

## 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet

### az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény (a továbbiakban: Gytv.) 32. §-a (5) bekezdésének a) pontjában kapott felhatalmazás alapján az alábbiakat rendelem el:

#### *A rendelet alkalmazási köre*

**1. § (1)** E rendelet rendelkezéseit - a magisztrális, valamint a (2)-(3) bekezdésben meghatározott gyógyszerek kivételével - a Gytv. 1. §-ának 1. pontjában meghatározott valamennyi, Magyarországon emberi felhasználásra kerülő gyógyszer forgalomba hozatala, forgalmazása és felhasználása során kell alkalmazni.

(2) E rendelet rendelkezéseit nem kell alkalmazni azoknak az izotópoknak az izotópot tartalmazó gyógyszerrel történő forgalomba hozatalánál, amelyet - közvetlenül a felhasználás előtt - forgalomba hozatalra engedélyezett izotópgenerátor, radioaktív készlet vagy radioaktív-prekurzor alkalmazásával a gyártó használati utasítása szerint állítanak elő.

(3) A Gytv. 7. § szerinti forgalomba hozatali engedély kiadása során az OGYI eltérhet az e rendeletben foglaltaktól.

(4) Az OGYI a (3) bekezdés szerinti forgalomba hozatali engedély kiadásáról és visszavonásáról azzal egyidejűleg a 2. § (1) bekezdésének 10. pontja szerinti Bizottságot értesíti.

(5) E rendeletet a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló, 2006. december 12-i 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet figyelembevételével kell alkalmazni.

#### *Értelmező rendelkezések*

**2. § (1)** E rendelet alkalmazásában

*1. gyógyszerhatóanyag:* a Gytv. 1. §-ának 1. pontjában meghatározott célnak megfelelő eredetétől függetlenül bármely olyan anyag (a továbbiakban: hatóanyag), amely

*a)* emberi eredetű, így különösen emberi vér és vérkészítmények,

*b)* állati eredetű, így különösen mikroorganizmusok, egész állatok, állatok szervrészei, állati váladékok, méreganyagok, kivonatok, vérkészítmények,

*c)* növényi eredetű, így különösen mikroorganizmusok, növények, növények részei, növényi váladékok, kivonatok,

*d)* vegyi eredetű, így különösen elemek, természetes körülmények között előforduló vegyi anyagok és kémiai reakciókkal, illetve szintézissel előállított vegyi anyagok;

*2. segédanyag:* a gyógyszer gyártása során a gyógyszerforma kialakításához és alkalmazásához szükséges megfelelő minőségű anyag;

*3. gyógyszerforma:* a gyógyszer meghatározott alkalmazási módjának, az adagolási egységnek megfelelő kialakítása;

*4. mellékhatás:* a gyógyszerek által kiváltott káros, nem kívánt hatás, amely az emberen történő alkalmazáskor a betegségek megelőzéséhez, felismeréséhez vagy kezeléséhez, illetve az élettani funkciók helyreállítása, javítása vagy módosítása érdekében használt szokásos adag mellett lép fel;

*5. súlyos mellékhatás:* olyan mellékhatás, amely az életet veszélyezteti, kórházi kezelést tesz szükségessé, illetőleg azt meghosszabbítja, maradandó vagy jelentős egészségkárosodást, rokkantságot, veleszületett rendellenességet, születési hibát vagy halált okoz;

*6. nem várt mellékhatás:* az olyan mellékhatás, amelynek jellege, súlyossága vagy kimenetele nem felel meg az alkalmazási előírásban leírt mellékhatásnak;

*7. Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések:* a 37. § (7) bekezdésében meghatározott tartalmú időszakos jelentések;

*8. gyógyszerekkel való visszaélés:* a gyógyszer alkalomszerű vagy rendszeres, szükségtelen vagy kóros mértékben, illetve gyakoriságban való fogyasztása, amely káros fizikai vagy pszichés hatásokkal jár vagy járhat;

9. *tagállam*: az Európai Gazdasági Térség (a továbbiakban: EGT) tagállama, illetve az Európai Közösséggel megkötött nemzetközi szerződés alapján az EGT tagállamával azonos jogállást élvező állam;

10. *Bizottság*: az Európai Unió Bizottsága;

11. *Ügynökség*: a Gytv. 1. § 24. pontja szerinti Európai Gyógyszerügynökség;

12. *Ügynökség bizottsága*: az Ügynökség emberi felhasználásra kerülő gyógyszereket értékelő bizottsága;

13. *Állandó Bizottság*: a Bizottság tanácsadó testülete, amely azt - a gyógyszerek területén - az irányelveknek a tudományos ismeretek szerinti módosítása és az áruk szabad áramlásának akadályai megszüntetésének tekintetében segíti;

14. *Ügynökség Koordinációs Csoportja*: a 2004/27/EK irányelv által a kölcsönös elismerési eljárások és a decentralizált eljárások koordinálására létrehozott csoport;

15. *értékelő jelentés*: a kérelmező által az 1. számú melléklet szerint benyújtott dokumentáció alapján a referencia-tagállam hatósága által készített szakmai értékelés;

16. *referencia-tagállam*: az a tagállam, amelynek a megfelelő hatáskörrel rendelkező hatósága a kölcsönös elismerési és decentralizált eljárás alapjául szolgáló értékelő jelentést vagy annak tervezetét elkészíti;

17. *orvosi rendelvény*: a gyógyszer rendelésére jogosult személy által kiállított, gyógyszer kiadását elrendelő űrlap;

18. *hatáserősség*: egy adagolási egységre, vagy térfogat- vagy tömegegységre vonatkoztatott hatóanyag-tartalom;

19. *referencia-gyógyszer*: a valamely tagállam által már forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer;

20. *generikus gyógyszer*: a referencia-gyógyszerrel a hatóanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetételű, illetve azonos gyógyszerformájú gyógyszer, amelynek a referencia-gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. Valamely hatóanyag különböző sóit, észtereit, étereit, izomerjeit, izomerkeveréseit, komplexeit vagy származékait egyazon hatóanyagnak kell tekinteni, kivéve, ha tulajdonságaik jelentősen különböznek a biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében. A generikus gyógyszerrel minősítés szempontjából a különböző azonnali hatóanyagleadású orális gyógyszerformák egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendők;

21. *növényi anyag*: minden egész, darabokra tört vagy vágott növény, növényi rész, feldolgozatlan formában, általában szárítva vagy frissen. Bizonyos váladékokat, melyeken nem végeztek különleges kezelést, szintén növényi anyagnak kell tekinteni. A növényi anyagok pontos meghatározását a felhasznált növényi rész és a binomiális rendszernek megfelelő növénytani elnevezés (nemzetség, faj, fajta és szerző) adja meg;

22. *növényi készítmény*: növényi anyagokon végzett kezelések, például extrakció, desztilláció, sajtolás, frakcionálás, tisztítás, koncentráció vagy fermentálás révén nyert készítmények. Ezek közé tartoznak a növényekből származó aprított vagy porított anyagok, tinktúrák, kivonatok, illóolajok, kiszajtolt levek szuperkritikus kivonatok, olajok és feldolgozott váladékok;

23. *referencia növényi gyógyszer*: az olyan termék, ami a kérelem alapjául szolgáló hagyományos növényi gyógyszerrel megegyező hatóanyagokat tartalmaz és a felhasznált segédanyagok nem módosítják az aktív összetevők hatását, szándékolt felhasználása is megegyezik vagy hasonló, hatásereje és adagolása egyenértékű, és alkalmazási módja ugyanaz vagy hasonló;

24. *gyógyszeranyag*: a gyógyszerhatóanyag és a segédanyag összefoglaló neve.

(2) A gyógyszer - összetétele és felhasználása alapján - az alábbi típusokba sorolható:

1. *homeopátiás gyógyszer*: a Gytv. 1. § 3. pont szerinti gyógyszer;

2. *allopátiás gyógyszer*: minden homeopátiásnak nem minősülő gyógyszer;

3. *immunológiai gyógyszer*: bármilyen vakcinát, toxint, szérumot - így különösen aktív immunitás kialakítására használt szert, a védettség állapotának ellenőrzésére alkalmas szert, passzív immunitás kialakítására használt szert - továbbá allergént tartalmazó gyógyszer;

4. *allergén*: az a gyógyszer, amely az allergiát kiváltó anyagokkal szembeni immunválasz specifikusan szerzett megváltozásának azonosítására vagy kiváltására szolgál;

5. *radioaktív gyógyszer*: minden olyan gyógyszer, amely emberi felhasználásra kész formájában egy vagy több radioizotópot tartalmaz;

6. *izotópgenerátor*: olyan kötött anyaizotópot tartalmazó rendszer, amelyből radioaktív bomlás során olyan leányizotóp keletkezik, amely leoldással vagy más elválasztási módszerrel kinyerhető, és gyógyszerként vagy más anyagok radioaktív jelzésére felhasználható;

7. *radioaktív készlet (kit)*: olyan gyógyszer, amely - általában közvetlenül felhasználás előtt - radioizotóppal történő jelzéssel radioaktív gyógyszer készítésére alkalmas;

8. *radioizotóp-prekurzor*: olyan radioizotóp, amellyel más anyagokat jeleznek felhasználásuk előtt;

9. *orvosi gáz*: normál légköri nyomás és hőmérsékleti viszonyok között légnemű halmazállapotú gyógyszeranyagot tartalmazó készítmény a megfelelő, biztonságos (nyomásálló) tároló- és adagolószervezettel együtt;

10. *stabil vérkészítmény*: emberi vér valamely alkotóelemét tartalmazó gyógyszer, amelyet emberi vérből vagy vérplazmából iparilag állítanak elő (pl. albumin, véralvadási faktorok és immunglobulinok), ide nem értve a teljes emberi vért, a vérplazmát és a vértetek koncentrátumát;

11. *növényi gyógyszer*: olyan gyógyszer, amely hatóanyagként kizárólag egy vagy több növényi anyagot, illetve növényi készítményt vagy ezek kombinációját tartalmazza;

12. *hagyományos növényi gyógyszer*: olyan növényi gyógyszer vagy annak kombinációja, amely  
a) a kizárólag az adott hatáserősségre és adagolásra jóváhagyott javallat alapján orvosi diagnózis, felügyelet és rendelvény nélkül alkalmazható,

b) szájon át, külsőleg, illetve belelegezve használandó,

c) irodalmi adatok vagy szakértői jelentések alapján megállapítható, hogy a kérelem alapjául szolgáló termék vagy a megfelelő referencia növényi gyógyszer a kérelem időpontját megelőzően legalább 30 éves időtartamon keresztül gyógyászati használatban volt, ebből legalább 15 évig az EGT területén.

