна молекулна маса, структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимия), както и други съставки.

3.2.S.1.3. Общи свойства

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

а) Производител(и) на растително вещество

Където е приложимо, се представят името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, със съответното място на производство/култивиране или производствено съоръжение, включени в производствения процес/събирането и контрола на растителното вещество.

б) Производител(и) на растителен препарат

Където е приложимо, се представят името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, със съответното място на производство или производствено съоръжение, включени в производствения процес и контрола на растителния препарат.

3.2.S.2.2. Описание на производствения процес и контрола по време на производство

а) Растително вещество

Описва се по подходящ начин производството и събирането на растенията, включително географският източник на лекарственото растение, условията за култивиране, събиране, обработка, сушене, опаковка и условия на съхранение.

б) Растителен препарат

Описват се по подходящ начин производственият процес и контролът по време на производството на растителния препарат, включително обработката, разтворителите и реагентите, етапите на пречистване, съотношението растителен препарат/разтворител, време на извличане и други изисквания, свързани със стандартизацията.

3.2.S.2.3. Контрол на изходните материали

Представят се спецификации с методи за контрол и критерии за приемане за всеки от изходните материали.

3.2.S.2.4. Контрол на критичните етапи и междинни продукти

Където е приложимо, се описват контролът в процеса на производството и критичните етапи. Дава се заключение за процеса на производството, контрола на материалите и междинните продукти.

3.2.S.2.5. Валидиране и/или оценка на производствените процеси за растителен препарат

Където е приложимо, се представя информация за валидирането и/или оценката на отделните етапи на производството.

3.2.S.2.6. Разработване на производствения процес за растителен препарат

Където е приложимо, се представя кратко резюме, в което се описва разработването на растителните вещества и растителните препарати в зависимост от предложения път на въвеждане и начин на употреба. Където е приложимо, се дискутират резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на растителните вещества и растителните препарати, използвани в подкрепа на библиографски данни, с растителните вещества и растителните препарати,

съдържащи се като активни вещества в състава на разработения растителен лекарствен продукт.

3.2.S.3. Охарактеризиране

3.2.S.3.1. Изясняване на структурата и други характеристики

а) Растително вещество

Представя се информация за ботаническото, макроскопското, микроскопското и фитохимичното охарактеризиране, както и за биологичната активност на растителното вещество, ако е необходимо.

б) Растителен препарат

Представя се информация относно фито- и физикохимичното му охарактеризиране, както и за биологичната му активност, ако е необходимо.

3.2.S.3.2. Примеси

Представят се изпитвания за замърсяване с други растителни вещества, пестициди, тежки метали, афлатоксини, за остатъчни разтворители, радиоактивно замърсяване и за микробиологично качество. Включва се информация за примесите, произлизащи от самото вещество.

3.2.S.4. Контрол на растително вещество/растителен препарат

3.2.S.4.1. Спецификации

За растително вещество или растителен препарат, за които има монография в Европейската фармакопея или във фармакопея на страна членка, се представя спецификация, включваща всички изисквания на съответната монография. Където е приложимо, се прилага сертификат за съответствие, издаден от EDQM.

За останалите растителни вещества/растителни препарати се представя фирмена спецификация със съответни изпитвания, методи и критерии на приемане, съответстваща на общите правила на Европейската фармакопея.

Включват се изпитвания за пестициди, тежки метали, остатъчни разтворители, афлатоксини, фумигиращи агенти, микробиологично качество, генно модифициране, радиоактивно замърсяване.

3.2.S.4.2. Аналитични процедури

Представят се аналитичните процедури, използвани за изпитване на растителните вещества и растителните препарати.

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните процедури

Представя се информация за валидирането, включително експериментални данни за използваните аналитични процедури за изпитване на растителните вещества и растителните препарати.

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

Представя се описание на партиди и резултати от анализа на партиди на растителните вещества и растителните препарати, включително на описаните във фармакопеи.

3.2.S.4.5. Обосновка на спецификациите

Където е приложимо, се представя обосновка на спецификациите на растителните вещества и растителните препарати.

3.2.S.5. Стандартни вещества (маркери) или сравнителни материали

Представя се информация за стандартните вещества (маркери) и сравнителните материали, използвани при изпитванията на растителните вещества и растителните препарати, където е приложимо.

3.2.S.6. Система опаковка-затваряне

Представят се спецификациите на всеки от първичните опаковъчни материали, които са в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея или на друга фармакопея на страна членка. Обсъжда се съвместимостта на материала с растителното вещество/растителния препарат, влиянието на влага и светлина, микробното замърсяване.

3.2.S.7. Стабилност

Обобщават се видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. В заключението се посочват условията за съхранение, както и срокът, след който е необходимо повторно изпитване, или срокът на годност, обосновани с резултатите от изпитванията за стабилност.

3.2.P. Контрол на краен продукт - провежда се съгласно приложение № 4 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в".

Допълнително се включват следните изисквания:

В част 3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт а) активни вещества - растителният препарат се представя чрез ботаническото научно име на растението/ята, от които произхожда, съгласно биноминалната система (род, вид, вариетет и автор) и хемотип, където е необходимо, използвани части на растенията на латински език и описание на растителния препарат, включително физично състояние, съотношение на растителното вещество към растителния препарат и използвани разтворители за екстракция. Името на растителното вещество е съгласно монографията в Европейската фармакопея (ако е налична) и синоними в други официални фармакопеи (ако съществуват); ако не съществуват - общоприетото име на растителното вещество на български език. Типът на екстракта се описва съгласно Европейската фармакопея.

В част 3.2.P.2. Фармацевтично разработване - представя се кратко резюме на разработването на растителния лекарствен продукт, като се вземе предвид предложеният път на въвеждане и начин на употреба. Където е приложимо, се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепа на библиографски данни, и на разработвания растителен лекарствен продукт.

В част 3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти - при наличие на междинен продукт се посочват условията, при които се изследва стабилността му и се представят данни от изпитванията.

В част 3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт - допуска се максималното отклонение от съдържанието на активното вещество да бъде $\pm 10\%$ поради природния му произход, многокомпонентен състав и минимална концентрация на веществата, използвани за маркери.

Приложение № 5 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "г"

Модул 4: Доклади от неклинични изпитвания

I. Общото съдържание на модул 4 е, както следва:

4.1. Съдържание

4.2. Доклади от изпитвания

Докладите от изпитванията трябва да бъдат представени в следната последователност:

4.2.1. Фармакология

4.2.1.1. Първична фармакодинамика

4.2.1.2. Вторична фармакодинамика

4.2.1.3. Фармакологични изпитвания за безопасност

4.2.1.4. Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.2.1. Аналитични методи и доклади за валидиране (ако са налични отделни доклади)

4.2.2.2. Абсорбция

4.2.2.3. Разпределение

4.2.2.4. Метаболизъм

4.2.2.5. Екскреция

4.2.2.6. Фармакокинетични лекарствени взаимодействия (неклинични)

4.2.2.7. Други фармакокинетични изпитвания

4.2.3. Токсикология

4.2.3.1. Токсичност при еднократно прилагане (по вид животни, по път на въвеждане)

4.2.3.2. Токсичност при многократно прилагане (по вид животни, по път на въвеждане, по продължителност, включително допълнителна токсикокинетична оценка)

4.2.3.3. Генотоксичност

4.2.3.3.1. In vitro

4.2.3.3.2. In vivo (включително допълнителна токсикокинетична оценка)

4.2.3.4. Карциногенност (включително допълнителна токсикокинетична оценка)

4.2.3.4.1. Дългосрочни изпитвания (по вид животни, включително проучвания за определяне на диапазона от дози, които не са подходящи да бъдат включени към токсичност при многократно прилагане или фармакокинетика)

4.2.3.4.2. Краткосрочни и със средна продължителност изпитвания (включително изследвания за определяне на диапазона от дози, които не са подходящи да бъдат включени към токсичност при многократно прилагане или фармакокинетика)

4.2.3.4.3. Други изпитвания

4.2.3.5. Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието (включително проучвания за определяне на диапазона от дози и допълнителна токсикокинетична оценка) (Ако е използван променен дизайн на изпитването, то трябва да се променят съответно последващите подзаглавия.)

4.2.3.5.1. Фертилитет и ранно ембрионално развитие

4.2.3.5.2. Ембриофетално развитие

4.2.3.5.3. Пренатално и постнатално развитие, включително въздействие върху функциите на майката

4.2.3.5.4. Изпитвания, при които на потомството (младите животни) е приложена доза и/или подлежи на по-нататъшна оценка.

4.2.3.6. Локална поносимост

4.2.3.7. Други изпитвания за токсичност (ако са налични)

4.2.3.7.1. Антигенност

4.2.3.7.2. Имунотоксичност

4.2.3.7.3. Инструментални проучвания (ако не са включени другаде)

4.2.3.7.4. Лекарствена зависимост

4.2.3.7.5. Метаболити

4.2.3.7.6. Примеси

4.2.3.7.7. Други

4.3. Библиография

II. Основни принципи и изисквания

Особено внимание трябва да се обърне на следните елементи:

1. Фармакологичните и токсикологичните изпитвания трябва да покажат:

а) потенциалната токсичност на продукта и всякакви опасни и нежелани токсични въздействия, които могат да възникнат в предложените условия за прилагане на хора; същите трябва да бъдат оценени по отношение на съответните патологични състояния;

б) фармакологичните свойства на продукта в количествено и качествено отношение във връзка с предлаганото приложение при хора; всички резултати трябва да са надеждни и да са общоприложими; там, където е подходящо, се използват математически и статистически методи при дизайна на експерименталните методи и за оценка на резултатите.

Освен това на клиницистите е необходимо да се предоставят сведения за терапевтичния

и токсичния потенциал на продукта.

2. За биологични лекарствени продукти, например имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, изискванията на този модул може да бъдат адаптирани към отделните продукти. В тези случаи заявителят представя обосновка на програмата за изпитванията, които ще се провеждат.

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

а) при всички изпитвания, при които се изисква многократно прилагане на лекарствения продукт, се отчита възможното индуциране на антитела и възможното им въздействие;

б) трябва да се обмисли изследване на репродуктивните функции, на ембрионалната/феталната токсичност, перинаталната токсичност, на мутагенния потенциал и на карциногенния потенциал; когато се подозира отрицателно въздействие на съставки, различни от активното(ите) вещество(а), валидирането на тяхното отстраняване може да замени изпитването.

3. Токсикологията и фармакокинетиката на помощните вещества, използвани за първи път в областта на фармацевцията, трябва да бъдат проучени.

4. Там, където съществува възможност за значително разграждане по време на съхранението на лекарствения продукт, се взема под внимание и токсикологията на разпадните продукти.

4.2.1. Фармакология

Фармакологичното изпитване следва два различни подхода:

Първо, действията, имащи отношение към предложеното терапевтично приложение, да се подлагат на адекватно проучване и да се опишат. Там, където е възможно, се прилагат признати и утвърдени както *in vivo*, така и *in vitro*. Новите експериментални методи следва да се опишат в такива подробности, че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане. Резултатите трябва да са представени количествено, като се използват например криви доза-ефект, време-ефект и др. Където е възможно, се правят сравнения с данни, свързани с дадено вещество или вещества с подобно терапевтично действие.

Второ, заявителят трябва да предприеме проучване на потенциалните нежелани фармакодинамични ефекти на веществото върху физиологичните функции. Тези проучвания следва да се проведат при експозиция в предвиждания терапевтичен диапазон и над него. Експерименталните методи се описват подробно, освен ако няма стандартни процедури, така че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане, като изследователят трябва да докаже тяхната валидност. Всяко съмнение за промяна в отговора в резултат от многократното прилагане на веществото, трябва да се проучи.

Относно фармакодинамичното взаимодействие на лекарствения продукт се провеждат изпитвания на комбинации от активни вещества, които се налагат или във връзка с предпоставки от фармакологичен характер, или във връзка с възможност за терапевтичен ефект. В първия случай фармакодинамичното изпитване трябва да покаже тези взаимодействия, които могат да направят комбинацията полезна за терапевтичното приложение. Във втория случай, когато за комбинацията се търси научна аргументация чрез терапевтично експериментиране, изследването трябва да определи дали очакваните от комбинацията ефекти могат да се проявят при животни, и важноста на всеки съпътстващ ефект трябва също да бъде проучена.

4.2.2. Фармакокинетика

Фармакокинетика означава изучаване съдбата на активното вещество и на неговите метаболити в организма и обхваща изучаването на абсорбцията, разпределението, метаболизма (биотрансформацията им) и екскрецията на тези вещества.

Изучаването на тези различни фази може да се провежда основно посредством физични, химични и биологични методи, както и посредством наблюдение на действителната фармакодинамична активност на самото вещество.