### ***A gyógyszer forgalomba hozatalával kapcsolatos általános szabályok***

3. § A gyógyszer forgalomba hozatalának engedélyezésével kapcsolatos - a Gytv.-ben, illetve az e rendeletben meghatározott - hatósági feladatok az Országos Gyógyszerészeti Intézet (a továbbiakban: OGYI) hatáskörébe tartoznak. Az immunológiai gyógyszer forgalomba hozatala engedélyezése során, illetve a forgalmazást érintő hatósági eljárásokban az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ (a továbbiakban: OEK) szakhatóságként működik közre.

### ***A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem***

4. § A gyógyszer forgalomba hozatali engedély kiadását megelőző értékelése szempontjából

a) új gyógyszernek minősül

aa) az olyan gyógyszer, amelyet Magyarországon embergyógyászati felhasználásra még nem engedélyeztek,

ab) az olyan gyógyszer, amely alkalmazásának módja, gyógyszerformája, hatáserőssége, előállításához használt segédanyagai - a terápiás alkalmazást befolyásoló módon - a már engedélyezettől eltérnek,

ac) az új gyógyszer-kombináció;

b) új gyógyszernek minősülhet az olyan gyógyszer is, amelynek adagolása, javallata vagy gyártásának módja a már engedélyezettől eltér. Az új gyógyszerre minősülés szempontjait az OGYI a honlapján közzéteszi.

5. § (1) A gyógyszer forgalomba hozatalának engedélyezése - ha jogszabály eltérően nem rendelkezik - kérelemre indul.

(2) Az (1) bekezdés szerinti kérelemnek az - 1. számú mellékletben foglaltak alapján - tartalmaznia kell:

a) a kérelmező

aa) nevét, illetve cégnevét,

ab) lakóhelye vagy székhelye megnevezését, továbbá a számlázási és levelezési címét;

b) a gyógyszer nevét;

c) a gyógyszer összetevőinek megnevezését, ideértve a nemzetközi szabadnevét, ha ilyen név létezik, minőségi és mennyiségi adatait gyógyszerforma-egységenként, illetve tömeg vagy térfogat egységre vonatkoztatva;

d) a gyógyszer jelentette potenciális környezeti veszélyekre vonatkozó, megfelelő vizsgálatra alapozott értékelést, a veszély csökkentésére esetlegesen megteendő intézkedéseket;

e) a terápiás javallatokat, ellenjavallatokat és mellékhatásokat;

f) az adagolást és a gyógyszerformát, valamint az alkalmazás módját és az alkalmazással kapcsolatos tudnivalókat;

g) a felhasználhatóság javasolt időtartamát és a tárolás körülményeit;

h) a készítmény tárolásánál, alkalmazásánál, valamint az ártalmatlanításánál betartandó elővigyázatossági és biztonsági intézkedéseket, valamint a készítmény környezetre gyakorolt bármely lehetséges kockázatának feltüntetését;

i) a gyártási eljárás leírását;

j) a gyártó által alkalmazott minőség-ellenőrző eljárások leírását;

k) a készítmény alábbi vizsgálatának eredményeit:

ka) gyógyszerészeti (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) vizsgálatokat,

kb) a farmakológiai, toxikológiai és más preklinikai vizsgálatokat,

kc) klinikai vizsgálatokat;

l) a mellékhatás-figyelés és adott esetben a kérelmező által esetlegesen bevezetni kívánt kockázatkezelési rendszer részletes leírását;

m) nyilatkozatot arról, hogy az EGT-n kívül végzett klinikai vizsgálatok megfelelnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről a 2001/20/EK európai parlamenti és a tanácsi irányelv etikai követelményeinek;

n) a 2. számú mellékletnek megfelelően az alkalmazási előírás tervezetét, valamint a gyógyszer külső csomagolásának, közvetlen csomagolásának és betegtájékoztatójának tervezetét az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló rendeletnek megfelelően;

o) a készítmény és a hatóanyag(ok) minősége értékeléséhez szükséges, de legalább három teljes analízisre alkalmas mennyiségű (értékelési) mintát, és amennyiben az értékeléshez különleges, kereskedelmi forgalomban nem beszerezhető referencia anyagra is szükség van, ebből az előzőeknek megfelelő mennyiségű mintát;

p) a tervezett csomagolás mintadarabját vagy annak (színes csomagolás esetén színes) grafikáját;

q) igazolást arról, hogy a kérelmezőnek folyamatosan rendelkezésére áll legalább egy, a mellékhatás-figyelésért felelős, megfelelően képzett személy;

r) a 15. § (2) bekezdése szerinti dokumentumot;

s) ha a gyógyszer a Magyar Köztársaságon kívül már rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, mellékelni kell az ott kiadott forgalomba hozatali engedély másolatát, a jóváhagyott alkalmazási előírást és a betegtájékoztató másolatát;

t) amennyiben a gyógyszerrel kapcsolatosan a Magyar Köztársaságon kívül forgalomba hozatali eljárás iránti kérelmet utasítottak el, az elutasító határozatot.

(3) A k) pont szerinti gyógyszerészeti, preklinikai és klinikai vizsgálatok eredményeivel kapcsolatos dokumentumokhoz és információkhoz az 1. számú melléklettel összhangban részletes szakértői összefoglalót kell csatolni. A szakértői összefoglalókat megfelelő szakmai képzettséggel rendelkező szakértőnek kell összeállítani. Az összefoglalóhoz csatolni kell a szakértő rövid szakmai önéletrajzát is. A szakértőnek meg kell indokolnia a tudományos irodalom felhasználását az 1. számú melléklettel összhangban.

(4) A (2)-(3) bekezdésben foglaltak változását a kérelmező a tudomására jutást követő harminc napon belül közli az OGYI-val.

(5) A (2) bekezdés b) pontja szerinti gyógyszernev nem lehet azonos más, már forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény nevével, és nem hasonlíthat más, már forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény nevéhez oly mértékben, hogy azzal összetéveszthető legyen.

6. § (1) A 15. § (6) bekezdés szerint kiadott engedély mellett a gyógyszer bármely további hatáserősségének, gyógyszerformájának, alkalmazási módjának, kisserelésének, valamint minden módosításának és bővítésének vagy külön engedélyt ad az OGYI, vagy az első ízben kiadott forgalomba hozatali engedélyt módosítja.

(2) Az (1) bekezdés szerint kiadott forgalomba hozatali engedélyeket - különösen a 7. § (1)-(4) bekezdésének alkalmazására tekintettel - egy forgalomba hozatali engedélynek kell tekinteni.

7. § (1) Nem kell a kérelemhez csatolni az 5. § (2) bekezdés kb) és kc) pontjaiban jelölt dokumentumokat, amennyiben a kérelmező bizonyítani tudja, hogy a gyógyszer valamely olyan referencia-gyógyszer generikuma, amelyet valamely tagállam legalább hat éve engedélyezett.

(2) Az (1) bekezdést kell alkalmazni akkor is, ha a referencia-gyógyszernek abban a tagállamban nincs forgalomba hozatali engedélye, ahol a generikus gyógyszerre vonatkozó (1) bekezdés szerinti kérelmet benyújtották. Ebben az esetben a kérelmezőnek a kérelemben meg kell jelölnie referencia-gyógyszert engedélyező tagállam nevét.

(3) Az OGYI a referencia-gyógyszert engedélyező tagállamtól igazolást kér az engedélyezés tényéről, referenciatermék teljes összetételéről és szükség esetén más releváns dokumentumokról.

(4) Amennyiben más tagállam az OGYI-t keresi meg a (3) bekezdés szerinti igazolás kiállítása érdekében, az OGYI köteles a megkeresést teljesíteni.

(5) Ha valamely hatóanyag különböző sóit, észtereit, étereit, izomerjeit, izomerkeverékeit, komplexeit vagy származékait nem lehet egyazon hatóanyagnak tekinteni, mert tulajdonságaik jelentősen különböznek a biztonságosság, illetve hatásosság tekintetében, a kérelmezőnek az engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai biztonságosságára, illetve hatásosságára vonatkozó további bizonyítékokat kell benyújtania.

(6) Nem szükséges bizonyítani a bioegyenértékűséget biohasznosulási vizsgálatokkal, ha a kérelmező igazolni tudja, hogy a generikus gyógyszer eleget tesz a vonatkozó kritériumoknak a megfelelő részletes, az Ügynökség bizottsága által kiadott és az OGYI honlapján közzétett, a bioegyenértékűség vizsgálatáról szóló útmutatóban meghatározottak szerint.

(7) Abban az esetben, ha a gyógyszer nem generikus gyógyszer, vagy a bioegyenértékűsége biohasznosulási vizsgálatok útján nem igazolható, vagy megváltoztatták a hatóanyag(ka)t, a terápiás

javallatokat, a hatáserősséget, a gyógyszerformát vagy az alkalmazási módot a referencia-gyógyszerhez képest, be kell nyújtani a megfelelő, az 5. § (2) bekezdésének *kb*) és *kc*) pontjai szerinti vizsgálatok eredményeit.

(8) Amennyiben valamely biológiai gyógyszer, amely hasonlít a referencia biológiai gyógyszerre, nem felel meg a generikus gyógyszer fogalom meghatározásában foglalt feltételeknek, elsősorban a nyersanyagokkal kapcsolatos vagy a biológiai gyógyszer és a referencia biológiai gyógyszer gyártási folyamataiban mutatkozó különbségek miatt, a hasonló biológiai gyógyszerre minősüléshez meg kell adni a megfelelő, az 5. § (2) bekezdésének *kb*) és *kc*) pontjai szerinti vizsgálatok eredményeit e feltételekre vonatkozóan, amely kiegészítő adatok típusának és mennyiségének meg kell felelnie az 1. számú mellékletben és a vonatkozó részletes, az Ügynökség bizottsága által kiadott, OGYI honlapján közzétett, útmutatóban megadott feltételeknek. A referencia-gyógyszer dokumentációjából az egyéb vizsgálatok és kísérletek eredményeit nem kell megadni.

(9) Az (1)-(3) bekezdés alkalmazásához szükséges tanulmányok és vizsgálatok, valamint az azokból adódó gyakorlati követelmények végrehajtása nem sérti a szabadalmi jogokat vagy a gyógyszerekre vonatkozó kiegészítő szabadalmi oltalmi tanúsítványt.

(10) A kérelmező az 5. § (2) bekezdésének *kb*) és *kc*) pontjai szerinti vizsgálatok eredményeit megfelelő tudományos szakirodalommal helyettesítheti, amennyiben bizonyítani tudja, hogy a gyógyszer hatóanyaga az 1. számú mellékletben foglaltak alapján legalább tíz éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az EGT-ben, továbbá e hatóanyag elismert hatásossággal és elfogadható biztonságossággal rendelkezik az 1. számú mellékletben felsorolt feltételek értelmében.