Сведенията относно разпределението и елиминирането са необходими във всички

случаи, когато такива данни се окажат незаменими за определянето на дозировката при хора, както и по отношение на химио-терапевтичните вещества (антибиотици и др.) и веществата, чието приложение зависи от техните нефармакодинамични ефекти (напр. многобройни диагностични средства и др.).

Изследвания *in vitro* също могат да се провеждат с предимството на използване на човешки материал за сравнение с животински материал (например свързване с протеини, метаболизъм, лекарствени взаимодействия).

Необходимо е фармакокинетично проучване на всички фармакологично активни вещества. При новите комбинации между известни вещества, които са били изследвани в съответствие с изискванията на тази наредба, може да не се изискват фармакокинетични изпитвания, ако изпитванията на токсичността и терапевтичният ефект оправдават тяхното пропускане.

Фармакокинетичните изпитвания трябва да са проведени така, че да позволяват сравнение и екстраполиране между кинетиката при хора и при животни.

4.2.3. Токсикология

4.2.3.1. Токсичност при еднократно прилагане

Изпитването на токсичността при еднократно прилагане е предназначено за количествена и качествена оценка на токсичните реакции, които е възможно да възникнат вследствие на еднократно прилагане на активното(ите) вещество(а), съдържащо(и) се в лекарствения продукт, в съотношения и физикохимично състояние, в които те се намират в лекарствения продукт.

Изпитванията върху токсичността при еднократно прилагане задължително се провеждат съгласно съответните ръководства, публикувани от Европейската агенция по лекарствата.

4.2.3.2. Токсичност при многократно прилагане

Изпитванията върху токсичността при многократно прилагане имат за цел да разкрият всички физиологични и/или анатоמו-патологични промени, които възникват при многократното прилагане на проучваното активно вещество или комбинация от активни вещества, както и да се определи взаимовръзката между тези промени и дозирането.

Най-общо казано, желателно е да се проведат две изпитвания - едното краткосрочно, с продължителност от две до четири седмици, а другото - дългосрочно. Продължителността на последното ще зависи от условията на клиничното прилагане. Целта му е да покаже възможните нежелани реакции, на които следва да се обърне внимание по време на клиничните изпитвания. Продължителността се определя в съответните ръководства, публикувани от Европейската агенция по лекарствата.

4.2.3.3. Генотоксичност

Целите на изпитването на мутагенния и кластогенния потенциал е да се разкрият възможните промени, които дадено вещество може да предизвика в генетичния материал на индивиди или клетки. Мутагенните вещества е възможно да представляват опасност за здравето, тъй като излагането на мутаген носи риск от индуциране на зародишева мутация с възможни наследствени нарушения, както и риск от соматични мутации, включително такива, които водят до рак. Тези изследвания са задължителни за всяко ново вещество.

4.2.3.4. Карциногенност

Обикновено се изисква провеждането на изпитвания за откриване на карциногенни ефекти:

Тези изпитвания се провеждат по отношение на всеки лекарствен продукт, за който се очаква, че ще се прилага клинично за продължителен период от време от живота на пациента, независимо дали прилагането ще е непрекъснато или интермитентно.

Тези изпитвания се препоръчват за лекарствени продукти, при които се подозира карциногенен потенциал, например лекарства от същия клас или със сходна структура, или данни

от проучвания на токсичността при многократно прилагане.

Не е необходимо да се провеждат изпитвания с несъмнено генотоксични вещества, след като се предполага, че същите представляват карциногени при различни видове животни и представляват опасност за човека. Ако такъв лекарствен продукт се планира да се прилага хронично при хора, то е необходимо провеждането на хронично изследване за ранно откриване на туморогенни ефекти.

4.2.3.5. Репродуктивна токсичност и токсичност, свързана с развитието

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

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

В случай на пропускане на тези изпитвания се представя подходяща обосновка.

В зависимост от показанията за прилагане на лекарствения продукт е възможно да се изискват и допълнителни изпитвания по отношение на развитието, когато лекарственият продукт ще се прилага на потомството.

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

Състоянието на научните знания по времето, когато се подава заявлението, също се взема под внимание, когато се определя дизайнът на изпитването.

4.2.3.6. Локална поносимост

Целта на изпитванията на локалната поносимост е да установи с положителност дали лекарствените продукти (и активното(ите) вещество(а) и помощните вещества) се понасят на местата в организма, които могат да встъпят в контакт с лекарствения продукт при неговото клинично прилагане. Стратегията на изпитванията следва да бъде такава, че всички механични ефекти от прилагането на лекарствения продукт, както и чисто физикохимичното му действие да могат да се отдиференцират от токсикологичните и фармакодинамичните.

Изпитването на локалната поносимост към даден препарат, разработван за прилагане при хора, се извършва, като при лечението на контролната(ите) група(и) се използва течната среда и/или помощните вещества. Положителни контроли/референтни вещества се включват там, където е необходимо.

Дизайнът на изпитвания на локалната поносимост (избор на биологични видове, продължителност, честота и път на въвеждане, дози) зависи от това, как проблемът ще бъде проучен, и от предложените условия за прилагане в клиничната практика. Там, където е подходящо, се оценява обратимостта на локалните нарушения.

Изпитванията върху животни могат да се заменят с валидирани изпитвания *in vitro*, при положение че резултатите от изпитванията са със сравнимо качество и полезност за целите на оценката на безопасността.

За химически вещества, които се прилагат локално (например кожно, ректално, вагинално), се дава оценка на сензибилизиращия потенциал поне в една от тест-системите, налични в момента (изпитване на морско свинче или изпитване на локалните лимфни възли).

Приложение № 6 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "д"

Модул 5: Доклади от клинични изпитвания

I. Общото съдържание на модул 5 е, както следва:

5.1. Съдържание.

5.2. Таблично изброяване на всички клинични изпитвания.

5.3. Доклади от клинични изпитвания.

5.3.1. Доклади от биофармацевтични изпитвания.

5.3.1.1. Доклади от изпитвания за бионаличност.

5.3.1.2. Доклади от сравнителни изпитвания за бионаличност и биоеквивалентност.

5.3.1.3. Доклади от изпитвания за in vitro - in vivo корелация.

5.3.1.4. Доклади от изпитвания чрез биоаналитични и аналитични методи при хора.

5.3.2. Доклади от изпитвания, касаещи фармакокинетиката с използването на човешки биоматериали.

5.3.2.1. Доклади от изпитвания за свързване с плазмените протеини.

5.3.2.2. Доклади от изпитвания върху чернодробния метаболизъм и лекарствените взаимодействия.

5.3.2.3. Доклади от изпитвания с други човешки биоматериали.

5.3.3. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката при хора.

5.3.3.1. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката при здрави доброволци и първоначална поносимост.

5.3.3.2. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката при пациенти и първоначална поносимост.

5.3.3.3. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката, изследващи влиянието на вътрешните фактори.

5.3.3.4. Доклади от изпитвания върху фармакокинетиката, изследващи влиянието на външните фактори.

5.3.3.5. Доклади от изпитвания за популационната фармакокинетика.

5.3.4. Доклади от изпитвания върху фармакодинамиката при хора.

5.3.4.1. Доклади от изпитвания върху фармакодинамиката и фармакокинетика/фармакодинамика при здрави доброволци.

5.3.4.2. Доклади от изпитвания върху фармакодинамиката и фармакокинетика/фармакодинамика при пациенти.

5.3.5. Доклади от изпитвания за ефикасност и безопасност.

5.3.5.1. Доклади от контролирани клинични изпитвания относно заявените индикации.

5.3.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изпитвания.

5.3.5.3. Доклади от анализи на данни от повече от едно изпитване, включително интегрирани анализи, мета-анализи и свързващи анализи.

5.3.5.4. Доклади от други клинични изпитвания.

5.3.6. Доклади от постмаркетинговото проследяване.

5.3.7. Клинични карти на пациентите и списъци на отделните пациенти.

5.4. Библиография.

II. Основни принципи и изисквания

Особено внимание следва да се обърне на следните елементи:

1. Клиничните подробни данни трябва да дават възможност за съставянето на научно добре обосновано и валидно становище за това дали лекарственият продукт отговаря на основните критерии за разрешаване за употреба. Следователно основно изискване е резултатите от всички клинични изпитвания да се съобщават - били те благоприятни или неблагоприятни.

2. Клиничните изпитвания трябва винаги да се предшества от подходящи фармакологични и токсикологични изпитвания, които се провеждат върху животни съгласно изискванията на приложение № 4. Изследователят трябва да се запознае със заключенията от фармакологичните и токсикологичните изпитвания следователно възложителят трябва да му предостави брошурата на изследователя, в която се съдържа цялата съответна информация, известна преди началото на клиничното изпитване, включително химичните, фармацевтичните и биологичните данни, токсикологичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните данни при изпитвания върху животни и резултатите от по-ранните клинични изпитвания, с подходящи данни в подкрепа на естеството, мащаба и продължителността на предложеното изпитване; пълните фармакологични и токсикологични доклади трябва да се предоставят при поискване. При материали от човешки и животински произход следва да се използват всички налични средства с цел предотвратяване предаването на причинители на инфекции преди започване на проучването.

3. Притежателите на разрешението за употреба трябва да подготвят основната документация от клиничното изпитване (включително клиничните карти на пациентите), освен данните от медицинските досиета на участниците в изпитването, които се съхраняват от притежателите им:

а) най-малко 15 години след приключване или прекратяване на изпитването;

б) или поне две години след получаването на последното разрешение за употреба в Европейската общност и когато не съществуват настоящи или планирани заявления за разрешаване за употреба в рамките на Европейската общност;

в) или поне две години след официално приключване на клиничното разработване на изпитвания продукт.

Медицинските досиета на участниците трябва да се съхраняват съгласно действащото законодателство и в съответствие с максималния период от време, разрешен от лечебното заведение.

Документите може да се съхраняват за по-дълъг период от време, ако това се изисква от действащите регулаторни разпоредби или със съгласието на възложителя. Отговорност на възложителя е да информира лечебното заведение, когато не е необходимо тези документи да се съхраняват повече.

Възложителят или друг притежател на данните съхранява всички останали документи, имащи отношение към проучването, докато продуктът бъде разрешен за употреба. Тази документация трябва да включва: протокола, включително обосновката, целите и статистическия дизайн и методология на изпитването, заедно с условията, при които изпитването се провежда и контролира, както и подробни данни за изпитвания продукт, използвания референтен лекарствен продукт и/или плацебо; стандартните оперативни процедури; всички писмени становища относно протокола и процедурите; брошурата на изследователя; клиничните карти на пациентите за всеки участник в изпитването; окончателен доклад; сертификат(и) от проверка, ако са налични. Окончателният доклад се съхранява от възложителя или от следващия му притежател пет години след изтичане на срока на разрешението за употреба на лекарствения продукт.

За проучвания, провеждани в рамките на Европейската общност, притежателят на разрешението за употреба трябва да предприеме някои допълнителни мерки за архивиране на документацията съгласно съответните ръководства, публикувани от Европейската комисия, глава IV ЗЛПХМ и наредбата по чл. 82, ал. 3 ЗЛПХМ.

Всяка промяна на собствеността върху данните трябва да се документира.

Всички данни и документи трябва да се предоставят при поискване от съответните органи.

4. Подробните данни от всяко клинично изпитване трябва да съдържат достатъчно детайли, които да дават възможност за обективна оценка:

а) протоколът, включително обосновката, целите и статистическият дизайн и методологията на изпитването заедно с условията, при които се изпълнява и контролира, както и подробности около използвания изпитван лекарствен продукт;

б) сертификати от проверки, ако са налични;

в) списък на изследователя(ите), като всеки изследовател трябва да посочи име, адрес, длъжност, квалификация, месторабота, държавата, в която е проведено изпитването, и окомплектоване на информацията относно всеки отделен пациент, включваща клиничните карти на всеки един участник в изпитването;

г) окончателен доклад, подписан от изследователя, а в случаите на многоцентрови изпитвания - от изследователите или от координиращия главен изследовател.

5. Подробните данни от клиничните изпитвания, описани по-горе, трябва да се предоставят на Изпълнителната агенция по лекарствата. Изследователят може да пропусне част от тази информация със съгласието на Изпълнителната агенция по лекарствата. Пълна информация ще се предоставя само при поискване.

В своите заключения от експерименталните данни изследователят трябва да изрази своето становище относно безопасността на продукта при нормални условия на приложение, неговата поносимост, ефикасност и всяка полезна информация, свързана с показанията и противопоказанията, дозировката и средната продължителност на лечението, както и някои специални предупреждения при употреба и клиничните симптоми при предозиране. При докладване на резултатите от многоцентрови изпитвания главният изследовател в своите заключения следва да изрази становище относно безопасността и ефикасността на изпитвания лекарствен продукт от името на всички центрове.

6. Клиничните наблюдения се обобщават за всяко изпитване, като се включва следното:

6.1. Броят и полът на лекуваните участници;

6.2. Подборът и възрастовото разпределение на изследваните групи пациенти и сравнителните изпитвания;

6.3. Броят на преждевременно отпаднали от изпитванията пациенти и причините за тяхното отпадане;

6.4. Там, където са проведени контролирани изпитвания при горните условия, да се посочи дали контролната група:

а) не е получавала лечение;

б) е получавала плацебо;

в) е получавала друг лекарствен продукт с известно действие;

г) е получавала лечение, различно от лечение с използване на лекарствени продукти.

6.5. Честотата на наблюдаваните нежелани реакции;

6.6. Подробни данни относно високорисковите групи пациенти, например възрастни пациенти, деца, бременни жени, жени по време на менструация или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специална преценка;

6.7. Параметри или критерии за оценка на ефикасността и резултати по отношение на тези параметри;

6.8. Статистическа оценка на резултатите, когато това се налага от дизайна на изпитването и намесените променливи фактори.

7. Освен това изследователят следва винаги да посочва своите наблюдения върху:

а) всички признаци на привикване, зависимост или трудности при преодоляване на зависимостта на пациенти към лекарствения продукт;

б) всички наблюдавани взаимодействия с други, едновременно прилагани лекарствени продукти;

в) критериите, определящи изключването на дадени пациенти от изпитванията;

г) всички смъртни случаи, станали по време на изпитването или в проследявания

период.

8. Подробните данни, касаещи нова комбинация от лекарствени вещества, трябва да са идентични на тези, които се изискват за новите лекарствени продукти, като същевременно се привеждат доказателства в полза на безопасността и ефикасността на комбинацията.

9. Пълното или частичното пропускане на данни трябва да се обясни. Ако по време на изпитванията се получат неочаквани резултати, трябва да се проведат и подложат на анализ допълнителни неклинични токсикологични и фармакологични изпитвания.

10. Ако лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно приложение, следва да се подадат подробни данни относно всички разновидности на фармакологично действие, което се извява след многократно приложение, както и установяване на дозировката при дългосрочна употреба.

5.3.1. Доклади от биофармацевтични изпитвания

Представят се доклади от изпитвания за бионаличност, доклади от сравнителни изпитвания за бионаличност и биоеквивалентност, доклади от изпитвания за *in vitro* - *in vivo* корелация, както и доклади за изпитвания чрез биоаналитични и аналитични методи.

Освен това се прави оценка на бионаличността, където е необходимо да се покаже биоеквивалентност на лекарствените продукти, описани в чл. 28, ал. 1 ЗЛПХМ.

5.3.2. Доклади от изпитвания относно фармакокинетика с използването на човешки биоматериали

В тази връзка се представят доклади от изпитвания за свързване с плазмените протеини, доклади от изпитвания върху чернодробния метаболизъм и взаимодействията на активното(ите) вещество(а) и доклади от изпитвания с други видове човешки биоматериали.

5.3.3. Доклади от изпитвания на фармакокинетиката при хора

5.3.3.1. Следните фармакокинетични характеристики трябва да бъдат описани:

- а) абсорбция (степен и диапазон);
- б) разпределение;
- в) метаболизъм;
- г) екскреция.

Описват се клинично значимите особености, включително значението на кинетичните данни за дозовия режим, особено при пациентите от рисковите групи, както и различията между човека и животинските видове, използвани в неклиничните изпитвания.

В допълнение към стандартните многократни фармакокинетични изпитвания, популационни фармакокинетични анализи, основани върху случайно взети отделни проби по време на клиничните изпитвания, също могат да предизвикат въпроси относно приноса на външните и вътрешните фактори към вариабилността на причинно-следствената връзка между доза и фармакокинетичен отговор. Представят се докладите от изпитвания на фармакокинетиката и първоначалната поносимост при здрави доброволци и при пациенти, докладите от фармакокинетични изпитвания за оценка на ефектите на външните и вътрешните фактори, както и докладите от изпитвания за популационната фармакокинетика.

5.3.3.2. Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, следва да се дадат подробни данни от проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие. Фармакокинетичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества трябва също да бъдат проучени.

5.3.4. Доклади от изпитвания на фармакодинамиката при хора

5.3.4.1. Фармакодинамичното действие, съпоставено с ефикасността, включва :

- а) причинно-следствената връзка между доза и отговор и нейното развитие във времето;
- б) обосновка на дозировката и условия за приложение;
- в) начин на действие, ако е възможно.

Описва се фармакодинамичното действие, несвързано с ефикасността.

Демонстрирането на фармакодинамичните ефекти върху хора само по себе си не е достатъчно за обосноваване на изводите по отношение на всеки отделен потенциален терапевтичен ефект.

5.3.4.2. Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, следва да се дадат подробности относно проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие.

Фармакодинамичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества трябва също да бъдат проучени.

5.3.5. Доклади от изпитвания за ефикасност и безопасност

5.3.5.1. Доклади от контролирани клинични проучвания относно заявените индикации

По принцип клиничните изпитвания трябва да се провеждат като "контролирани клинични изпитвания", ако е възможно, да са рандомизирани и ако е подходящо - срещу плацебо и/или срещу утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност; всеки друг дизайн на изпитването трябва да бъде обоснован. Лечението на контролните групи варира при отделните случаи, а също и зависи от етични съображения и от терапевтичната област. В някои случаи може да бъде по-уместно да се сравни ефикасността на даден лекарствен продукт с тази на вече утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, вместо да се сравнява с ефекта на плацебо.

1. Доколкото това е възможно и особено в изпитвания, където ефектът на продукта не може да бъде обективно измерен, следва да се предприемат стъпки, които да избегнат отклоненията, включително методите на рандомизиране и заслепяване.

2. Протоколът от изпитването трябва да включва цялостното описание на статистическите методи, които се използват, броя пациенти и причините за включването (включително изчисления за силата на изпитването), степента на важност, както и описание на статистическата единица. Следва да се документират взетите за избягване на отклонението мерки, по-специално методите за рандомизация. Включването на голям брой участници в изпитването не трябва да се разглежда като равностойно на правилно контролирано изпитване.

Данните за безопасността трябва да се разглеждат, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Европейската комисия, като особено внимание се обърне на случаите, появили се в резултат на промяната в дозировката или необходимостта от съпътстващо лечение, сериозни нежелани събития, събития, които водят до отпадане, както и смъртни случаи. Трябва да се идентифицират всички пациенти или групи пациенти с повишен риск, като особено внимание следва да се отдели на потенциално уязвимите пациенти, чийто брой може да е незначителен, например деца, бременни жени, възрастни хора с крехко здраве, хора с проявени аномалии в метаболизма или в екскрецията и т.н. Трябва да се опише значението на оценката на безопасността по отношение на възможната употреба на лекарствения продукт.

5.3.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изпитвания, доклади, включващи анализи на данните от повече от едно изпитване, и други доклади от клинични изпитвания

Трябва да се представят тези доклади.

5.3.6. Доклади от постмаркетингово проследяване

Ако лекарственият продукт вече е получил разрешение за употреба в трети държави, при възможност се представя информация относно нежеланите реакции на съответния лекарствен продукт и лекарствените продукти, които съдържат същото активно(и) вещество(а) във връзка с използваните дози.

5.3.7. Клинични карти на пациентите и списъци с отделни пациенти

Когато се представят, съгласно съответните ръководства, публикувани от Европейската агенция по лекарствата, клиничните карти на пациентите и списъците с отделни пациенти трябва

да са подредени и представени в същия ред, в който са представени в докладите от клиничните изпитвания и идентифицирани по изпитвания.

Приложение № 6.1 към чл. 7, ал. 3

Документация за заявления при извънредни обстоятелства

Когато съгласно чл. 56 ЗЛПХМ заявителят докаже, че не е в състояние да представи изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността при нормални условия на употреба поради това, че:

1. показанията, за които е предназначена употребата на продукта, са толкова рядко срещани, че заявителят по обясними причини не може да представи пълен доказателствен материал, или

2. състоянието на научните познания към момента е такова, че не може да се представи изчерпателна информация, или

3. би било против общоприетите принципи на медицинската етика да се събира такава информация, разрешение за употреба може да се издаде под условие.

Тези условия могат да включват изпълнението на следните задължения:

1. Заявителят ще изпълнява определена програма от изпитвания в рамките на периода от време, определен от Изпълнителната агенция по лекарствата, като резултатите от тези изпитвания ще формират основата за преценка на съотношението полза/риск;

2. Лекарственият продукт може да се отпуска само по лекарско предписание, като в определени случаи може да се употребява само под стриктен лекарски контрол, евентуално в болнично заведение, а при радиофармацевтиците - само под контрола на квалифицирано лице;

3. Листовката, както и всяка медицинска информация трябва да привличат вниманието на общопрактикуващия лекар към факта, че съществуващите данни за лекарствения продукт все още не са задоволителни в някои отношения.

Приложение № 7 към чл. 7, ал. 4

Специфични изисквания към модул 3, 4 и 5 за радиофармацевтици и прекурсори

I. Радиофармацевтици

Модул 3

1. В състава на кит, който ще бъде радиомаркиран, след като бъде доставен от производителя, за активно вещество се счита онази част от състава, която е предназначена да носи или да свърже радионуклида. Описанието на метода на производство на китове трябва да съдържа данни за производството на кита и данни за препоръчителната крайна обработка или процедура за получаване на радиоактивния лекарствен продукт. Необходимите спецификации на радионуклида, където е необходимо, се описват в съответствие с общата монография или с отделните монографии на Европейската фармакопея. Допълнително се описва всяка съставка, която е от значение за радиомаркирането, както и структурата на радиомаркираното съединение.

За радионуклидите се описват извършващите се ядрени реакции.

В генератора за активни вещества се считат както матерните, така и дъщерните радионуклиди.

2. Представят се данни за естеството на радионуклида, идентифициране на изотопа, възможните примеси, носителя, както и употребата и специфичната активност.

3. Изходните материали включват мишенните материали за облъчване.
4. Представят се съображения относно химичната/радиохимичната чистота и нейната връзка с биоразпределението.
5. Описват се радионуклидната чистота, радиохимичната чистота и специфичната активност.
6. За генератори се изискват подробни данни от изпитването на матерните и дъщерните радионуклиди. За генераторни елуати се представят данни от изпитванията на матерните радионуклиди и на другите съставки на генераторната система.
7. Изискването да се изрази съдържанието на активното(ите) вещество(а) чрез масата на активната част на молекулата важи само за китовете. По отношение на радионуклидите радиоактивността се изразява в бекерели към определена дата и при необходимост се дава времето, отнесено към часовата зона на Република България. Посочва се видът на радиацията.
8. При китове в спецификациите на крайния продукт се включват изпитвания за качествата на продукта след радиомаркиране. Включват се подходящи методи за контрол на радиохимичната и радионуклидната чистота на радиомаркираното съединение. Всеки материал, който е важен за радиомаркирането, трябва да се идентифицира и да се определи количествено.
9. Представя се информация за стабилността на радионуклидните генератори, китовете и радиомаркираните продукти. За радиофармацевтици в многодозови флакони се документира стабилността при използването им.

Модул 4

Счита се, че токсичността може да е свързана с радиационната доза. При диагностика това е последица от използването на радиофармацевтик; при терапия това е желано свойство. Следователно при оценката на безвредността и ефикасността на радиофармацевтиците се вземат предвид изискванията за лекарствени продукти и аспектите на радиационната дозиметрия. Документира се органното/тъканното излагане на облъчване. Изчислява се абсорбираната радиационна доза чрез посочена международно призната система при съответния път на въвеждане.

Модул 5

Резултатите от клинични изпитвания трябва да се представят, когато е приложимо. В противен случай се представя обосновка в прегледите на клиничните данни.

II. Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиомаркиране

В специфичния случай на радиофармацевтичен прекурсор, предназначен единствено за целите на радиомаркирането, основната цел е да се представи информация, насочена към възможните последици от недостатъчно ефикасното радиомаркиране или дисоцииране *in vivo* на радиомаркирания конюгат, тоест въпроси, свързани с въздействието на свободния радионуклид върху пациента. Необходимо е да се представи и съответната информация във връзка с професионални рискове, свързани с радиационното облъчване на болничния персонал и на околната среда.

В някои случаи, където е приложимо, се представя следната информация:

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 важат за радиофармацевтичните прекурсори, както е посочено по-горе (точки от 1 до 9), когато е приложимо.

Модул 4

По отношение на токсичността при еднократно и при многократно прилагане се представят резултатите от проведените изпитвания в съответствие с разпоредбите, отнасящи се до добрата лабораторна практика, предвидени в Директиви 87/18/ЕИО и 88/320/ЕИО, освен ако не е обосновано по друг начин.