(11) Amennyiben a gyógyszer olyan hatóanyagokat tartalmaz, amelyek már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszer alkotórészei, de azokat terápiás célokra még nem kombinálták egymással, akkor be kell mutatni az új kombinációval végzett 5. § (2) bekezdésének *kb*) és *kc*) pontjai szerinti vizsgálatok eredményeit, de nem szükséges az egyes hatóanyagokra vonatkozó tudományos adatok megadása.

(12) A forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszer esetén a forgalomba hozatali engedély jogosultja (a továbbiakban: jogosult) hozzájárulhat ahhoz, hogy felhasználják a gyógyszerre vonatkozó 5. § (2) bekezdésének *k*) pontja szerinti dokumentációt vagy annak egy részét azzal a céllal, hogy elbírálják az olyan egyéb gyógyszerekre vonatkozó későbbi kérelmeket, amelyek a hatóanyagok tekintetében azonos minőségi és mennyiségi összetétellel rendelkeznek, és azonos a gyógyszerformájuk.

### ***Izotóppal jelzett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének feltételei***

**8. §** Az izotópgenerátor forgalomba hozatali engedélye iránti kérelemhez - az 5. §-ban rögzítettek túl - mellékelni kell:

- a) a rendszer általános leírását azon alkotó elemeinek részletes leírásával, amelyek a leányizotóp-készítmény minőségét vagy összetételét befolyásolhatják,
- b) az eluátum vagy szublimátum mennyiségi és minőségi jellemzését.

### ***Homeopátiás gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye kiadásának egyszerűsített eljárása***

**9. §** (1) Egyszerűsített forgalomba hozatali engedélyezési eljárás lefolytatása kérhető azon homeopátiás gyógyszerek esetében, amelyeket

- a) szájon át történő vagy külsőleges terápiára szánják, és
- b) csomagolásán és bármely információs anyagában nem szerepel terápiás javallat, és
- c) ártalmatlanságát a hígítás foka garantálja (azaz törzsoldattartalma legfeljebb egytizedrészes, illetve allopátiás gyógyszerhatóanyagot tartalmazó készítmény esetén annak mennyisége nem haladja meg annak a mennyiségnek egyszázad részét, amely hatóanyag mennyiségtől azt vénykötelessé kell minősíteni).

(2) Az egyszerűsített forgalomba hozatali engedélyezési eljárás iránti kérelem vonatkozhat ugyanazon hasonszenvi törzsoldatból álló készítmények egyazon hasonszenvi típusú hígítási sorozatára is. Ez esetben valamennyi készítményt ugyanabban az eljárásban kell elbírálni.

(3) Az egyszerűsített forgalomba hozatali engedélyezési eljárás során a kérelemnek az 5. § (2) bekezdésétől eltérően az alábbiakat kell tartalmaznia:

- a) kérelmező
  - aa) nevét, illetve cégnevét,
  - ab) lakóhelye vagy székhelye megnevezését, továbbá a számlázási és levelezési címét;
- b) a gyógyszer nevét;
- c) a hasonszenvi törzsoldat megnevezését és a hígítás mértékét;

- d) a törzsoldatra vonatkozó minőség-ellenőrzési módszereket és adatokat
- da) Gyógyszerkönyvre való hivatkozással,
- db) saját előírás formájában, mellékelve ennek magyar fordítását is;
- e) a törzsoldatnak legalább három teljes vizsgálathoz szükséges mintáját;
- f) a törzsoldat előállításának módját bemutató és a hasonszervi jelleget - megfelelő bibliográfia alapján - igazoló adatokat;
- g) gyártási és ellenőrzési dokumentációt gyógyszerformánként, ideértve a hígítás és a potenciálás módszerének leírását;
- h) a készítmény stabilitásával kapcsolatos adatokat;
- i) a 15. § (2) bekezdés szerinti dokumentumot;
- j) a külső és a közvetlen csomagolás tervezetét;
- k) a gyógyszerforma (valamely hígítása) kiszerezésének mintáját.

### ***Hagyományos növényi gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye kiadásának feltételei***

**10. § (1)** Egyszerűsített forgalomba hozatali engedélyezési eljárás kérhető azon hagyományos növényi gyógyszerek tekintetében, amelyek

- a) kizárólag olyan hagyományos növényi gyógyszerekre vonatkozó javallatokat tartalmaznak, mely szereket - összetételük és céljuk szerint - az orvos felügyelete nélküli használatra szántak és terveztek diagnosztikai, terápiás céllal, illetve a terápia nyomon követésére, és
- b) kizárólag meghatározott hatáserősség és adagolás szerint alkalmazhatóak, és
- c) szájon át, külsőleg, illetve belélegezve alkalmazandó készítmények, és
- d) a hagyományos használatnak a 11. § (1) bekezdésének f) pontjában említett időszaka letelt, és
- e) a gyógyszer hagyományos használatára vonatkozó adatok elegendőek, így különösen annak bizonyítása, hogy a termék nem bizonyul ártalmasnak a meghatározott alkalmazási feltételek mellett, és a termék terápiás hatása vagy klinikai hatásossága a régóta fennálló használat és a tapasztalatok alapján oly mértékben valószínűsíthető, hogy a készítmény relatív ártalmatlansága megállapítható.

(2) Vitaminok vagy ásványi anyagok jelenléte a növényi gyógyszerben nem akadályozza a (1) bekezdés szerinti forgalomba hozatali engedély kiadásának, amennyiben a biztonságosság kielégítően bizonyított, és a jelen lévő vitaminok és ásványi anyagok hatása a kérelemben megjelölt javallat tekintetében alárendelt a növényi hatóanyagok hatásához képest.

(3) Ha az OGYI úgy ítéli meg, hogy a hagyományos növényi gyógyszer megfelel az 5. § vagy a 9. § engedélyezésre vonatkozó feltételeknek, azok szerint kell a forgalomba hozatalát engedélyezni.

**11. § (1)** A 10. § (1) bekezdés szerinti kérelemnek az 5. § (2) bekezdésétől eltérően a következőket kell tartalmaznia:

- a) az 5. § (2) bekezdés a)-j), továbbá kb) és r) pontjaiban foglaltakat;
- b) a gyógyszer külső csomagolásának, közvetlen csomagolásának, valamint betegájékoztatójának mintáját az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegájékoztatójáról szóló rendeletnek megfelelően, továbbá a 2. számú mellékletnek megfelelően az alkalmazási előírás tervezetét az 5. pont kivételével;
- c) a biztonságosságra vonatkozó adatok irodalmi áttekintését szakértői összefoglalóval együtt, valamint ha az OGYI azt előírja, kiegészítésként a gyógyszer biztonságosságának értékeléséhez szükséges adatokat;
- d) amennyiben a gyógyszerre vonatkozóan a Magyar Köztársaságon kívül forgalomba hozatali engedélyt adtak ki, vagy ez iránti kérelmet utasítottak el, az erről szóló határozat másolatát;
- e) több növényi anyagot, növényi készítményt tartalmazó kombináció esetében a 10. § (1) bekezdés e) pontjában meghatározottakat a kombinációra magára vonatkozóan. Amennyiben a hatóanyagok nem ismertek, az OGYI kiegészítést kérhet az egyes hatóanyagokra vonatkozóan;
- f) irodalmi adatokat vagy szakértői jelentéseket a (3) bekezdésre vonatkozóan. Az OGYI az Ügynökség növényi eredetű gyógyszerekkel foglalkozó bizottságát felkérheti arra, hogy adjon véleményt a gyógyszer vagy a termék régóta fennálló használatára vonatkozó bizonyítékok helytállóságáról.

(2) Az (1) bekezdés a), b) és e) pontjai tekintetében az 1. számú mellékletben meghatározottakat értelemszerűen kell alkalmazni.

(3) A hagyományos növényi gyógyszerként történő forgalomba hozatali engedély megadásához a szóban forgó gyógyszernek vagy terméknek az (1) bekezdés szerinti kérelem időpontját megelőzően legalább 30 éves időtartamon keresztül gyógyászati használatban kell lennie, ebből legalább 15 évig az EGT-ben.

(4) Az (1) bekezdés f) pontja szerinti gyógyszernek vagy terméknek a kérelem tárgyát képező gyógyszerrel megegyező hatóanyagot kell tartalmaznia a felhasznált segédanyagoktól függetlenül, szándékolt felhasználásának megegyezőnek vagy hasonlóknak, hatáserősségének és adagolásának egyenértékűnek, és alkalmazási módjának azonosnak vagy hasonlóknak kell lennie.

(5) Az (1) bekezdés *f*) pontjában meghatározott 30 éven keresztül tartó gyógyászati felhasználás igazolására vonatkozó követelmény akkor is teljesül, ha a termék forgalmazása nem engedélyen alapult. Ehhez hasonlóan akkor is teljesül, ha a gyógyszer összetevőinek száma vagy mennyisége ezen időszak alatt csökkent.

(6) Az OGYI eltekint az (1) bekezdés *f*) pontjában meghatározott 15 éves EGT-n belül történő alkalmazásra vonatkozó időkövetelmény alkalmazásától, ha a növényi gyógyszer tekintetében megadható lenne az egyszerűsített forgalomba hozatali engedély, és - megfelelő dokumentációval alátámasztott kérésre - az Ügynökség növényi eredetű gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága megállapítja a gyógyszer vagy az ennek megfelelő termék esetében az egyéb feltételek teljesülését, vagy erről ilyen értelmű monográfiát adott ki.

(7) A kérelemben bizonyítani kell a 10. § (1) bekezdés *e*) pontjában foglaltakat.

(8) Az OGYI az Ügynökség növényi eredetű gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága által kiadott

*a*) új monográfiát negyedévente,

*b*) összes érvényes monográfiát évente egyszer

honlapján közlésezi.

**12. § (1)** A 20. § szerinti kölcsönös elismerési eljárást a hagyományos növényi gyógyszerekre akkor kell alkalmazni, ha

*a*) az Ügynökség növényi eredetű gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága közösségi gyógynövény-monográfiát készített, vagy

*b*) a növényi gyógyszer az Állandó Bizottság által kiadott nevesített jegyzéken szereplő növényi anyagokból, növényi készítményekből vagy ezek kombinációjából áll.

(2) Az OGYI a hagyományos növényi gyógyszerek forgalomba hozatali eljárásában figyelembe veszi a más tagállam által kiadott forgalomba hozatali engedélyeket, az (1) bekezdés *a*) pontja szerinti gyógynövény monográfiákat, illetve az egyéb megfelelő monográfiákat, publikációkat vagy adatokat.