Изпитвания за мутагенност на радионуклидите не се считат за полезни в този случай.

Представят се данни относно химичната токсичност и биоразпределение на съответния

нерадиоактивен изотоп.

Модул 5

Клиничната информация, получена от клинични изпитвания с използване на самия прекурсор, не се счита за уместна в специфичния случай на радиофармацевтичен прекурсор, който е предназначен единствено за целите на радиомаркиране.

Въпреки това се представя информация, доказваща клиничната полза от радиофармацевтичния прекурсор тогава, когато същият е прикрепен към съответните носещи молекули.

Приложение № 8 към чл. 7, ал. 5

(Изм. - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 05.04.2010 г.)

Специфични изисквания към досието на лекарствени продукти за модерна терапия

При разрешаване за употреба на лекарствени продукти за модерна терапия се следват изискванията относно формата (модули 1, 2, 3, 4 и 5), посочени в чл. 7, ал. 1, т. 1.

Прилагат се техническите изисквания за модули 3, 4 и 5 за биологичните лекарствени продукти, описани в приложения 4.1 и/или 4.2, 5 и 6. Специалните изисквания за лекарствените продукти за модерна терапия, описани в части А, Б и В на приложението, обясняват по какъв начин изискванията от приложения № 4.1(4.2), 5 и 6 се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. В допълнение там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Поради специфичното естество на лекарствените продукти за модерна терапия при определяне на степента, до която в заявлението за разрешение за употреба трябва да бъдат включени данни относно качеството, клинични и неклинични данни, може да се използва подход в зависимост от риска в съответствие с научните указания относно качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, както са приети от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба и публикувани от Европейската агенция по лекарствата (ЕАЛ), както и останалите ръководства на Общността, публикувани от Комисията в различни томове на Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност.

Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Риските фактори, които могат да бъдат разглеждани, включват: произход на клетките (автоложни, алогенни, ксеногенни), способност на клетките да пролиферират и/или да се диференцират и да предизвикат имунна реакция, ниво на клетъчна манипулация, замърсяване на клетките с биоактивни молекули или структурни материали, естество на лекарствените продукти за генна терапия, степен на способност за репликация на вируси или микроорганизми, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност и начин на приложение или употреба. В анализа на риска под внимание могат да бъдат взети и други приложими налични неклинични и клинични данни или опит с други, свързани лекарствени продукти за модерна терапия. Всяко едно отклонение от изискванията на това приложение се обосновава научно в модул 2 от заявлението. Когато се прилага описаният по-горе анализ на риска, същият се включва и описва в модул 2. В такъв случай използваната методология, естеството на установените рискове и изводите от основания на риска подход спрямо програмата за разработване и оценка се обсъждат, като се описват всички отклонения от изискванията на приложенията към тази наредба вследствие на анализа на риска.

При разрешаване за употреба на лекарствени продукти за модерна терапия по смисъла на

член 2, параграф 1, буква а) от Регламент 1394/2007 на Европейския парламент и Съвета на Европейския съюз, обн., L ОВ, бр. 324 от 10 декември 2007 г., се следват изискванията относно формата (модули 1, 2, 3, 4 и 5), посочени в тази наредба.

А. Специални изисквания към модул 3 от досието на лекарствени продукти за модерна терапия:

1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

Представя се описание на системата за проследимост, която притежателят на разрешението за употреба възнамерява да създаде и да поддържа с цел да гарантира, че всеки продукт, както и неговите изходни материали и суровини, включително всички вещества, които се съдържат в него и влизат в контакт с клетките и тъканите, могат да бъдат проследени по време на осигуряването на материалите, производствения процес, опаковането, съхранението, транспорта и доставката до лечебното заведение, в което се използва продуктът.

Системата за проследимост трябва да е допълваща и съответстваща на изискванията на Закона за трансплантация на органи, тъкани и клетки и на Закона за кръвта, кръводаряването и кръвопреливането и подзаконовите актове по прилагането им.

2. Специални изисквания към лекарствени продукти за генна терапия (ЛПГТ):

2.1. Въведение: краен лекарствен продукт, активно вещество и изходни материали

2.1.1. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и)

Крайният лекарствен продукт се състои от секвенция(и) на нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и), поставен в първична опаковка и предназначен за употреба. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или с активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и).

2.1.2. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи генетично модифицирани клетки

Крайният лекарствен продукт се състои от генетично модифицирани клетки, поставен в първична опаковка и предназначен за употреба, и може да бъде комбиниран с медицинско изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или с активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от клетки, генетично модифицирани с помощта на един от продуктите, описани в част А, т. 2.1.1 от това приложение.

2.1.3. При продукти, състоящи се от вируси или вирусни вектори, изходни материали са компонентите, от които е получен вирусният вектор, т.е. основната култура за вирусния вектор или плазмидите, използвани за трансфекция на пакетажните клетки, и основната клетъчна банка за линията на пакетажните клетки.

2.1.4. При продукти, състоящи се от плазмиди, невирусни вектори и генетично модифицирани организми, различни от вируси и вирусни вектори, изходни материали са компонентите, използвани за генериране на производителната клетка, т.е. плазмидът, бактерията гостоприемник и основната клетъчна банка от рекомбинантни бактериални клетки.

2.1.5. При генетично модифицирани клетки изходни материали са компонентите, използвани за получаване на генетично модифицираните клетки, т.е. изходните материали за получаване на вектора, самият вектор и човешките или животинските клетки. Принципите на добрата производствена практика се прилагат надолу по веригата считано от системата от банки, използвана за производството на вектора.

2.2. Специални изисквания

Освен изискванията, определени в т. 3.2.S и 3.2.P от приложение № 4, се прилагат и следните изисквания:

а) Представя се информация за всички изходни материали, използвани в производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетично модифициране на човешки или животински клетки, и доколкото е приложимо, за последващо култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се има предвид евентуалното отсъствие на етапи на пречистване в производствения процес.

б) При продуктите, съдържащи микроорганизми или вируси, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния щам.

в) Свързаните с производството онечиствания и тези, свързани с продукта, се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват потенциалните вирусни замърсители с потенциал за репликация (ако вирусният вектор е разработен като такъв без възможност за репликация).

г) За плазмидите се прави количествено определяне на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта.

д) За генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, като преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение.

За генетично модифицирани клетки в допълнение към специалните изисквания за ЛПГТ се прилагат изискванията за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство (вж. част А, т. 3 от това приложение).

3. Специални изисквания към лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и към продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.1. Въведение: краен лекарствен продукт, активно вещество и изходни материали

Крайният лекарствен продукт се състои от активното вещество, поставен в първична опаковка и предназначен за употреба и в неговата окончателна комбинация за комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия.

Активното вещество се състои от клетките и/или тъканите, получени чрез клетъчно или тъканно инженерство.

Допълнителните вещества (например скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули и/или други компоненти), които са комбинирани с манипулирани клетки, с които те представляват неделима част, се считат за изходен материал, дори и да не са от биологичен произход.

Материалите, използвани по време на производството на активното вещество (например хранителна среда, растежни фактори), които не са предназначени да формират част от активното вещество, се считат за суровини.

3.2. Специални изисквания

Освен изискванията, определени в т. 3.2.S и 3.2.P от приложение № 4, се прилагат и следните изисквания:

3.2.1. Изходни материали

Представя се обобщена информация за даряването, осигуряването и диагностиката на човешки тъкани и клетки, използвани като изходни суровини и материали. Тази информация трябва да е в съответствие с изискванията на Закона за трансплантация на органи, тъкани и клетки. Когато като изходен материал се използват болестно променени клетки или тъкани (например ракови клетки), тяхната употреба трябва да бъде мотивирана.

Когато се оформят сборни популации от алогенни клетки, трябва да се опишат стратегиите за създаване на тези сборни популации и мерките за осигуряване на проследимост на

отделните елементи на тази популация.

При валидиране на производствения процес, при характеризирането на активното вещество и на крайния продукт, при разработването на анализи, при определяне на спецификациите и при изпитванията за стабилност се обръща внимание на потенциалната вариабилност, дължаща се на човешките или животинските тъкани или клетки.

При продукти на основата на ксеногенни клетки се представя информацията за произхода на животните (географски произход, отглеждане, възраст), наличието на специални критерии за одобряването им, мерките за предотвратяване и проследяване на инфекциите в животните - източници/донори, изследването на животните за причинители на инфекциозни заболявания, в т.ч. вертикално предавани микроорганизми и вируси, както и доказателства, че предвидените за животните помещения са подходящи за целта.

При продукти на основата на клетки, получени от генетично модифицирани животни, се описват специфичните характеристики на клетките, дължащи се на генната модификация. Дава се подробно описание на метода на създаване на трансгенното животно и на неговите характеристики.

При генетична модификация на клетки се прилагат изискванията, описани в част А, т. 2 от това приложение.

Описва се и се мотивира последователността на изпитване на помощните вещества и компоненти (скелети, матрици, медицински изделия, биоматериали, биомолекули или други компоненти), които са комбинирани с клетки, получени чрез клетъчно инженерство, и които представляват неделима част от тях.

При скелети, матрици или други изделия, които попадат в обхвата на определението за медицинско изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или за активно имплантируемо медицинско изделие, се представя информация, посочена в част А, т. 4 от приложението, за оценка на комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия.

3.2.2. Производствен процес

Производственият процес се валидира с цел гарантиране на повторемостта на партидите и на процеса, функционалната цялост на клетките по време на производството и транспортирането до момента на прилагане или използване, както и подходящия стадий на диференциация.

Когато клетките са култивират директно във/върху матрица, скелет или изделие, се представя информация за валидиране на процеса на клетъчно култивиране по отношение на клетъчния растеж, функция и интегритета на комбинацията.

3.2.3. Характеризиране и контрол

Представя се информацията относно характеризиране на клетъчната популация или клетъчната смес по отношение на идентичност, чистота (наличие на примеси, микробно замърсяване), жизнеспособност, активност, кариология, туморогенност и адекватност на предвиденото показание за приложение. Необходимо е доказване на генетична стабилност.

Представя се информацията относно качеството, и доколкото е възможно, количествена информация за замърсяванията, свързани с процеса и с продукта, както и за всякакви материали, които по време на производствения процес могат да доведат до появата на разпадни продукти. Допустимата степен на замърсяване трябва да бъде мотивирана.

Когато не може да бъде извършено изпитване за степента на освобождаване на активното вещество или на крайния продукт, а се осъществява само на междинните продукти и/или като изпитване по време на производството, това трябва да бъде мотивирано.

При наличие на биологично активни молекули (растежни фактори, цитокини) като съставки на лекарствен продукт, получен на основата на клетки, тяхното въздействие и взаимодействие с останалите съставки на активното вещество трябва да бъде характеризирано.

Когато 3D структура е част от предвидената функция на продукта, се представя

информация относно стадия на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и където е приложимо, извънклетъчна матрица. Когато е необходимо, физикохимичната характеристика се допълва от неклинични изпитвания.

3.2.4. Помощни вещества

За помощните вещества, използвани в лекарствени продукти на основата на клетки или тъкани (например компоненти на транспортната среда), се прилагат изискванията за новите помощни вещества, определени в приложенията към наредбата, освен ако има данни относно взаимодействията между клетките или тъканите и помощните вещества.

3.2.5. Фармацевтично разработване

В описанието на програмата за разработване на продукта трябва да се обърне внимание на избора на материали и процеси, и по-специално на целостта на клетъчната популация в крайното формулиране.

3.2.6. Референтни материали

Описва се референтният стандарт, приложим и специфичен за активното вещество и/или крайния продукт.

4. Специални изисквания към лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия (комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия):

4.1. Лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия в съответствие с разпоредбата на член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007

Представя се описание на физическите характеристики, на действието на продукта и описание на методите за създаване на продукта.

Описва се взаимодействието и съвместимостта между гените, клетките и/или тъканите и структурните компоненти.

4.2. Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия

За клетъчната или тъканната част на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия се прилагат специалните изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продукти на тъканното инженерство, описани в част А, т. 3 от това приложение, а при генетично модифицирани клетки - специалните изисквания към продуктите за генна терапия, описани в част А, т. 2 от това приложение.

Медицинското изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или активното имплантируемо медицинско изделие може да е неделима част от активното вещество. Когато медицинското изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или активното имплантируемо медицинско изделие е комбинирано с клетките по време на производството си или при прилагането или въвеждането на крайния продукт, клетките се считат за неделима част от крайния продукт.

Представя се информация за съответното медицинско изделие, която е необходима за оценката на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия. Информацията трябва да включва:

а) Информация относно избора и предвидената функция на медицинското изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или на активното имплантируемо медицинско изделие и доказателства за съвместимостта на изделието с останалите съставки на лекарствения продукт.