**13. § (1)** Ha az OGYI az értékelés során megállapítja, hogy a gyógyszer megfelel a Gytv. 5. §-ának (2) bekezdésében, illetve az e rendeletben meghatározott feltételeknek, - a (2) bekezdés kivételével - a gyógyszer hagyományos növényi gyógyszerként történő forgalomba hozatalát engedélyezi. Ellenkező esetben a kérelmet elutasítja.

(2) Az OGYI elutasítja a 10. § szerinti kérelmet ha

*a*) a minőségi, illetve mennyiségi összetétel nem felel meg a bejelentettnak, vagy

*b*) a javallatok nem felelnek meg a 10. §-ban foglaltaknak, vagy

*c*) a termék a szokásos alkalmazási feltételek mellett ártalmas lehet, vagy

*d*) a hagyományos használatra vonatkozó adatok nem elegendőek, így különösen, ha a régóta fennálló használat és a tapasztalatok alapján a farmakológiai hatás vagy a hatásosság nem valószínűsíthető, vagy

*e*) a megfelelő gyógyszerminőséget igazoló dokumentáció nem kielégítő.

(3) Az OGYI értesíti a kérelmezőt, a Bizottságot, valamint kérésére az érintett tagállamot a hagyományos növényi gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelem visszautasítására vonatkozó határozatáról.

(4) Amennyiben egy hagyományos növényi gyógyszerként való forgalomba hozatal engedélyezése iránti kérelem olyan növényi anyagra, növényi készítményre vagy ezek kombinációjára vonatkozik, amely szerepel a 12. § (1) bekezdésének *b*) pontja szerinti jegyzékben, a 11. § (1) bekezdésének *c*), *d*) és *f*) pontjában meghatározott adatokat nem kell benyújtani és a (2) bekezdés *c*) és *d*) pontját nem kell alkalmazni.

(5) Amennyiben valamely növényi anyag, növényi készítmény vagy ezek kombinációja kikerül a 12. § (1) bekezdésének *b*) pontja szerinti jegyzékből, az ilyen anyagot tartalmazó növényi gyógyszerek (4) bekezdés szerint kiadott forgalomba hozatali engedélyt vissza kell vonni, kivéve, ha a 11. § (1) bekezdésének megfelelő tartalmú kérelmet a jegyzékből történő kikerülést követően 90 napon belül benyújtják.

### ***Az emberi vérből és vérplazmából gyártott gyógyszerek (stabil vérkészítmények) forgalomba hozatali engedélye kiadásának feltételei***

**14. § (1)** Az emberi vérből vagy vérplazmából gyártott készítmények esetében az 1. számú mellékletben meghatározott „az alkotók mennyiségi és minőségi jellemzése” alatt a biológiai aktivitásra utaló jellemzők, a „mennyiségi és minőségi összetétel” alatt a biológiai aktivitásban kifejezett összetétel értendő.

(2) Az emberi vérből vagy vérplazmából gyártott gyógyszerek mennyiségi jellemzésénél - azok fajtájától függően - tömegegységeket, nemzetközi egységeket vagy biológiai aktivitási adatokat kell felhasználni.

(3) Az emberi vérből vagy vérplazmából gyártott gyógyszer forgalomba hozatali engedélyéhez szükséges minden dokumentációban a hatóanyag köznyelvben használt nevét vagy tudományos nevét legalább egy alkalommal rövidítés nélkül ki kell írni.

(4) Az emberi vérből vagy vérplazmából előállított gyógyszerek forgalomba hozatala iránti kérelemben be kell mutatni azokat a módszereket, amelyek a kórokozó vírusok mennyiségét csökkentik, illetve amelyek azokat teljesen eltávolítják a készítményekből.

(5) Az emberi vérből vagy vérplazmából készült gyógyszerek gyártóitól az OGYI megkövetelheti a készítmények minőségi bizonylatának folyamatos megküldését.

### ***Értékelés és engedélyezés***

**15. §** (1) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem értékelése során az OGYI elrendelheti az egyes minőségvizsgálati eljárások laboratóriumi megismétlését.

(2) A (2) bekezdés szerinti értékelést megelőzően az OGYI-hoz be kell nyújtani

a) amennyiben a gyógyszer gyártása a Magyar Köztársaság területén történik, a gyártási szándékról szóló nyilatkozatot,

b) amennyiben a gyógyszer gyártása valamelyik tagállamban történik, a gyártásra vonatkozó engedély másolatát,

c) amennyiben a gyógyszer gyártása EGT tagállamon kívül történik, abban az esetben, ha más tagállam már a gyártási tevékenységet ellenőrizte, az erről szóló igazolást,

d) abban az esetben, ha a Magyar Köztársasággal GMP elfogadásáról kölcsönös elismerési megállapodást aláírt országban történik a gyártás, az ország illetékes hatóságának a gyártásra vonatkozó igazolás másolatát.

(3) Az immunológiai gyógyszerek értékelése esetében az OGYI a kérelem egy példányát, valamint három független analitikai ellenőrzéshez szükséges mennyiségű vizsgálati mintát az OEK-nak átad. Az immunológiai gyógyszereket az OGYI maga is értékeli, melynek keretében a gyártási feltételek értékelése - a külön jogszabályban foglaltak szerint - az OGYI feladata.

(4) Az immunológiai gyógyszerek értékelése során az OEK a szakhatósági véleményében annak Gytv.-ben, illetve e rendeletben meghatározott alapját feltünteti.

(5) Az OGYI az 5. § (2) bekezdés szerinti kérelem tartalmára vonatkozó gyógyszerészeti, farmakotoxikológiai és klinikai értékelése eredményét értékelő jelentésben foglalja össze. Ezt - valahányszor új, a készítmény minőségét, relatív ártalmatlanságát vagy hatásosságát érintő új adat jut tudomására - megfelelően módosítja.

(6) Ha az OGYI az értékelés során megállapítja, hogy a gyógyszer megfelel a Gytv. 5. §-ának (2) bekezdésében, illetve az e rendeletben meghatározott feltételeknek, a gyógyszer forgalomba hozatalát engedélyezi. Ellenkező esetben a kérelmet elutasítja. Az engedélyezési eljárás során hozott határozat egy példányát az OGYI az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnak - immunológiai gyógyszer esetén az OEK-nak is - megküldi, továbbá elektronikus úton az Egészségügyi Minisztériumnak eljuttatja.

(7) Az immunológiai gyógyszer forgalomba hozatali engedélyében - a Gytv. 5. § (5) bekezdésben meghatározottakon túl - rendelkezni kell arról is, hogy a készítmény egyes gyártási tételei csak akkor kerülhetnek forgalomba, ha azokat az OEK megvizsgálta és felhasználásra alkalmasnak találta, kivéve, ha más tagállam megvizsgálta és felhasználásra alkalmasnak találta.

(8) Az OGYI a (6) bekezdés szerinti forgalomba hozatali engedélyt és az (5) bekezdés szerinti értékelő jelentést - az adatvédelmi szabályoknak megfelelően, az üzleti szempontból bizalmas információk törlését követően - a forgalomba hozatali engedély kiadásával egyidejűleg a honlapján közzéteszi, megjelölve az egyenértékűsége és a helyettesíthetősége vonatkozó információkat is.

**16. §** A forgalomba hozatali engedély megadását követően a jogosult tájékoztatja az OGYI-t a gyógyszernek a Magyar Köztársaság területén történő forgalomba hozatalának tényleges időpontjáról, figyelembe véve a különböző engedélyezett kiszerezéseket.

### ***Alkalmazási előírás***

**17. §** (1) Az alkalmazási előírás a forgalomba hozatali engedély része, amely a 2. számú melléklet szerinti adatokat tartalmazza.

(2) Az alkalmazási előírás 4.2. és 6. pontja tartalmazza a gyógyszer alkalmazásának körülményeit.

(3) Az (1) bekezdéstől eltérően a generikus gyógyszer alkalmazási előírása nem tartalmazhatja a referencia gyógyszer alkalmazási előírásának a 4.1. és 4.2. pontjai szerinti azon javallatait és adagolás formáit, amelyeket szabadalom véd.

(4) Radioizotópot tartalmazó gyógyszer alkalmazási előírásában az (1) bekezdés szerinti adatokon túl fel kell tüntetni

a) a belső sugárdozimetria részletes leírását,

b) további részletes előírásokat az ilyen módon felhasználandó készítmények alkalmazása előtti előállítására és minőség-ellenőrzésére,

c) azt a felhasználhatósági időtartamot - ha ez a követelmény alkalmazható -, amelyen belül bármely köztitermék (pl. az eluátum) vagy a felhasználásra kész gyógyszer megfelel a követelményeknek.

### ***A gyógyszerek osztályozása***

**18. § (1)** A forgalomba hozatali engedély kiállításakor az OGYI a gyógyszerek osztályozását a következők szerint határozza meg:

a) I. csoport: orvosi rendelvénnyel is kiadható gyógyszerek (VN),

b) II. csoport: kizárólag orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszerek (V vagy J vagy SZ vagy I).

(2) Az (1) bekezdés b) pontja szerinti, kizárólag orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszereket az OGYI a forgalomba hozatali engedélyükben a következő további alcsoportokba is besorolja, amely besorolásokat a 33. § szerinti közzétételkor feltünteti:

a) orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszerek (V);

b) különleges rendelvénnyel kötött gyógyszerek, melyek közé tartoznak:

ba) a külön jogszabály szerint kábítószerként és pszichotróp anyagként minősített gyógyszerek (KP),

bb) azon gyógyszerek, melyek előírástól eltérő alkalmazása visszaélés, hozzászokás kockázatával jár (H),

bc) azon gyógyszerek, melyek újszerűek, így hatásmechanizmusuk, illetve mellékhatásaik további vizsgálatot igényelhetnek (Ú);

c) a bizonyos szakterületeken való alkalmazásra fenntartott, korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszerek, így

ca) a szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszerek (J),

cb) a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszerek (Sz),

cc) az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszerek (I).

(3) Az OGYI az (2) bekezdés a) pontjába, a kizárólag orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszerek osztályába sorolja be a gyógyszereket, ha

a) orvosi felügyelet nélküli alkalmazásuk esetén közvetlen vagy közvetett veszélyt jelenthetnek az emberi szervezetre (egészségre) még akkor is, ha a betegtájékoztatónak megfelelően használják őket, vagy

b) gyakran és széles körben helytelenül használják, melynek következtében közvetlen vagy közvetett veszélyt jelenthetnek az emberi szervezetre (egészségre), vagy

c) olyan anyagokat, illetve ezekből előállított olyan készítményeket tartalmaznak, amelyek hatása, illetve mellékhatásai további vizsgálatra szorulnak, vagy

d) az orvos szokásos körülmények között parenterális alkalmazásra rendeli.

(4) Az OGYI a (2) bekezdés b) pontjába, a különleges rendelvénnyel kötött gyógyszerek közé sorolja be - a (2) bekezdés a) vagy c) pontjába történő besorolás mellett - a gyógyszert, ha

a) a külön jogszabály szerint kábítószerként (K1, K2) vagy pszichotróp (P2) anyagként minősített gyógyszer, vagy

b) annak helytelen alkalmazása valószínűsíthetően a gyógyszerrel való visszaélés jelentős mértékű kockázatával jár, hozzászokáshoz vezet, illegális célokra való felhasználás veszélyét veti fel,

c) olyan anyagot tartalmaz, amely - újszerűsége vagy tulajdonságai miatt - e csoportba sorolandó.

(5) Az OGYI a (2) bekezdés c) pontjába, a korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött osztályba sorolja - a 17. § (2) bekezdése alapján a gyógyszert, ha

a) azt olyan betegségek kezelésére alkalmazzák, amelyek diagnózisát kórházi környezetben vagy megfelelő diagnosztikai felszereltséggel rendelkező intézményekben kell felállítani, noha a gyógyszer alkalmazása és az utókezelés - az előzőek javaslatára - az adott intézményen kívül is végezhető, vagy

b) azt járóbetegnek szánják, de annak alkalmazása olyan súlyos mellékhatásokkal járhat, amelyek szakorvos által előírt gyógyszer felírását igénylik, és szükségessé teszik a beteg különleges felügyeletét a kezelés teljes időtartama alatt, vagy

c) azt - gyógyszerészeti tulajdonságai vagy újszerűsége, illetve közegészségügyi jelentősége miatt - olyan kezelésre tartják fenn, amely rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható.

(6) Azok a gyógyszerek, amelyek nem felelnek meg a (3)-(5) bekezdésekben foglaltaknak, orvosi rendelvénnyel is kiadható gyógyszereknek minősülnek.

(7) Az OGYI a forgalomba hozatali engedélyben megállapítja a gyógyszerek (1)-(6) bekezdés szerinti osztályozását a 2. § (2) bekezdésének 1. vagy 2. pontja szerinti típusát.

(8) Az OGYI a gyógyszerek (1)-(7) bekezdés szerinti osztályozását akkor, ha új tények jutnak tudomására felülvizsgálja és szükség szerint módosítja.

(9) Az OGYI a gyógyszerek osztályozás szerinti listáját évente frissíti, figyelemmel a 33. § (1) bekezdésének a) pontjában meghatározott közzétételi kötelezettségére.

### ***A forgalomba hozatali engedély nyilvántartása***

**19. §** (1) A gyógyszer - a (2)-(4) bekezdésben meghatározott gyógyszerek kivételével - nyilvántartási számot kap. A nyilvántartási szám

a) OGYI-T-jelzésből,

b) sorszámából,

c) „/” (per) jelzésből, gyógyszerformánként, hatáserősségenként, csomagolási egységenként, illetve csomagolási módonként 01-essel kezdődő sorszámából áll.

(2) Az egyszerűsített eljárással forgalomba hozatalra engedélyezett homeopátiás gyógyszer nyilvántartási száma

a) OGYI-HGAL-jelzésből,

b) sorszámából,

c) a bejegyzett hasonszenvi hígítások mértékéből (konkrét hígítás mértéke),

d) „/” (per) jelzésből, gyógyszerformánként, hatáserősségenként, csomagolási egységenként, illetve csomagolási módonként 01-essel kezdődő sorszámából áll.

(3) A nem egyszerűsített eljárással forgalomba hozatalra engedélyezett homeopátiás gyógyszerek nyilvántartási számát az OGYI a (2) bekezdés szerint képezi azzal, hogy a nyilvántartási számban az „OGYI-T” megjelölés helyett az „OGYI-HG” megjelölés szerepel.

(4) A hagyományos növényi gyógyszer nyilvántartási száma

a) OGYI-TN-jelzésből,

b) sorszámából,

c) „/” (per) jelzésből, gyógyszerformánként, hatáserősségenként, csomagolási egységenként, illetve csomagolási módonként 01-essel kezdődő sorszámából áll.

### ***A kölcsönös elismerési és decentralizált eljárás***

**20. §** A gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének több tagállamban történő megadása céljából a kérelmező a kölcsönös elismerési, illetve a decentralizált eljárás megindítása érdekében az 5. § (2) bekezdésének megfelelő kérelmet nyújt be az adott tagállamokban. A benyújtott dokumentumok tartalmazzák a kérelem által érintett tagállamok jegyzékét.

**21. §** (1) Kölcsönös elismerési eljárás esetében, amennyiben a jogosult más tagállamban kívánja kezdeményezni az OGYI által forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadását, erről a tényről az OGYI-t - mint a referencia-tagállam megfelelő hatáskörrel rendelkező hatóságát - előzetesen értesíti. Az értesítés tartalmazza, hogy az OGYI-nak korábban benyújtott dokumentációhoz képest a másik tagállamban milyen további vagy módosított dokumentációt kíván benyújtani. Az OGYI ilyen esetben kérheti az új vagy módosult dokumentumok benyújtását.

(2) Az (1) bekezdés szerinti dokumentumok benyújtásával egyidejűleg a jogosult felkéri az OGYI-t a gyógyszerre vonatkozó értékelő jelentés kiadására vagy frissítésére. Az OGYI ezt - ami az esetleges új adatokat is tartalmazza - a kérelem beérkezésétől számított 90 napon belül angol nyelven elkészíti és a jogosultnak, valamint annak a tagállamnak, amelyben a jogosult kezdeményezni kívánja az OGYI által forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének kiadását, megküldi.

**22. §** (1) Decentralizált eljárás esetén, amely esetben a gyógyszer nem rendelkezik az EGT-n belül forgalomba hozatali engedéllyel, a kérelmező a kérelmezett tagállamok közül felkér egy tagállamot, hogy mint referencia-tagállam működjön közre és készítse el a gyógyszer értékelő jelentésének tervezetét.

(2) Amennyiben az OGYI az (1) bekezdés szerinti referencia hatóság, az 5. § (2) bekezdés szerinti kérelem benyújtását követő 120 napon belül elkészíti az értékelő jelentés, az alkalmazási előírás, a címke és betegájékoztató tervezetét, és megküldi az érintett tagállamoknak és a kérelmezőnek.

**23. §** (1) Az OGYI kölcsönös elismerési, illetve a decentralizált eljárás esetében, amennyiben nem referencia hatóság, az erre irányuló kérelem kézhezvételét követő 90 napon belül jóváhagyja az értékelő jelentést, az alkalmazási előírást, valamint a címkét és betegájékoztatót vagy azok tervezetét, és erről tájékoztatja a referencia-tagállamot.

(2) Kölcsönös elismerési, illetve a decentralizált eljárás esetében, ha az OGYI a referencia hatóság, lezárja az engedélyezési folyamatot, írásban összesíti valamennyi tagország jóváhagyását a forgalomba hozatali engedély kiadására, és értesíti a kérelmezőt és az érintett tagállamokat.

**24. § (1)** Kölcsönös elismerési eljárás esetében, amennyiben az OGYI a referencia hatóság, a 23. § (2) bekezdés szerinti eljárást követően 30 napon belül a korábban kiadott forgalomba hozatali engedélyt szükség esetén módosítja.

(2) Kölcsönös elismerési eljárás esetében, amennyiben nem az OGYI a referencia hatóság, a 23. § (2) bekezdés szerinti eljárás lezárása után, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül,

a) amennyiben a gyógyszer a Magyar Köztársaság területén nem rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel, azt kiadja;

b) amennyiben a gyógyszer a Magyar Köztársaság területén korábban már rendelkezett forgalomba hozatali engedéllyel, azt módosítja.

(3) Decentralizált eljárás esetében, amennyiben az OGYI a referencia hatóság, a 23. § (2) bekezdés szerinti eljárást lezárja, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül az OGYI kiadja a forgalomba hozatali engedélyt.

(4) Decentralizált eljárás esetében, amennyiben nem az OGYI a referencia hatóság, a 23. § (2) bekezdés szerinti eljárás lezárása után, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül az OGYI kiadja a forgalomba hozatali engedélyt.

**25. § (1)** Amennyiben az OGYI úgy ítéli meg, hogy a 23. § (1) bekezdés szerinti jóváhagyás súlyos közegészségügyi kockázattal járna, az értékelő jelentést, továbbá az alkalmazási előírást, a címkét és a betegtájékoztatót nem hagyhatja jóvá. Erről a jogosultat, a referencia-tagállamot, azokat a tagállamokat, ahol a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyt már jóváhagyták, haladéktalanul értesíti, majd az ügyet az Ügynökség Koordinációs Csoportja elé utalja. Ennek során az általa feltárt hiányosság okát és esetleges megszüntetésének módját részletesen közli.

(2) Az OGYI törekszik arra, hogy a referencia-tagállammal, az érintett tagállamokkal és a kérelmezővel a vitás kérdésben megegyezésre jusson, s ennek során a jogosult is kifejtthesse álláspontját, akár szóban, akár írásban.

(3) Ha az (1) bekezdés szerinti véleménykülönbségnek az Ügynökség Koordinációs Csoportja elé utalását követő 60 napon belül a tagállamok egyezsége jutnak, abban az esetben, ha a referencia-tagállam hatósága az OGYI, írásba foglalja valamennyi fél egyetértését, lezárja az eljárást és erről határozatot hoz.

(4) Amennyiben a kérelmező vagy a jogosult értesítést kap arról, hogy az Ügynökség Koordinációs Csoportja az ügyet az egyetértés hiánya miatt az Ügynökség felé utalta, az értesítést követően haladéktalanul megküldi az Ügynökségnek az 5. § (2) bekezdés szerinti dokumentációt.

(5) Amennyiben a (3) bekezdés szerint nem sikerül megállapodásra jutni, az OGYI - az (1) bekezdéstől eltérő esetben - amennyiben jóváhagyta a referencia-tagállam által kiadott értékelő jelentést, az alkalmazási előírást, valamint a címkeszöveget és a betegtájékoztatót, a kérelmező kérésére engedélyezheti a gyógyszer forgalomba hozatalát anélkül, hogy megvárná az Ügynökség bizottsága bekezdésben meghatározott eljárás kimenetelét. Ebben az esetben az engedély megadását nem érinti az Ügynökség bizottsága előtti eljárás kimenetele.