б) Доказателства за съответствие на медицинското изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия със съществените изисквания съгласно Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия, приета с ПМС № 186 от 2007 г. (обн., ДВ, бр. 65 от 2007 г.; изм. и доп., бр. 106 от 2008 г.) или доказателство за съответствие на активното имплантируемо медицинско изделие със съществените изисквания съгласно Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието

със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия, приета с ПМС № 185 от 2007 г. (обн., ДВ, бр. 65 от 2007 г.; изм. и доп., бр. 106 от 2008 г.)

в) Доказателства за съответствие на медицинското изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или на имплантируемо медицинско изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия с изискванията относно спонгиформна енцефалопатия при говедата/трансмисивна спонгиформна енцефалопатия съгласно Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия, когато е приложимо.

г) Резултати от оценяване на медицинското изделие по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия или на активното имплантируемо медицинско изделие, когато такова се извършва, от нотифициран орган в съответствие с Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на медицинските изделия по чл. 2, ал. 1, т. 3 от Закона за медицинските изделия, респективно с Наредбата за съществените изисквания и процедурите за оценяване на съответствието със съществените изисквания на активни имплантируеми медицински изделия.

Нотифицираният орган, извършил оценяването, трябва да предостави при поискване от ИАЛ всякаква информация, свързана с резултатите от него. Това може да включва информация и документация, съдържащи се в съответното заявление за оценяване на съответствието, когато такива са необходими за оценяване на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия като цяло.

Б. Специални изисквания към модул 4 от досието на лекарствени продукти за модерна терапия

1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

Възможно е поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на лекарствените продукти за модерна терапия изискванията на Приложение № 5 относно фармакологичното и токсикологичното изследване на лекарствените продукти невинаги да бъдат уместни. Там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Мотивацията за неклинична разработка и критериите, използвани за избор на съответните видове и модели (*in vitro* и *in vivo*), се представят и обосновават в неклиничния преглед. Избраният(те) модел(и) на организми могат да включват животни, които са имунокомпрометирани, нокаутни, хуманизирани или трансгенетични. Разглежда се използването на хомоложни модели (например клетки на мишки, анализирани у мишки) и модели, имитиращи заболявания, особено при проучване на имуногенността и имунотоксичността.

Освен изискванията от приложения № 1 - 6 се представят безопасността, уместността и биосъвместимостта на всички структурни компоненти (като матрици, скелети и изделия) и на допълнителните вещества (като клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали и химически вещества), съдържащи се в крайния продукт. Вземат се предвид техните физични, механични, химични и биологични свойства.

2. Специални изисквания към лекарствени продукти за генна терапия

С цел определяне на степента и вида на неклиничните изпитвания, необходими за определяне на уместното ниво на неклиничните данни за безопасност, трябва да се отчитат изработката и типът на лекарствения продукт за генна терапия.

2.1. Фармакология

Представят се проучвания *in vivo* и *in vitro* във връзка с предлаганото терапевтично показание, в които са използвани модели и съответните животински видове, с цел да се покаже, че секвенцията от нуклеинова киселина достига до предвидената цел (прицелен орган или прицелни клетки) и изпълнява своята функция (степен на експресия и функционална активност).

Представя се продължителността на действие на секвенцията на нуклеиновата киселина и предлаганата доза за клиничните изпитвания.

Прицелна чувствителност: Когато лекарственият продукт за генна терапия е предназначен да има селективна или целево ограничена функционалност, се представят проучвания, които да потвърдят спецификата и продължителността на функционалността и действието в прицелните клетки и тъкани.

2.2. Фармакокинетика

Проучванията на биоразпределението включват анализи на персистенцията, клирънса и мобилизацията както и на риска от предаване на зародишната линия. Освен оценката на риска за околната среда се представят и анализи за отделянето на вирусите и риска от предаването им на трети страни. Когато тези анализи не са проведени, това се обосновава в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

2.3. Токсикология

Оценява се токсичността на крайния лекарствен продукт за генна терапия. В зависимост от вида на продукта и като се вземат предвид индивидуалните анализи на активни вещества и на помощни вещества, се оценява ефектът *in vivo* на продуктите, свързани със секвенцията на експресираната нуклеинова киселина, които нямат предназначение по отношение на физиологичната функция.

Проучванията за токсичност на единичната доза могат да се съчетаят с фармакологични и фармакокинетични изпитвания за безопасност.

Когато продуктът ще бъде прилаган многократно, трябва да се представят проучвания за токсичност при многократно приложение. Начинът и схемата на приложение трябва да отразяват в голяма степен планираната клинична дозировка. В случаите, когато единичната доза може да доведе до продължителна функционалност на секвенцията на нуклеинова киселина, се разглежда необходимостта от проучвания за токсичност при многократно приложение. Продължителността на проучванията може да бъде по-голяма от тази на стандартните проучвания за токсичност в зависимост от персистенцията на лекарствения продукт за генна терапия и очакваните възможни рискове. Представя се обосновка на продължителността.

Проучвания за генотоксичност: Стандартни изпитвания за генотоксичност се провеждат само ако такива са необходими за изследването на конкретен замърсител или компонент на системата за доставка.

Проучвания за канцерогенност: Не се изисква провеждането на стандартните изследвания за канцерогенност с гризачи, наблюдавани през целия им жизнен цикъл. Въпреки това в зависимост от вида на продукта туморогенният потенциал се оценява по съответните *in vivo/in vitro* модели.

Репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието: представят се проучвания върху фертилитета и общата репродуктивна функция. В зависимост от вида на продукта се представят проучвания по отношение на ембрио-феталната и перинатална токсичност и проучвания на предаването на зародишната линия (освен ако непровеждането на такива проучвания не е научно обосновано).

Допълнителни проучвания за токсичност:

а) Проучвания за интегритет:

За всеки лекарствен продукт за генна терапия се представят проучвания на интеграцията, освен ако отсъствието на такива проучвания не е научно оправдано, например поради това, че секвенциите на нуклеинова киселина няма да проникнат в ядрата на клетките. При лекарствените продукти за генна терапия, за които не се очаква да са способни да се интегрират, не се провеждат интеграционни проучвания, ако данните за биоразпределението сочат риск от предаване на зародишната линия.

б) Имуногенност и имунотоксичност:

Проучват се потенциалните ефекти на имуногенност и имунотоксичност.

3. Специални изисквания към лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и към продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.1. Фармакология

Първичните фармакологични изпитвания трябва да са достатъчни за доказване на концепцията. Проучва се взаимодействието на продуктите на основата на клетки с обкръжаващата ги тъкан.

Определя се количеството продукт, необходимо за постигане на желанния ефект (определяне на дозата), и в зависимост от вида на продукта честотата на приложение.

Вторични фармакологични проучвания се вземат предвид с цел оценка на потенциалните физиологични ефекти, които не са свързани с желанния терапевтичен ефект на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки, на продукта, получен чрез тъканно инженерство или на допълнителните вещества, тъй като освен представляващите интерес протеини могат да бъдат секретирани и биологично активни молекули или представляващите интерес протеини могат да имат нежелани целеви местоположения.

3.2. Фармакокинетика

Не се изискват конвенционални фармакокинетични проучвания за оценка на абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция. Параметри като жизнеспособност, продължителност на живот, разпределение, растеж, диференциация и миграция на клетките трябва да се изследват. Когато това проучване не е проведено, това се обосновава в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

За лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство, които произвеждат биологично активни молекули, трябва да се представят проучвания за разпределение, продължителност на действието и степен на експресия на тези молекули.

3.3. Токсикология

Оценява се токсичността на крайния продукт. Вземат се предвид анализ на активното вещество, помощните вещества, допълнителните вещества и евентуално свързаните с производствения процес замърсявания.

При определяне продължителността на проучванията трябва да се има предвид очакваният жизнен цикъл на лекарствения продукт, както и неговият фармакодинамичен и фармакокинетичен профил. Представя се обосновка на продължителността.

Не се изискват конвенционални проучвания за канцерогенност и генотоксичност освен по отношение на туморогенния потенциал на продукта.

Трябва да бъдат представени проучвания за възможен имуногенен и имунотоксичен ефект.

Когато продукти на основата на клетки съдържат животински клетки, трябва да се представят проучвания на специфичните проблеми, свързани с безопасността, като например вероятността от предаване на човека на ксеногенни патогени.

В. Специални изисквания към модул 5 от досието на лекарствени продукти за модерна терапия

1. Специални изисквания към всички лекарствени продукти за модерна терапия

Когато клиничното приложение на лекарствени продукти за модерна терапия изисква специална съпътстваща терапия и предполага хирургически интервенции, трябва да се анализира и опише терапевтичната процедура. Представя се информация за стандартизирането и оптимизирането на тези процедури по време на клиничното разработване на продукта.

Когато медицинските изделия, използвани по време на хирургични манипулации за прилагане, имплантиране или поставяне на лекарствен продукт за модерна терапия, могат да окажат въздействие върху безопасността и ефикасността на продукта, се представя информация

за тези изделия.

Определят се специализираните експертни познания, необходими за извършване на дейностите по прилагане, имплантиране, поставяне и последващите действия. Когато е необходимо, трябва да се представи план за обучение на медицинските специалисти по процедурите по употреба, прилагане, имплантиране или поставяне на тези продукти.

Като се има предвид, че поради естеството на лекарствените продукти за модерна терапия процесът на тяхното производство може да се промени по време на клиничното разработване, може да се изискат допълнителни проучвания за доказване на съпоставимостта.

По време на клиничното разработване трябва да се направи необходимото по отношение на рисковете, възникващи от потенциални инфекциозни причинители или от използването на материал, получен от животински източници, и на мерките, предприети за тяхното намаляване.

Изборът на дозата и схемата на приложение се определят чрез проучвания за установяване на подходящата доза.

Ефикасността за предлаганите показания за приложение се подкрепя с резултати от клинични изпитвания, използващи клинично значими крайни точки за целевата употреба на продукта. При някои клинични състояния може да бъдат изискани доказателства за дългосрочна ефикасност. Представя се стратегия за оценка на дългосрочната ефикасност.

Планът за управление на риска трябва да включва стратегия за дългосрочно проследяване на безопасността и ефикасността.

При комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия проучванията за безопасност и ефикасност се планират за комбинирания продукт като цяло и се извършват с него.

2. Специални изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

2.1. Проучвания за фармакокинетика у човека

Проучванията на фармакокинетиката у човека трябва да съдържат:

а) Проучвания на вирусотделянето с цел информация относно екскрецията на лекарствения продукт за генна терапия.

б) Проучвания на биоразпределението.

в) Фармакокинетични проучвания на лекарствения продукт на продуктите на генната експресия.

2.2. Проучвания на фармакодинамиката у човека

Фармакодинамичните проучвания у човека трябва да включват експресията и функцията на генната секвенция след прилагане на лекарствения продукт за генна терапия.

2.3. Проучвания за безопасност

Проучванията за безопасност трябва да включват:

а) Поява на способни на репликация вектори.

б) Поява на нови щамове.

в) Пресортиране на съществуващи геномни секвенции.

г) Неоплазмена пролиферация вследствие на инсерционна мутагенност.

3. Специални изисквания към лекарствените продукти за терапия със соматични клетки

3.1. Лекарствените продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производство на дефинирани биологично активни молекули

Когато е приложимо, се представя фармакокинетичният профил на тези молекули, и по-специално разпределение, продължителност и количество на експресия.

3.2. Биоразпределение, персистенция и дългосрочна адхезия на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки

По време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и дългосрочното прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки.

3.3. Проучвания за безопасност.

Проучванията за безопасност трябва да включват:

- а) Разпределение и адхезия след приложение.
 - б) Ектопично прикрепване.
 - в) Онкогенна трансформация и достоверност на клетъчните/тъканните линии.
4. Специални изисквания към продуктите, получени чрез тъканно инженерство

4.1. Фармакокинетични проучвания

Ако конвенционалните фармакокинетични проучвания са неподходящи за този вид лекарствени продукти, по време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и разграждането на компонентите на получения чрез тъканно инженерство продукт.

4.2. Фармакодинамични проучвания

Проучванията на фармакодинамиката се разработват и адаптират според спецификата на получените чрез тъканно инженерство продукти. Представят се доказателства за "доказване на концепцията" и кинетиката на продукта за получаване на целевата регенерация, възстановяване или замяна. Вземат се предвид подходящите фармакодинамични маркери, свързани с целевата функция(и) и структура.

4.3. Проучвания за безопасност

Вземат се предвид изискванията, описани в част В, точка 3.3 от това приложение.