**26. § (1)** Amennyiben ugyanannak a gyógyszernek az értékelése és forgalomba hozatalának engedélyezése során a tagállamok illetékes gyógyszerhatóságai az engedély kiadását, az eljárás felfüggesztését vagy az engedély visszavonását tekintve eltérő döntéseket hoztak, az OGYI, a kérelmező, illetve a jogosult az Ügynökség bizottsága előtt eljárást kezdeményezhet. Ennek során a vélemények eltérését világosan kell bemutatni és minden, a kérdés megítéléséhez lényeges dokumentumot mellékelni kell.

(2) Az engedélyezési folyamat során, azt követően, illetve a forgalomba hozatali engedély módosítása kapcsán az (1) bekezdéstől eltérő esetben is kezdeményezheti a Közösség érdekében az OGYI, a jogosult, illetve a kérelmező az Ügynökség bizottsága előtti eljárást.

(3) Az OGYI egyértelműen meghatározza az Ügynökség bizottsága elé állásfoglalásra utalt kérdést, és erről értesíti a kérelmezőt vagy a jogosultat. Ennek során a vélemények eltérését világosan kell bemutatni és mellékelni kell minden, a kérdés megítéléséhez lényeges dokumentumot.

**27. § (1)** Az OGYI kivételes esetben, ha úgy ítéli meg, hogy egészségügyi kockázat elhárításához Magyarországon azonnali intézkedés szükséges, az Ügynökség bizottsága előtti eljárás egyidejű kezdeményezése mellett elrendelheti a gyógyszer forgalmazásának magyarországi felfüggesztését. Erről - a határozat kiadását követő 24 órán belül - a Bizottságot és a többi tagállamot értesíti.

(2) A 26. § szerinti eljárás eredményéről a Bizottság által hozott, az OGYI-nak megküldött határozattervezettel kapcsolatban az OGYI

a) annak kézhezvételétől számított 22 napon belül írásbeli észrevételt tehet, illetve

b) részletes indokolással írásban kérheti, hogy a kérdést az Állandó Bizottság plenáris ülésén vitassa meg.

(3) A 26. § szerinti eljárásban a Bizottság által hozott döntéssel kapcsolatos intézkedést (a forgalomba hozatali engedély kiadása, visszavonása vagy módosítása) az OGYI a végleges döntés kézhezvételétől számított, az értékelő jelentésnek megfelelő magyar nyelvű dokumentumok benyújtását követő 30 napon belül meghozza és erről a jogosultat, a kérelmezőt, a Bizottságot és az Ügynökséget értesíti.

**28. §** Az egyszerűsített forgalomba hozatali eljárással engedélyezett homeopátiás gyógyszerek esetében nem lehet a 26. § szerinti eljárásokat alkalmazni.

**29. §** (1) Amennyiben az OGYI tudomására jut, hogy egy, az 5. § (2) bekezdés szerint az OGYI-hoz benyújtott kérelem olyan gyógyszerre vonatkozik, amely forgalomba hozatali engedélyének kiadása egy másik tagállamban már folyamatban van, az OGYI az eljárást megszünteti és tájékoztatja a kérelmezőt arról, hogy kölcsönös elismerési eljárásnak van helye.

(2) Amennyiben az OGYI tudomására jut, hogy egy, az 5. § (2) bekezdés szerint az OGYI-hoz benyújtott kérelem - ha azt nem a kölcsönös elismerési eljárásnak megfelelően nyújtották be - olyan gyógyszerre vonatkozik, amelyet egy másik tagállamban már engedélyeztek, az OGYI az eljárást megszünteti és tájékoztatja a kérelmezőt arról, hogy kölcsönös elismerési eljárásnak van helye.

### ***Módosítás***

**30. §** (1) A jogosult a gyógyszer gyártásával, minőségével, annak ellenőrzésével, valamint a készítmény alkalmazásával kapcsolatban - a tudomány és a technika új eredményei felhasználásának útján - a tudomására jutott új tényt vagy adatot az OGYI-nak köteles bejelenteni.

(2) A módosítási eljárás során a Gytv. 10. § (5) bekezdésének megfelelően kell eljárni azzal, hogy ha a jogosultnak olyan adat jut tudomására, amely nem felel meg a forgalomba hozatali engedély alapjául szolgáló dokumentációban foglaltaknak, kérelmeznie kell a forgalomba hozatali engedély módosítását. Így tájékoztatni kell az OGYI-t bármely olyan tilalomról vagy korlátozásról is, amelyet olyan tagállam rendelt el, ahol a gyógyszert forgalmazzák, valamint bármilyen olyan új információról, amely esetleg befolyásolhatja az előny/kockázat arány értékelését. Abból a célból, hogy az előny/kockázat arányt folyamatosan lehessen értékelni, az OGYI bármikor felszólíthatja a jogosultat, hogy mutasson be olyan adatokat, amelyek igazolják, hogy az előny/kockázat arány továbbra is kedvező.

(3) A módosítási kérelemhez mellékelni kell a módosítás szükségességét igazoló adatokat, vizsgálati eredményeket, valamint - szükség esetén - a vizsgálatokhoz szükséges gyógyszermintát.

(4) Egyazon módosítási kérelem - az (5) bekezdés kivételével - nem vonatkozhat egynél több módosításra. Amennyiben a kérelmező több módosítást kezdeményez ugyanazon forgalomba hozatali engedéllyel kapcsolatban, úgy külön kérelmet kell benyújtani minden egyes módosításra, és hivatkozást kell tartalmaznia a másik módosítási kérelemre.

(5) Nem kell alkalmazni a (4) bekezdésben meghatározottakat, ha a módosítás egy vagy több módosítást von maga után. Ebben az esetben egy kérelemben kell előterjeszteni valamennyi módosítási kérelmet. A kérelemben fel kell tüntetni a módosítások közötti okozati kapcsolatot.

(6) Immunológiai gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének módosítása esetén az OEK szakhatóságként jár el.

(7) A Gytv. 5. § (9) bekezdés szerinti változás esetén a változás bejegyzése, illetve a forgalomba hozatali engedély módosítása iránti kérelemhez mellékelni kell a jogosultság megváltozását igazoló nyilatkozatok, illetve egyéb okiratok másolatát is.

(8) Amennyiben gyógyszer Magyar Köztársaságban történő forgalomba hozatalának engedélyezése kölcsönös elismerési vagy decentralizált eljárás alapján történt, a jogosult minden módosítási kérelmet először a referencia-tagállamhoz nyújt be, s az így jóváhagyott módosítás jóváhagyását kell - az erre vonatkozó, a referencia-tagállam által készített értékelő jelentéssel azonos dokumentáció benyújtásával - az OGYI-től kérni.

### ***Megújítás***

**31. §** (1) A forgalomba hozatali engedély Gytv. 5. § (7) bekezdése szerinti megújítását - a jogosult - a szükséges aktualizált dokumentáció benyújtásával kérelmezi, vagy nyilatkozik, hogy az engedélyt nem kívánja megújítani.

(2) A forgalomba hozatali engedélyben meghatározott érvényességi idő lejártát megelőzően legalább hat hónappal - kérelemre - a forgalomba hozatali engedély akkor újítható meg, ha az OGYI újraértékelt a gyógyszer minőségére, hatásosságára és relatív ártalmatlanságára, kockázat/előny arányára, valamint a bejelentett nem kívánt mellékhatásaira vonatkozó legújabb adatokat. Az OGYI a forgalomba hozatali engedély megújítását - kivételesen indokolt esetben - további vizsgálatok elvégzéséhez kötheti.

(3) Immunológiai gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megújításakor az OEK szakhatóságként jár el.

(4) A megújítás iránti kérelmet az OGYI honlapján megtalálható adatlapnak megfelelően kell benyújtani.

## Visszavonás

**32. § (1)** A Gytv.-ben említettekén túl a jogosult is kérheti az OGYI-tól a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének visszavonását.

(2) Az immunológiai gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének visszavonásakor - az (1) bekezdés kivételével - az OEK szakhatóságként jár el.

### ***A forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerekre vonatkozó egyéb rendelkezések***

**33. § (1)** Az OGYI évente legalább egy alkalommal a hivatalos lapjában közzéteszi a forgalomba hozatali engedéllyel kapcsolatos alábbi adatokat és tényeket:

*a)* a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek teljes körét, nyilvántartási számának, nevének, valamint a jogosult nevének, a hatóanyag nevének és ATC kódjának, és a 18. § szerinti osztályozásának feltüntetésével,

*b)* azoknak a gyógyszereknek a körét, amelyek forgalomba hozatali engedélye visszavonásra került vagy nem került megújításra, az *a)* pontban meghatározott adattartalommal és a visszavonás évének feltüntetésével.

(2) Az (1) bekezdés szerinti közzétételt az OGYI honlapján megjelenteti. A honlapon megjelenő közleményt az OGYI havonta aktualizálja a frissítés aktuális dátumának megjelölésével.

(3) Az OGYI az (1) bekezdésben meghatározott adatok közzétételén túl honlapján megjelenteti a gyógyszer-alkalmazási előírások gyűjteményét, melyet folyamatosan aktualizál.

(4) Az OGYI a forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek közül az egyenértékűeknek és egymással helyettesíthetőnek minősített készítmények listáját évente a hivatalos lapjában közzéteszi, és honlapján megjelenteti. A honlapon megjelenő közleményt az OGYI havonta aktualizálja a frissítés aktuális dátumának megjelölésével.

(5) A (4) bekezdés szerinti közlemény hatóanyagokként tartalmazza az egymással helyettesíthető gyógyszerek nyilvántartási számát, nevét, gyógyszerformáját és hatáserősségét.

(6) Az (1) bekezdés *a)* pontja szerinti listát az OGYI a közzététellel egyidejűleg megküldi a Bizottságnak, az Ügynökségnek és a tagállamoknak.

(7) A jogosult a gyógyszer kereskedelmi forgalomba hozatalát megelőzően köteles a gyógyszer - első forgalomba hozatalra szánt gyártási tételéből származó - végleges mintáját az OGYI részére megküldeni. Az OGYI a végleges mintát - az átvételétől számított 8 napon belül - megvizsgálja. Ha a vizsgálat eredményeként az OGYI azt állapítja meg, hogy a minta nem felel meg a forgalomba hozatali engedélyben meghatározott követelményeknek, annak forgalomba hozatala esetén a Gytv. 17. § (4) bekezdése szerint jár el.

**34. § (1)** Az immunológiai gyógyszerek esetében az

*a)* élő vakcinát tartalmazó,

*b)* gyermekek, veszélyeztetett csoportok immunizálására szolgáló,

*c)* közegészségügyi immunizációs programok során használt,

*d)* új vagy az adott gyártónál új,

*e)* új vagy megváltoztatott technológiával gyártott

immunológiai gyógyszerek gyártási tételei csak akkor kerülhetnek kereskedelmi forgalomba, ha azokat az OEK a beküldött minták és jegyzőkönyvek alapján megfelelőnek találta, és erről hatósági bizonyítványt állít ki.