Приложение № 9 към чл. 9

Специфични изисквания към досието за разрешаване за употреба на лекарствени продукти по чл. 28, чл. 29, ал. 1 и чл. 32 ЗЛПХМ

1. За лекарствени продукти по чл. 28 ЗЛПХМ

(с изключение на биологичните лекарствени продукти - за тях вж. приложение № 10) се представят:

а) Модул 1, 2 и 3 на досието съгласно приложения № 2, 3 и 4.

б) Данни, показващи бионаличност и биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт.

Когато активното вещество на генеричен лекарствен продукт съдържа същата терапевтично активна част като разрешен за употреба референтен лекарствен продукт, но под формата на различна сол, естер, комплекс или производно, трябва да се представят доказателства, че няма промяна във фармакокинетиката на терапевтично активната част, фармакодинамиката и/или токсичността, които биха могли да променят профила на безопасност и ефикасност. В противен случай активното вещество се разглежда като ново активно вещество.

Прегледите на неклиничните и клиничните данни и резюметата трябва да са насочени към следните елементи:

а) Основанията да се твърди, че продуктът е генеричен.

б) Кратък преглед на примесите, налични в партиди от активното вещество(а), както и тези в крайния лекарствен продукт (включително разградните продукти, които се получават по време на съхранението), заедно с оценка на безопасността на тези примеси.

в) Оценка на изпитванията за биоеквивалентност или обосновка, защо такива не са проведени, в съответствие с ръководството "Изследване за бионаличност и биоеквивалентност".

г) Актуална публикувана литература по отношение на веществото във връзка със заявлението.

д) Всяко твърдение в кратката характеристика на продукта, което не е известно или не следва от свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група, трябва да се

обсъжда в прегледите на неклиничните/клиничните данни/резюметата и да е подкрепено с публикувана литература и/или допълнителни изпитвания.

е) В случай на различни соли, естери, етери, изомери или смеси от изомери, комплекси или производни на разрешено за употреба активно вещество, ако се твърди, че продуктът е генеричен, се представят допълнителни данни за доказване на еквивалентността на свойствата по отношение на безопасността и ефикасността.

2. За лекарствени продукти:

а) с различен път на въвеждане;

б) предназначени за прилагане в различна доза или дозировка;

в) по чл. 29, ал. 1 ЗЛПХМ,

освен данните, посочени в т. 1, се представят резултатите от подходящи токсикологични и фармакологични изпитвания и/или клинични изпитвания.

3. За лекарствени продукти по чл. 32 ЗЛПХМ се представят:

а) Модули 1 и 2 на досието съгласно приложения № 2 и 3.

б) Легализирано писмо за информирано съгласие от притежателя на разрешението за употреба на лекарствения продукт заявителят да ползва съдържанието на неговите модули 3, 4 и 5 и да има достъп до съдържанието в тях информация през цялото време, докато продуктът, за който се отнася заявлението, е разрешен за употреба. Ако в такъв случай се ползва и основно досие на активно вещество, се представя и съответно писмо за достъп във връзка със заявлението за разрешаване за употреба на лекарствения продукт.

Приложение № 10 към чл. 10

Специфични изисквания към досието за разрешаване за употреба на подобни биологични лекарствени продукти

Доколкото информацията, която се изисква за генерични лекарствени продукти, не позволява да се докаже подобие на два биологични лекарствени продукта, трябва да се представят допълнителни данни, особено за токсикологичния и клиничния профил.

Когато след изтичане на периода на защита на данните независим заявител иска разрешение за употреба на биологичен лекарствен продукт с позоваване на референтен лекарствен продукт, за който е издадено разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз, изискванията към досието са следните:

1) Представят се модули 1, 2 и 3 съгласно приложения № 2, 3 и 4, допълнени с данни за биоеквивалентност и бионаличност.

2) Представят се необходимите допълнителни данни. Видът и количеството на допълнителните данни (т.е. токсикологични и други неклинични и подходящи клинични данни) се определят за всеки отделен случай съгласно съответните научни ръководства.

3) Поради разнообразието на биологичните лекарствени продукти Изпълнителната агенция по лекарствата изисква определени изпитвания, предвидени в Модули 4 и 5, като се вземат предвид специфичните особености на всеки отделен лекарствен продукт.

Общите принципи, които следва да се прилагат за различните видове биологични лекарствени продукти, са публикувани в ръководствата на страницата в интернет на Европейската агенция по лекарствата. В случай, че лекарственият продукт, на който се позовава заявлението за разрешаване за употреба, има повече от едно показание, ефикасността и безопасността на лекарствения продукт, за който се твърди, че е подобен, трябва да се обосноват или ако е необходимо, да се докажат поотделно за всяко от посочените показания.

Приложение № 11 към чл. 11

Специфични изисквания към досието за разрешаване за употреба на лекарствени продукти с влизащо в състава лекарствено вещество с добре установена употреба

За лекарствени продукти с влизаци в състава активно(и) вещество(а) с добре установена употреба с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност се прилагат следните специфични правила:

I. Представят се модули 1, 2 и 3 съгласно приложения № 2, 3 и 4.

II. В модули 4 и 5 се представят подробни научни литературни данни по отношение на неклиничната и клиничната информация.

III. С цел да се докаже добре установената употреба се прилагат следните специфични правила:

1. Факторите, които трябва да се вземат предвид за доказване на добре установената употреба на активните вещества на лекарствените продукти, са:

а) времето, през което веществото е било употребявано;

б) количествените аспекти на употребата на веществото;

в) степента на научен интерес към употребата на веществото (отразен в публикуваната научна литература), и

г) еднозначността на научните оценки.

Следователно е възможно да са необходими различни периоди от време за доказването на добре установена употреба на различните вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за доказването на добре установена употреба на вещество от състава на даден лекарствен продукт, не може да е по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на това вещество като лекарствен продукт в рамките на Европейската общност.

2. В документацията, представена от заявителя, трябва да са обхванати всички аспекти на оценката на безвредността и/или ефикасността, както и да е включен или да има позоваване на преглед на литературата по въпроса, като се взимат предвид изследванията, проведени преди пускането на пазара и след това, както и всичко, публикувано в научните издания по отношение на опита, под формата на епидемиологични проучвания и особено на сравнителни епидемиологични проучвания. Трябва да се представи цялата документация, включително благоприятната и неблагоприятната. Относно разпоредбите за "добре установена употреба" от особена важност е да е ясно, че "библиографската справка", в която има препратки към други доказателствени източници (изследвания, проведени след пускане на даден лекарствен продукт на пазара, епидемиологични проучвания и др.), а не само данните, свързани с изпитванията, може да служи като валидно доказателство за безвредността и ефикасността на даден продукт, ако заявителят по задоволителен начин обясни и обоснове използването на тези източници на информация.

3. Особено внимание трябва да се обърне на всякаква липсваща информация, като трябва да се обоснове защо доказването на приемливо ниво на безвредност и/или ефикасност може да бъде потвърдено въпреки липсата на някои изпитвания.

4. В прегледите на неклиничните и/или клиничните данни трябва да се обясни значението на всякакви представени данни по отношение на продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара. Трябва да бъде направена преценка дали проученият продукт може да се счита за подобен на продукта, за който е подадено заявление за разрешаване за употреба, въпреки съществуващите разлики.

5. От особено значение е опитът, придобит след пускане на пазара на други продукти,

съдържащи същите вещества, поради което заявителите следва да наблегнат особено върху този въпрос.

Приложение № 12 към чл. 17, ал. 2

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 13 към чл. 17, ал. 4, т. 1

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 14 към чл. 17, ал. 6

Допълнителна документация за промяна в разрешение за употреба/удостоверение за регистрация, свързана с основно досие на активно вещество

1. Писмо за достъп до основното досие на активното вещество съгласно приложение № 2.3.

2. Придружително писмо за основното досие на активното вещество, съдържащо следната информация, като се ползва представеният модел:

а) табличен списък, обобщаващ промените, извършени от първото съставяне на основното досие на активното вещество;

б) съпоставка на старото и новото съдържание на основното досие на активното вещество;

в) информация дали промяната вече е приета, отказана или оттеглена от друга държава членка;

г) имената на съответните заявители, притежатели на разрешения за употреба и разрешенията за употреба;

д) посочване на новата част на заявителя и/или част с ограничен достъп със съответните номера на версиите;

е) актуализирано общо резюме на качеството/експертен доклад.

Част от придружително писмо за основно досие на активно вещество

Това основно досие на активно вещество се подава във връзка със заявление за промяна в разрешение за употреба:

Номер на процедурата:

Име на продукта:

Име на заявителя/притежателя на разрешението за употреба по съответното заявление:

Засегнати държави членки при взаимно признаване:

И описва промени в производствения процес и спецификациите на активното вещество (или на едно от активните вещества) в това заявление за промяна на разрешение за употреба.

Име на активното вещество:

Номерът на версията на това основно досие на активното вещество е:

- номер на версията на частта на заявителя:

- номер на версията на частта с ограничен достъп:

Това основно досие на активно вещество е подавано преди за оценка със заявление за разрешаване за употреба/промяна на разрешение за употреба на лекарствен продукт в

Европейския съюз:

Не

Да, по следната национална, централизирана, децентрализирана или процедура по взаимно признаване:

Номер на националната, централизираната, децентрализираната или процедурата по взаимно признаване:

Име на продукта по националната, централизираната, децентрализираната или процедурата по взаимно признаване:

Номер на разрешението и дата на одобряване на съответните продукти:

Докладчик или референтна държава членка:

Засегнати държави членки при взаимно признаване/децентрализирана процедура:

Номер на версията на частта на заявителя:

Номер на версията на частта с ограничен достъп:

Забележка.

Информацията, отбелязана с курсив, може да не се попълва, ако не е известна.

Информацията, отбелязана с нормален шрифт, се изисква задължително.

Приложение № 15 към чл. 18, т. 1

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 16 към чл. 19, т. 1

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 17 към чл. 19, т. 2

(Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Документация за прехвърляне на правата върху разрешение за употреба на лекарствен продукт

За прехвърляне на правата върху разрешение за употреба на лекарствен продукт се подава следната документация:

1. декларация от настоящия притежател на разрешението за употреба, че цялото досие на лекарствения продукт, осъвременено към момента на прехвърлянето, е предоставено на юридическото лице/обединението, на чието име ще се прехвърли разрешението за употреба (предлагания/бъдещия притежател на разрешението за употреба);

2. декларация от юридическото лице/обединението - предлаган/бъдещ притежател на разрешението за употреба, че настоящият притежател на разрешението за употреба му е предоставил цялото досие на лекарствения продукт, осъвременено към момента на прехвърлянето;

3. официален документ, издаден от компетентен орган, съгласно съответното национално законодателство, доказващ, че предлаганият/бъдещият притежател на разрешението за употреба е установен на територията на ЕИП - данни за Единния идентификационен код на дружеството от търговския регистър, а за дружествата, регистрирани в държава - членка на Европейския съюз,

или в държава - страна по Споразумението за Европейското икономическо пространство - заверен препис от документ за актуална регистрация по националното законодателство, издаден от компетентен орган на съответната държава, преведен и легализиран по съответния ред;

4. доказателства относно представителната власт на лицата, подписали декларациите по т. 1 и 2;

5. данни, доказващи, че предлаганият/бъдещият притежател на разрешението за употреба е в състояние да изпълнява всички отговорности на притежател на разрешение за употреба съгласно законодателството, по-специално:

а) данни за квалифицираното лице по лекарствена безопасност по чл. 186, ал. 1 ЗЛПХМ заедно с адрес, електронен адрес, номер на телефон и факс и биография.

В случай че системата за лекарствена безопасност (модул 1.8.1) е оценявана като част от процедурата по разрешаване за употреба на лекарствения продукт, чието разрешение за употреба се прехвърля, се представя декларация за това, подписана от предлагания/бъдещия притежател на разрешението за употреба и от квалифицираното лице.

В случай, че системата за лекарствена безопасност не е оценявана, след издаването на разрешението за прехвърляне на разрешението за употреба новият притежател на разрешението за употреба подава заявление за промяна съгласно Насоките по чл. 15г.

б) адрес, номер на телефон и факс на научното звено, отговарящо за информацията относно лекарствения продукт;

в) документи (пълномощно и др.) за определяне на представител по чл. 26, ал. 2 ЗЛПХМ на предлагания/бъдещия притежател на разрешението за употреба след прехвърлянето му;

г) пълномощно за лицето, което ще осъществява контакт между ИАЛ и предлагания/бъдещия притежател на разрешението за употреба по време на процедурата по прехвърлянето.

Документите по букви "в" и "г" се представят със заверка, удостоверяваща представителната власт на упълномощителя, преведени и легализирани по съответния ред.