(2) Eltekint az OEK az (1) bekezdésben meghatározott gyártási tételellenőrzéstől, ha a jogosult hitelt érdemlően bizonyítja, hogy a gyártási tételt az EGT-n belül működő vagy a hazai vizsgálati követelményeknek megfelelő más külföldi hatósági laboratórium már ellenőrizte, és megfelelőnek találta.

(3) Az (1) bekezdésben meghatározott ellenőrzéshez szükséges mintát és dokumentációt a jogosult közvetlenül az OEK-hez juttatja el. Az ellenőrzés eredményéről vagy a (2) bekezdés szerinti esetben a dokumentum elfogadásáról szóló hatósági bizonyítványt az OEK a minta kézhezvételétől számított 8 napon belül adja ki.

(4) A gyártási tételek (1) bekezdésben meghatározott ellenőrzéséhez szükséges benyújtandó dokumentumokat és a minták mennyiségét az országos tisztí főorvos módszertani levélben teszi közzé.

(5) Az OEK a tételenkénti ellenőrzés során előírhatja az immunológiai gyógyszer valamennyi - a minőségbiztosító személy által aláírt - minőségi bizonylata másolatban történő benyújtását.

(6) Az (1) bekezdésben meghatározott hatósági bizonyítvány tartalmazza az immunológiai gyógyszer

*a)* nevét;

*b)* a forgalomba hozatali engedélyének számát;

*c)* hatóanyaga megnevezését;

- d) gyártási számát;
- e) felhasználhatósági határidejét;
- f) végső kiszereelési egységeinek számát;
- g) a végső kiszereelésben lévő adagok hatóanyag-tartalmát;
- h) gyártójának nevét;
- i) a jogosult nevét (cégnevét) és lakóhelyét (székhelyét);
- j) a kérelemhez csatolt dokumentáció és vizsgálati minta körét.

### ***Eltérés a forgalomba hozatali engedélytől***

**35. § (1)** A jogosult felelős azért, hogy a gyógyszer a forgalomba hozatali engedélyben meghatározott előírásoknak megfeleljen.

(2) A forgalomba hozatali engedélyben meghatározottaktól való eltérést - egyes gyártási tételekre vonatkozóan - az OGYI akkor engedélyezi, ha meggyőződött róla, hogy az a gyógyszer biztonságos alkalmazását nem veszélyezteti.

(3) A forgalomba hozatali engedélyben meghatározott felhasználhatósági határidőn túl a gyógyszer - erre vonatkozó külön engedély nélkül - nem használható.

(4) A jogosult kérelmére az OGYI egyes gyártási tételek felhasználhatósági időtartamát legfeljebb egy alkalommal, legfeljebb egy évvel meghosszabbíthatja. A kérelemhez mellékelni kell a gyógyszer megfelelő minőséget bizonyító vizsgálati dokumentációt. Kétség esetén az OGYI a vizsgálatokat megismételtesheti, illetve azokat maga is elvégezheti. A kérelemben indokolni kell, hogy milyen előny várható a meghosszabbítástól.


(5) A lejárati idő meghosszabbításáról szóló határozatot az OGYI a hivatalos lapjában és honlapján közzéteszi. A közzététel nem érinti a jogosultnak - a készítmény forgalmazásában, alkalmazásában résztvevők tekintetében fennálló - külön jogszabályban meghatározott tájékoztatási kötelezettségét. A felhasználhatósági határidő meghosszabbítását a gyógyszer csomagolásán is fel kell tüntetni.

(6) Immunológiai gyógyszer esetében az OEK szakhatóságként jár el.

### ***Kivonás***

**36. § (1)** Az OGYI a Gytv. 17-18. § szerinti forgalomból történő kivonásról és a forgalmazás felfüggesztéséről a Gytv. 17-18. §-ban foglaltak mellett

- a) a jogosultat,
  - b) az Egészségügyi Minisztériumot,
  - c) az Egészségügyi Minisztérium közvetlen felügyelete alá tartozó egészségügyi intézményeket,
  - d) az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (a továbbiakban: ÁNTSZ) országos tisztifőgyógyszerészt,
  - e) a Környezetvédelmi és Vízügyi Minisztérium, a Honvédelmi Minisztérium és a Belügyminisztérium felügyelete alá tartozó egészségügyi intézményeket,
  - f) a tagállamokat,
  - g) az Ügynökséget
- közvetlenül értesíti.

 (2) Az ÁNTSZ országos tisztifőgyógyszerésze a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének visszavonásáról, gyártási tételének (tégeinek) forgalomból történő kivonásáról vagy forgalmazásának felfüggesztéséről szóló OGYI határozat kézhezvételét követő 48 órán belül az OGYI részére megküldi az ÁNTSZ regionális intézetének tisztifőgyógyszerésze által a gyógyszertárak részére kiküldött értesítések másolatát. Az OGYI az (1) bekezdés szerinti döntését honlapján haladéktalanul közzéteszi.

(3) Amennyiben az OGYI tudomására jut, hogy az Ügynökség vagy valamelyik tagállam a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét visszavonta, gyártási tételét (tégeit) a forgalomból kivonta vagy annak forgalmazását felfüggesztette, az ezzel kapcsolatos döntéséről szükség esetén értesíti az ÁNTSZ országos tisztifőgyógyszerészt. Ebben az esetben is a (2) bekezdés szerint kell eljárni.

### ***Gyógyszermellékhatás-figyelés***

**37. § (1)** A gyógyszermellékhatás-figyelés kiterjed a gyógyszer helytelen alkalmazásával vagy a gyógyszerekkel kapcsolatos visszaélésekről szóló olyan információk gyűjtésére is, amelyek a gyógyszer terápiás előny/kockázat arányának értékelését befolyásolhatják.

(2) A jogosult részletes nyilvántartást vezet az összes, az EGT-n belül, illetve azon kívül fellépő feltételezett mellékhatásról, melyet - rendkívüli körülmények fennállása kivételével - a „Gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben” című, az OGYI honlapján is közzétett kiadványban szereplő útmutatóknak megfelelően elkészített jelentés formájában, elektronikus úton továbbít.

(3) A jogosult a „Gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben” című kiadványban szereplő útmutatóknak megfelelően nyilvántartja a Magyar Köztársaság területén fellépő valamennyi feltételezett súlyos mellékhatást - így az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet alapján engedélyezett emberi felhasználásra szánt gyógyszerrel kapcsolatban tudomására jutó feltételezett súlyos mellékhatást is -, és azt haladéktalanul, de legkésőbb a tudomására jutást követő 15 napig köteles az OGYI-nak bejelenteni.

(4) A jogosult az EGT-n kívüli, a „Gyógyszerek szabályozása az Európai Közösségben” című kiadványban szereplő útmutatóknak megfelelően valamennyi feltételezett súlyos, nem várt mellékhatást, valamint bármely fertőző kórokozónak a gyógyszer útján történő feltételezett átvitelét haladéktalanul, de legkésőbb a tudomására jutást követő 15 napig köteles az Ügynökségnek és azoknak a tagállamoknak bejelenteni, ahol a gyógyszert forgalomba hozatalra engedélyezték,

(5) A jogosult gondoskodik arról, hogy a (2)-(4) bekezdéstől eltérve azon gyógyszerek esetében, amelyeket a 87/22/EGK irányelv vagy a 20-29. §-ban meghatározott eljárás szabályai szerint engedélyeztek, az összes, az EGT-ben előforduló feltételezett súlyos mellékhatást olyan módon jelentsék be, hogy az a referencia-tagállam számára hozzáférhető legyen.

(6) Az OGYI abban az esetben, ha a Magyar Köztársaság a referencia-tagállam, az (5) bekezdés szerinti feltételezett súlyos mellékhatásokat elemzi és nyomon követi.

(7) Amennyiben az OGYI a forgalomba hozatal engedély kiadását szigorúbb feltételhez nem köti, a jogosult a (2) bekezdés szerinti feltételezett mellékhatásokról nyilvántartást vezet, és az azokról szóló Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentéseket az OGYI-nak kérésre haladéktalanul, vagy az engedélyezést követően a tényleges forgalomba hozatal megkezdéséig legalább hathavonta, a tényleges forgalmazást követő első két évben minden hatodik hónapban, majd az ezt követő két évben évente egy alkalommal, azt követően pedig három évente egy alkalommal küldi meg. Az Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés tartalmazza a gyógyszer előny/kockázat arányának tudományos értékelését is.

(8) A forgalomba hozatali engedély kiállítását követően a jogosult az 1084/2003/EK bizottsági rendeletben megállapított eljárásnak megfelelően kérheti a (7) bekezdésben jelölt időszakok módosítását.

(9) A gyógyszert alkalmazó orvos, illetve a kiszolgáltatót végző gyógyszerész az általa észlelt vagy tudomására jutott súlyos vagy váratlan mellékhatást, illetve annak gyanúját haladéktalanul, de legkésőbb a tudomására jutást követő 15 napon belül jelenti az OGYI-nak.

(10) Az OGYI a Magyar Köztársaság területén előforduló feltételezett súlyos mellékhatásról nyilvántartást vezet és azokat haladéktalanul, de legkésőbb a bejelentést követő 15. napig köteles elektronikus úton az Ügynökségnek és a jogosultnak megküldeni.

(11) Az OGYI a mellékhatások, illetve annak gyanúja bejelentésének, azok szakszerűségének megkönnyítésére formanyomtatványt ad ki. Az immunológiai gyógyszerek mellékhatásairól, illetve annak gyanújáról szóló bejelentések egy példányát (másolatát) az OGYI az OEK-nek a bejelentést követő 15 napon belül megküldi. Amennyiben az immunológiai gyógyszerek mellékhatásait, illetve annak gyanúját az OEK-nek jelentik be, a bejelentések egy példányát (másolatát) az OEK a bejelentést követő 15 napon belül az OGYI-nak megküldi.

(12) A vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata során bekövetkező mellékhatások bejelentésének rendjét külön jogszabály tartalmazza.

(13) Az oltóanyagok alkalmazásával kapcsolatos fokozott oltási reakciók, szövődmények, balesetek bejelentéséről külön jogszabály rendelkezik.

(14) A jogosult az engedélyezett gyógyszerrel kapcsolatban mellékhatásokat érintő információkat nem közölhet a nyilvánossággal anélkül, hogy erről előzetes vagy egyidejű értesítést küldene az OGYI-nak, illetve az Európai Közösség által engedélyezett gyógyszerek esetén az Ügynökségnek is.

(15) A (14) bekezdés szerinti információközlésnek objektívnek és egyértelműnek kell lennie.