6. предложение за датата, на която ще бъде въведено прехвърлянето на разрешението за употреба: датата на въвеждане е датата, от която предлаганият/бъдещият притежател на разрешението за употреба придобива всички отговорности като притежател на разрешение за употреба на лекарствения продукт, без това да предрешава крайното решение на Изпълнителната агенция по лекарствата;

7. кратка характеристика на продукта, макети на първична и вторична опаковка и листовка на български език, в които са отразени данните на предлагания/бъдещия притежател на разрешението за употреба;

8. декларация, че в кратката характеристика на продукта, в опаковката и в листовката няма други промени освен тези, свързани с промяната на притежателя на разрешението за употреба на лекарствения продукт;

9. документ за платена такса съгласно тарифата по чл. 21, ал. 2 ЗЛПХМ.

Приложение № 18 към чл. 20, ал. 1, т. 1

(Отм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Приложение № 19 към чл. 20, т. 2

(Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Документация за подновяване на разрешение за употреба

Представя се обобщена версия на досието по отношение на качество, безопасност и ефикасност, включваща всички одобрени промени след издаване на разрешението за употреба. Обобщената версия на досието съдържа най-малко следната документация:

Модул 1:

1.0. Придружително писмо.

1.1. Изчерпателно съдържание.

1.2. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Заявление със следните приложения:

а) Списък в табличен формат на всички разрешени за употреба разновидности на продукта, за които се иска подновяване.

б) Данни на лицата за контакт:

Квалифицирано лице в Европейското икономическо пространство за лекарствена безопасност.

Лице за контакт, носещо цялостна отговорност при отклонения в качеството на продукта и при изтеглянето му от пазара.

Лице за контакт от научно звено в Европейското икономическо пространство, отговарящо за информацията относно лекарствения продукт.

в) Списък на държавите в Европейското икономическо пространство, в които продуктът е на пазара, като за всяка държава се посочва кои разновидности на продукта са пуснати на пазара и на коя дата (за процедура по взаимно признаване и децентрализирана процедура).

г) Хронологичен списък на всички заявления, подадени след разрешаването за употреба или след последното подновяване (всички одобрени или в процедура на разглеждане промени тип IA/IB и тип II, разширявания на обхвата на разрешението, изменения съгласно чл. 18, спешни мерки за безопасност), като се посочва номерът на съответната процедура, датата на подаване, датата на одобрение (ако са одобрени) и кратко описание на промяната.

д) Хронологичен списък на последващите мерки/поети задължения след разрешаване за употреба.

е) Становище или сертификат (ако е наличен) за съответствие с изискванията на добрата производствена практика, не по-стар от три години, за производителя(ите) на лекарствения продукт, посочен(и) в заявлението, издаден от компетентен орган на Европейското икономическо пространство или от компетентен орган на държава със споразумение за взаимно признаване. Препратка към базата данни на EudraGMP ще е достатъчна, когато е налична.

ж) За местата на производство на лекарствения продукт, разположени извън Европейското икономическо пространство или на територията на държави със споразумение за взаимно признаване, се представя списък на последните проведени инспекции за добра производствена практика, като се посочва датата, инспектиращият екип и резултатът от инспекциите.

з) Съгласно чл. 160, ал. 1, т. 1 и 2 ЗЛПХМ от притежателите на разрешение за производство се изисква като изходни материали да използват само активни вещества, които се произвеждат в съответствие с ръководствата за добра производствена практика за активни вещества, приети от Европейския съюз. Представят се следните декларации:

Декларация от квалифицираното лице на всеки от притежателите на разрешение за производство, посочени в заявлението, където активното вещество се използва като изходен материал.

Декларация от квалифицираното лице на притежателя(ите) на разрешение за производство, посочено в заявлението като отговорно за освобождаване на партиди.

В тези декларации трябва да се посочи, че всички производители на активни вещества, посочени в заявлението, извършват производствените процеси в съответствие с ръководствата за

добра производствена практика за активни вещества (не се отнася за активни вещества, произведени от кръв или кръвни съставки).

1.3. Информация за продукта.

Представят се кратка характеристика на продукта, текстове и мостри на първичната и вторичната опаковка и листовка. При националните процедури се представят и текстовете на листовката и на първичната и вторичната опаковка на английски език, одобрени във всяка държава - членка на Европейския съюз.

1.4. Информация за експерта.

1.4.1. За качеството (включително подписана декларация и биография)

1.4.3. За клиничните данни (включително подписана декларация и биография)

Модул 2:

2.3. Общо резюме на качеството (експертно становище по качеството)

Експертното становище по качеството трябва да включва декларация, че притежателят на разрешението за употреба се съобразява с научния и техническия прогрес по отношение на методите на производство и контрол и че въвежда всички необходими изменения, за да може лекарственият продукт да се произвежда и контролира чрез общоприетите научни методи.

Експертното становище по качеството трябва да включва още:

а) Потвърждение, че за всички изменения, свързани с качеството на продукта, са подадени съответни заявления за промени в разрешението за употреба и че продуктът отговаря на изискванията на актуалните ръководства за качество на Комитета за лекарствени продукти за хуманната медицина.

б) Потвърждаване на последните одобрени спецификации на активното вещество и на крайния продукт (с датата на последното одобряване и номера на процедурата).

в) Качествен и количествен състав по отношение на активни и помощни вещества (с датата на последното одобряване и номера на процедурата).

2.5. Преглед на клиничните данни (клинично експертно становище)

Клиничното експертно становище трябва да отразява актуалното съотношение полза/риск за продукта, основаващо се на данните от периодичния доклад за безопасност и на данните за съотношението безопасност/риск, натрупани след разрешаването за употреба или след последното подновяване, като се посочва съответната нова информация.

Клиничното експертно становище трябва да включва още:

а) Потвърждение, че няма налични нови (неклинични и клинични данни), които променят или водят до нова оценка на съотношението полза/риск. Когато има нови неклинични данни, притежателят на разрешението за употреба може да представи експертно становище за неклиничните данни.

б) Потвърждение, че от гледна точка на безопасността разрешението за употреба на продукта в края на петгодишния срок може да бъде подновено за неограничено време или че всяко действие, препоръчано или започнато, трябва да бъде посочено и обосновано.

в) Потвърждение, че Изпълнителната агенция по лекарствата е била информирана за всякакви допълнителни данни, които са от значение за оценката на съотношението полза/риск за съответния продукт.

Сертификат(и) за съответствие на монографията на Европейска фармакопея относно спонгиформните енцефалопатии (TSE сертификат).

Модул 5:

5.3.6. Доклади от опита след пускане на пазара на лекарствения продукт

Представя се периодичен доклад за безопасност и/или допълнителен периодичен доклад за безопасност, и/или подробни списъци, и/или обобщени таблици (т.е. периодичен доклад за безопасност и/или допълнителен периодичен доклад за безопасност, обхващащ периода от последната крайна дата за включване на данни в предишния доклад до крайната дата за

включване на данни в последния доклад, която е в рамките на 60 дни от датата на подаване на заявление за подновяване на разрешението за употреба). Данните от периодичния доклад за безопасност заедно с всеки представен преди това доклад трябва да обхващат период от 4 години и 4 месеца от датата на разрешаването за употреба или от последното му подновяване. Представя се обобщаващ свързващ доклад, ако е приложимо.

Приложение № 20 към § 3

(Изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Изисквания към броя екземпляри от досието и към пробите, които се представят в Изпълнителната агенция по лекарствата при разрешаване за употреба/регистрация, промяна в разрешението за употреба/регистрация и подновяване на разрешението за употреба на лекарствени продукти

I. Досие

1. Досието по чл. 2, ал. 1 се представя на електронен носител в два екземпляра. Информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, листовка за пациента, данни върху първичната) се представя във формат Word (6,0 или по-висока версия) извън основния формат на електронното досие.

2. Досието по чл. 2, ал. 2 се представя на електронен носител в два екземпляра или по изключение на хартиен носител в един екземпляр. Информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, листовка за пациента, данни върху първичната) се представя във формат Word (6,0 или по-висока версия) извън основния формат на електронното досие.

3. Едновременно с досието по чл. 2, ал. 1, съответно по чл. 2, ал. 2, като допълнителни екземпляри на хартиен носител се представят и следните документи:

- а) заявлението в два екземпляра - с оригинален подпис на заявителя;
- б) придружителното писмо - с оригинален подпис;
- в) пълномощните;
- г) декларациите;

д) информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, листовка за пациента, данни върху първичната и вторичната опаковка) на български език.

4. При процедурите по взаимно признаване и децентрализираните процедури по разрешаване за употреба/подновяване на разрешението за употреба информацията за продукта по т. 3, буква "д" се подава най-късно до 5 дни след края на международната фаза на процедурата, придружена от съгласуваната информация за продукта на английски език.

5. По преценка ИАЛ може да изиска допълнителни хартиени копия на части от досието.

II. Проби

1. Проби от краен лекарствен продукт или от междинни продукти

Представят се проби от най-малко две различни партии (три различни партии за парентерални продукти) и стандартни вещества в количества, достатъчни за извършване на два пълни анализа.

2. Проби от изходни материали (активни и помощни вещества)

Представят се в количества, посочени от ИАЛ.

3. Пробите по т. 1 и 2 се представят в срок до 7 работни дни след поискване от ИАЛ.

Приложение № 21 към чл. 15а

(Ново - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 30.04.2010 г.)

Лекарствени продукти по утвърдена рецептура

1. Spiritus salicylicus 1 % cutaneous solution
2. Spiritus salicylicus 2 % cutaneous solution
3. Spiritus Aethylicus 70 per cent cutaneous solution
4. Tinctura iodi 5 per cent cutaneous solution
5. Paraffinum liquidum (Oleum Vaselini) oral liquid
6. Spiritus Camphoratus 10 % cutaneous solution
7. Norsulfazolum (Sulfathiazol) cutaneous powder
8. Antimycos-Acid cutaneous solution
9. Antimycos-Beta cutaneous solution
10. Spiritus Mentholi 1 %
11. Tinctura crataegi, drops
12. Magnesium sulphate powder
13. Carbo activatus
14. Vishnevsky ointment
15. Solutio Rivanolii (Solution Ethacridine lactate 0,1 % cutaneous solution)
16. Solutio iodi spirituosa (Alcoholic iodine solution) 5 per cent cutaneous solution
17. Hydrogen peroxide 3 per cent cutaneous solution
18. Spiritus Lavandulae 1 % cutaneous solution
19. Lactic acid solution 3 per cent vaginal solution
20. Ammonia solution 10 per cent cutaneous solution
21. Solutio Fuchsini 1 % w/w cutaneous solution
22. Anestesol cutaneous solution
23. Solutio Pyoctanini cutaneous solution
24. Permethrin cutaneous solution
25. Tinctura "Castellani - Hefe" cutaneous solution
26. Menthol 2 % ointment
27. Rivanol 1 % ointment
28. Tinctura Valerianae drops
29. Mixtura alba (Zinc ointment 1 g/10 g) cutaneous suspension
30. Kalii Permanganas (Potassium permanganate) powder for cutaneous solution
31. Salicylic acid/resorcinol cutaneous solution
32. Ichthyol 50 %, 10 % ointment
33. Oleum Ricini solution
34. Emulsio benzyl benzoate 25 % cutaneous emulsion
35. Dermatol cutaneous powder
36. Tinctura Menthae, drops
37. Expectorans № 5, syrup
38. Jodaseptadon cutaneous solution
39. Spiritus Aethylicus 90 per cent cutaneous solution
40. Spiritus Aethylicus 95 per cent cutaneous solution
41. Tinctura Castellani cutaneous solution.

Приложение № 22 към чл. 15а

(Ново - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 30.04.2010 г., изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Модул 1: Административна информация

1.0. Придружително писмо

1.1. Съдържание на цялото досие (на всички модули от 1 до 3 включително)

1.2. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Заявление съгласно чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

Посочват се името и адресът на заявителя, както и името и адресът на производителите и на местата, където се извършват различните етапи от производството (включително производителя на крайния продукт и производителите на активното(ите) вещество(а), а когато има вносител - и името и адресът на вносителя.

Кандидатът трябва да посочи вида на заявлението и какви проби и стандартни вещества са приложени, ако има такива.

Както е предвидено във формуляра за заявление, заявителите трябва да представят данни за лекарствения продукт, който е предмет на заявлението, законовото основание на заявлението, предлагания притежател на разрешението за употреба и производителя(ите).

1.3. Информация за продукта

1.3.1. Кратка характеристика на продукта, проект за данните върху първичната и вторичната опаковка и проект за листовка на български език. Кратката характеристика на продукта е съгласно приложение № 11. Проект за данните върху първичната и вторичната опаковка и проект за листовка са в съответствие с изискванията на глава VI на ЗЛПХМ и наредбата по чл. 170 ЗЛПХМ.

1.3.2. Макети на първичната и вторичната опаковка и листовките за лекарствения продукт в съответствие с изискванията на глава VI на ЗЛПХМ и наредбата по чл. 170 ЗЛПХМ.

1.3.3. Мостри от първична и вторична опаковка и листовка (по възможност).

1.4. Информация за експертите

Експертите по чл. 27, ал. 4 ЗЛПХМ трябва да изготвят подробни доклади от оценката на документите и данните, съдържащи се в досието за разрешаване за употреба, и в частност в модул 3 и експертните становища. От тях се изисква да разгледат критичните въпроси, свързани с качеството на лекарствения продукт, като изтъкнат всички данни, които са от значение за оценката.

Тези изисквания трябва да бъдат изпълнени под формата на представени в модул 2 на досието за разрешаване за употреба общо резюме на качеството. В модул 1 се представят декларации, подписани от експертите, заедно с кратка информация за тяхното образование, обучение и професионален опит.

Експертите трябва да имат подходяща специална или професионална квалификация.

Професионалната връзка между експерта и заявителя трябва да бъде обявена.

1.5. Специфични изисквания към документацията

1.6. Оценка на риска за околната среда

Там, където е приложимо, заявленията за разрешаване за употреба трябва да включват преглед на оценка на риска, в която се дава оценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт, както и предложения за подходящи указания и предупреждения в информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, листовката и опаковките). Информацията по отношение на риска за околната среда се представя като допълнение към модул 1.

1.7. Информация по отношение на лекарствената безопасност

1.7.1. Система за лекарствена безопасност

Представя се подробно описание на системата за лекарствена безопасност, която ще бъде

въведена от заявителя, съгласно чл. 27, ал. 1, т. 12 ЗЛПХМ.

То трябва да включва доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за лекарствената безопасност съгласно чл. 186 ЗЛПХМ, и с необходимите средства за съобщаване на всякаква нежелана лекарствена реакция, възникнала в Европейската общност или в трета страна.

Този раздел се изисква при всяко ново заявление (включително за разширяване обхвата на разрешението за употреба).

1.8. Документите, посочени в раздел 6 на приложение № 1

1.9. Сертификат за Добра производствена практика или сертификат, удостоверяващ, че производството на лекарствения продукт е извършено в съответствие със стандарти, еквивалентни на стандартите на Добрата производствена практика, издаден от компетентен орган на държава от Европейското икономическо пространство или от държава, с която е в сила споразумение за взаимно признаване на инспекциите.

1.10. Списък на държавите, в които лекарственият продукт е разрешен за употреба

В случай че лекарственият продукт не е разрешен за употреба в държавата на производство, се посочват причините за това.

1.11. Списък на всички държави, в които е подадено заявление за разрешаване за употреба

1.12. Документи, удостоверяващи, че лицето, което подава заявлението, е упълномощен представител на лицето по чл. 26 ЗЛПХМ

1.13. Договор между притежателя на разрешението за употреба и отговорните за освобождаване на партиди/производство/внос

1.14. Легализирана декларация, подписана от квалифицираното лице, за съгласие за производство, контрол и т.н., възложено с договор от притежателя на разрешението за употреба (със заверка на подписа и правомощията на квалифицираното лице).

Модул 2: Лекарствени продукти по утвърдена рецептура

Резюметата на данните в модул 3 съдържат библиографски данни или експертни становища за дългогодишната и безопасна употреба на продукта.

Модул 3: Химико-фармацевтична документация за лекарствени продукти по утвърдена рецептура

I. Общото съдържание на модул 3 е, както следва:

3.1. Съдържание на модул 3

3.2. Данни

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. Номенклатура

3.2.S.1.2. Структура

3.2.S.1.3. Общи свойства

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

3.2.S.3. Контрол на активното вещество

3.2.S.3.1. Спецификация

3.2.S.3.2. Аналитични методики

3.2.S.3.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.S.3.4. Анализ на партиди

3.2.S.4. Система опаковка-затваряне

3.2.S.5. Стабилност

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

- 3.2.P.2. Фармацевтично разработване
- 3.2.P.3. Производство
 - 3.2.P.3.1. Производител(и)
 - 3.2.P.3.2. Производствена рецепта
 - 3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството
 - 3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти
 - 3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес
- 3.2.P.4. Контрол на помощните вещества
 - 3.2.P.4.1. Спецификации
- 3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт
 - 3.2.P.5.1. Спецификация(и)
 - 3.2.P.5.2. Аналитични методики
 - 3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики
 - 3.2.P.5.4. Анализ на партиди
- 3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали
- 3.2.P.7. Система опаковка-затваряне
- 3.2.P.8. Стабилност
 - 3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение
 - 3.2.P.8.2. Данни за стабилност
- 3.2.R.3. Сертификат(и) за съответствие

II. Основни принципи и изисквания

1. Информацията се представя в две основни части: част 3.2.S - за активните вещества, и част 3.2.P - за крайния лекарствен продукт. Когато лекарственият продукт съдържа повече от едно активно вещество, в част 3.2.S се представя пълна информация за всяко активно вещество поотделно.

2. Монографиите на Европейската фармакопея се прилагат за всички вещества, препарати и лекарствени форми, които са включени в нея. За другите вещества всяка държава членка може да изисква спазване на националната си фармакопея.

При аналитични методики, включени в Европейската фармакопея, описанието във всеки раздел може да бъде заменено с точното им посочване в съответната монография(и) или обща(и) глава(и) на фармакопеята, ако там методиките са описани достатъчно подробно.

3. В случай че изходен материал, суровина, активно вещество или помощно вещество не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопея на държава членка, би могло да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета държава.

4. До името на всеки раздел на част 3.2.S се посочват името на активното вещество, за което се отнася съответният раздел, и неговият производител. До името на всеки раздел на част 3.2.P се посочват името на лекарствения продукт, за който се отнася разделът, и съответната лекарствена форма. В модул 3 на досието специално внимание се отделя на следните елементи:

- 3.2.S. Активно вещество
 - 3.2.S.1. Обща информация
 - 3.2.S.1.1. Номенклатура

Информацията относно номенклатурата на активното вещество включва препоръчаното международно непатентно име; фармакопейно име (в Европейската фармакопея или ако в нея няма - в друга фармакопея), химично име/имена; фирмен или лабораторен код; други непатентни имена; регистрационен номер съгласно Chemical Abstract service (CAS №).

3.2.S.1.1.1. За растителни вещества: ботаническото научно име на растението/ята (род, вид, сорт и автор), хемотип, общоприетото име на растителното вещество на латински и български език, използвани части от растението на латински език.

- 3.2.S.1.1.2. Структура

Представят се съответната структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимична формула, молекулна формула и относителна молекулна маса.

3.2.S.1.2.1. За растителни вещества: описание на растителното вещество (макро-, микроскопии), описание на съставките с известно терапевтично действие или маркери.

3.2.S.1.3. Общи свойства

Трябва да бъдат посочени физикохимичните и другите свойства на активното вещество, например външен вид, цвят, физично състояние, разтворимост, рН и рКа, точки на топене и/или кипене, хигроскопичност и др.

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

Представят се имената, адресите и отговорностите на всеки производител.

3.2.S.2.1.1. За растителни вещества - имената, адресите и отговорностите на всеки производител, начин на производството и събиране на растенията, включително географският източник на лекарственото растение, условията за култивиране, събиране, обработка, сушене (включително производствени съоръжения, включени в производствения процес/ събирането), опаковка и условия на съхранение.

3.2.S.3. За растителни вещества - информация за пестициди, тежки метали, афлатоксини и микробиологично качество.

3.2.S.4. Контрол на активното вещество

3.2.S.4.1. Спецификация

Представя се спецификацията на заявителя за рутинен контрол на активното вещество.

3.2.S.4.1.1. За растителни вещества - изпитвания за пестициди, тежки метали, афлатоксини и микробиологично качество.

3.2.S.4.2. Аналитични методики

Представят се аналитичните методики на заявителя за изпитване на активното вещество.

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните методики

Представя се информация за валидирането на аналитичните методики за изпитване на активното вещество.

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от контрола, проведен върху отделни партиди, и описание на съответните партиди (дата и място на производство, големина на партидите).

3.2.S.5. Система опаковка-затваряне

Представя се описание на системата от опаковката и нейното затваряне, както и техните спецификации.

3.2.S.6. Стабилност

3.2.S.6.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Трябва да се обобщят видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. В заключението се посочват условията за съхранение, както и срокът, след който е необходимо повторно изпитване, или срокът на годност, обосновани с резултатите от изпитванията за стабилност.

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

Представя се описание на крайния лекарствен продукт и неговия състав. Информацията включва описание на лекарствената форма и състава с всички съставки на крайния лекарствен продукт, тяхното количество, както и функциите на съставките:

а) Активните вещества:

За растително вещество/препарат - описание на растителното вещество/препарат, включително физично състояние, съотношение на растително вещество към растителен препарат; използвани разтворители за екстракция.

б) Помощните вещества независимо от тяхното естество и използваното количество, включително консервантите, стабилизаторите, съгъстителите, емулгаторите, подобряващите вкуса и аромата вещества и др.

Съставките на лекарствените продукти се обявяват по следния начин:

а) Веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени там, в националната фармакопея на някоя от държавите членки - чрез заглавието на въпросната фармакопейна монография с посочване на фармакопеята.

б) Останалите вещества - чрез международното непатентно име (INN), препоръчано от Световната здравна организация, или ако няма такова - точното научно обозначение; веществата, които нямат международно непатентно име или точно научно обозначение, се описват чрез посочване как и от какво са произведени, допълнено, ако е необходимо, с други важни подробности.

В зависимост от лекарствената форма количеството на всяко активно вещество в крайния лекарствен продукт се посочва чрез дозова единица или за единица маса или обем.

3.2.P.2. Фармацевтично разработване

Този раздел трябва да съдържа кратка информация относно състава, лекарствената форма, производствения процес, системата от опаковката и нейното затваряне, микробиологичните характеристики.

3.2.P.2.1. За растително вещество/препарат - където е приложимо, се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепа на библиографски данни, и на разработвания растителен лекарствен продукт.

3.2.P.3. Производство

3.2.P.3.1. Производител(и)

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички места на производство или места, на които се извършват производство и изпитвания.

3.2.P.3.2. Производствена рецепта

Представя се производствената рецепта, съдържаща списък на всички съставки, които се използват в производствения процес на лекарствената форма, техните количества за партида, включително излишъците, и препратка към стандартите за тяхното качество.

3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

Описанието на начина на производство трябва да е представено така, че да дава в достатъчна степен информация за естеството на операциите и да включва най-малко следното:

а) Посочват се различните етапи от производството, включително контролът на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваните за производството на лекарствената форма процеси биха могли да доведат до неблагоприятна промяна в съставките на продукта.

б) При непрекъснат производствен процес се представя пълна информация относно прилаганите мерки за осигуряване на хомогенността на крайния лекарствен продукт.

3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

Включват се данни за контролните изпитвания на продукта, които се провеждат на междинен етап от производствения процес, за да се осигури постоянство при производството.

3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

Представят се описание и резултати от експерименталните изследвания за валидиране на критичните етапи и критичните изпитвания в процеса на производство.

3.2.P.4. Контрол на помощните вещества

Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предназначението им.

3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт

Максималното допустимо отклонение от съдържанието на активното вещество в крайния лекарствен продукт трябва да не превишава $\pm 5\%$ по време на производството, ако няма достатъчно основание за по-голямо отклонение. За растителни продукти: допуска се максималното отклонение от съдържанието на активното вещество да бъде $\pm 10\%$ поради природния му произход, многокомпонентен състав и минимална концентрация на веществата, използвани за маркери. В изброените по-долу раздели се представя подробна информация за спецификациите (за освобождаване и за срока на годност), обосноваване на избора им, методите за анализ и тяхното валидиране.

3.2.P.5.1. Спецификация(и)

Представят се спецификациите при освобождаване и за срока на годност на лекарствения продукт.

3.2.P.5.2. Аналитични методики

3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.P.5.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от анализ на партиди и описание на съответните партиди.

3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали

Препаратите за сравнение и стандартите, които се използват за изпитване на крайния лекарствен продукт, се посочват и се описват подробно, ако не са описани в раздел 3.2.S.5.

3.2.P.7. Система опаковка-затваряне

Описва се системата от опаковка и нейното затваряне, включително идентичността на всеки материал за изработване на първичната опаковка, и се представят спецификациите им.

3.2.P.8. Стабилност

3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Обобщават се видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. Заключението трябва да съдържа предложение за срок на годност и условия за съхранение, включително след отваряне, след разтваряне/разреждане/суспендиране (където е приложимо), обосновано с резултати от изпитванията за стабилност.

3.2.P.8.2. Данни за стабилност

В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информацията относно аналитичните методики, използвани за получаване на данните, и валидирането на тези методики.