### ***A mellékhatás-figyelésért felelős személy***

**38. §** A jogosultnak folyamatosan rendelkezésére kell állnia a 37. §-ban és e §-ban meghatározott feladatok ellátására a mellékhatás-figyelésért felelős, megfelelően képzett, az EGT-ben letelepedett személynek, a jogosult által forgalomba hozott gyógyszerek - tudomására jutott - mellékhatásainak, illetve annak gyanújának figyelésére. Ez a személy

- a) összegyűjti és feldolgozza a tudomására hozott mellékhatásokról, illetve annak gyanújáról szóló információkat,
- b) elkészíti az e rendeletben meghatározott jelentéseket,
- c) kapcsolatot tart és együttműködik az OGYI-val, valamint megkeresésre tájékoztatja az OGYI-t a gyógyszer előny/kockázat arány értékeléséhez szükséges kiegészítő adatokról, továbbá adatot szolgáltat az eladott mennyiségre vagy a felírt gyógyszerek számára vonatkozóan is,
- d) gondoskodik arról, hogy minden olyan információ, amely a gyógyszer előny/kockázat arány értékelése szempontjából fontos lehet - ideértve a forgalomba hozatali engedély kiadását követő biztonsági vizsgálatokból származó eredményeket is -, az OGYI-hoz eljusson.

### ***A gyógyszerek gyógyszerháron kívüli forgalmazására vonatkozó különleges rendelkezések***

**39. §** (1) Az OGYI a 18. § (1) bekezdésének a) pontja szerinti orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszereket (VN) a (2)-(3) bekezdésben foglaltak alapján a gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszerek alcsoportjába besorolhatja, amely besorolásokat a forgalomba hozatali engedélyben és a 33. § szerinti közzétételkor is feltünteti.

(2) Az (1) bekezdés szerinti, a gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszerek besorolását az OGYI a 4. számú mellékletben megjelölt terápiás szakmai feltételek alapján végzi el.

(3) Az OGYI a (2) bekezdésben meghatározottak fennállása esetén is eltekinthet a (2) bekezdés alkalmazásától, azaz az adott gyógyszer gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszerek alcsoportjába történő besorolásától, ha ezt a hatóanyag, a maximális egyszeri adag, a maximális napi adag, a hatásereőség, a gyógyszerforma, bizonyos csomagolási típusok, a kiserelés, az alkalmazási mód, a javallat vagy az alkalmazási körülmények indokolják.

(4) Az OGYI a gyógyszerek (1) bekezdés szerinti, a gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszerek besorolását - amennyiben új tények jutnak tudomására - felülvizsgálja, és szükség szerint módosítja.

(5) Az (1)-(4) bekezdés alapján megállapított gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszerek körét az OGYI a honlapján közzéteszi. A honlapon megjelenő közleményt az OGYI havonta aktualizálja a frissítés utolsó dátumának megjelölésével.

(6) Az OGYI a 18. § (9) bekezdése alapján megállapított, a gyógyszerek osztályozás szerinti listájának évente történő frissítése és a 33. § (1) bekezdésének a) pontjában és (2) bekezdésében meghatározott közzétételi kötelezettségének teljesítése során az (1) bekezdés szerinti besorolásra is figyelemmel jár el.

**40. §** (1) A gyógyszerek gyógyszerháron kívüli forgalmazása során

a) biztosítani kell a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyében meghatározott, a különleges tárolásra vonatkozó előírásokat;

b) rendszeresen ellenőrizni kell a felhasználhatósági időtartamot;

c) gondoskodni kell a lejárt felhasználhatósági idejű vagy a forgalomból kivont gyógyszerek elkülönített tárolásáról és megsemmisítéséről.

(2) Az (1) bekezdés b)-c) pontjában foglaltak biztosítása céljából a gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet folytató üzletnek olyan információs rendszert kell működtetnie, amely felhasználásával nyomon követhető, hogy az üzlet a nyitvatartási ideje alatt legalább kétszer megtekintette és ellenőrizte az OGYI honlapján lévő, a lejáratú idő meghosszabbítására és a forgalomba hozatali engedély törlésére vonatkozó közleményeket, információkat.

(3) Gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszer az üzlet jellegét, kialakítását figyelembe véve az egyéb termékektől elkülönítve, önálló polcon vagy az üzlethelyiség erre a célra elkülönített részén, vagy kizárólag gyógyszerháron kívül is forgalmazható gyógyszer forgalmazására szolgáló önálló üzlethelyiségben hozható kereskedelmi forgalomba. Az önálló polcon, elkülönített üzletrészben vagy önálló üzlethelyiségben jól látható módon jelezni kell, hogy ezen az elkülönített területen gyógyszer forgalmaznak, de olyan felirat vagy jelzés nem alkalmazható, amely alkalmas lehet az üzlet gyógyszerhárral, a gyógyszerforgalmazó tevékenység gyógyszerhári tevékenységgel való összetévesztésére. Közvetlenül élelmiszer és vegyi áru mellé nem helyezhető gyógyszer.

(4) A gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet folytató üzletnek száraznak, fűthetőnek és szellőztethetőnek, résmentes padozatúnak, a polcoknak lemoshatónak, fertőtlenítőszeres tisztításra, vegyszeres kezelésre alkalmasnak kell lennie.

**41. §** Az üzletnek a fogyasztók számára nyitva álló helyiségben a gyógyszer úgy kell elhelyezni, hogy az a fogyasztó számára ne legyen közvetlenül hozzáférhető, a zárható szekrényből a fogyasztó csak a gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet folytató feladatkörében eljáró személy közreműködésével férhessen hozzá. A gyógyszer forgalomba hozatali engedélyében a gyógyszer tárolására az OGYI az üzletre

is vonatkozó különleges tárolási feltételeket (pl. fénytől védett, illetve hűvös helyen történő tárolás) határozhat meg.

**42. § (1)** A gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet folytató üzletnek a gyógyszerkészletéről olyan nyilvántartást kell vezetnie, amelyből a gyógyszerek aktuális készlet- és forgalmi adatai megállapíthatók.

(2) Az (1) bekezdés szerinti nyilvántartásnak legalább az alábbi adatokat kell tartalmaznia:

a) a gyógyszer

aa) nyilvántartási számát,

ab) nevét,

ac) gyártási számát,

ad) felhasználhatósági időtartamát,

ag) kiszerezési egységét;

b) a gyógyszerkészlet és forgalmi adatok követhetőségéhez szükséges adatokat;

c) a gyógyszer készítő nagykereskedő megnevezését.


(3) Gyógyszertáron kívül is forgalmazható gyógyszer ajándékként, mintaként, vásárlásra jogosító utalvány ellenében és egyéb természetbeni rabattként sem közvetlenül, sem közvetett formában a betegnek, fogyasztónak nem forgalmazható, nem adható és nem ajánlható fel.

**43. § (1)** A gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenység folytatásához szükséges elektronikus információs rendszereket az OGYI az üzletnek a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény (a továbbiakban: Gyftv.) 68. §-ának (1) bekezdése szerinti engedélyezési eljárása során szakvélemény keretében minősíti.

(2) Az OGYI az (1) bekezdés szerinti szakvélemény adása során figyelembe veszi, hogy az (1) bekezdés szerinti elektronikus információs rendszer a gyógyszertáron kívül is forgalmazható gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során jóváhagyott - az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és beteg tájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendeletben meghatározottak szerinti - beteg tájékoztatóban szereplő információkkal azonos tartalmú tájékoztatást biztosít-e a gyógyszer alkalmazásával, különböző gyógyszerekkel való kölcsönhatásával és más gyógyszerekkel való esetleges együttes alkalmazásával kapcsolatosan.

(3) Az üzletben kinyomtatott formában elhelyezett tájékoztatónak jól olvashatónak és könnyen kezelhetőnek kell lennie, továbbá külső megjelenésében alkalmasnak arra, hogy a fogyasztók a többszöri igénybevételt követően is hozzáférhessenek az abban szereplő információkhoz.

(4) A gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet folytató a gyógyszerhulladék lakosságtól történő begyűjtésében a nyitvatartási ideje alatt a veszélyes hulladékkal kapcsolatos tevékenységek végzésének feltételeiről szóló 98/2001. (VI. 15.) Korm. rendelet 8. §-a szerinti engedély birtokában részt vesz. A humán gyógyszerek és csomagolásuk hulladékainak kezeléséről szóló 20/2005. (VI. 10.) EüM rendelet 4-5. §-ában foglaltakat a gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet folytató tekintetében értelemszerűen alkalmazni kell.

 **43/A. §** Az üzlet működtetője a gyógyszerforgalmazást automatából is végezheti, amennyiben megfelel a Gyftv. és e rendelet gyógyszertáron kívüli gyógyszerforgalmazásra vonatkozó feltételeinek.

### ***Vegyes és átmeneti rendelkezések***

**44. §** A készítmény külső csomagolása ábrát, rajzot, reklám jellegű grafikát - a gyártó azonosító szimbóluma (logo) és az alkalmazásra utaló piktogramm kivételével - nem tartalmazhat, illetőleg nem hasonlíthat olyan mértékben más, már forgalomban lévő gyógyszer csomagolásához, hogy azzal összetéveszhető legyen. A gyógyszer színezésére felhasználható anyagok megnevezését a *3. számú melléklet* tartalmazza. Gyógyszerek esetén nem szükséges különbséget tenni a teljes, illetve felületi színezésre egyaránt használt színezőanyagok és a csak felületi színezésre használt színezőanyagok között.

**45. § (1)** Ez a rendelet a kihirdetését követő 8. napon lép hatályba azzal, hogy rendelkezéseit a hatálybalépését követően indult eljárásokban kell alkalmazni.

(2) Az OGYI a korábban általa forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek 18. § szerinti osztályozását 2006. április 1-jéig elvégzi.

(3) A 19. §-t e rendelet hatálybalépését követően indult eljárásokban kell alkalmazni azzal, hogy a jogosultnak legkésőbb 2010. december 31-ig kell kérnie a 19. § szerinti nyilvántartási szám kiadását. A 6. § szerinti bővítés esetében a kérelmező nyilatkozik arról, hogy a továbbiakban melyik korábbi nyilvántartási számot kívánja használni.

(4) Az OGYI a 33. § szerinti közzétételi kötelezettségének legkésőbb 2006. április 1-jéig tesz eleget.

(5) E rendelet hatálybalépésével egyidejűleg az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és a forgalomba hozataluk engedélyezéséről szóló 12/2001. (IV. 12.) EüM rendelet és az annak módosításáról szóló

- a) 71/2003. (XII. 23.) ESzCsM rendelet,  
b) 62/2004. (VII. 21.) ESzCsM rendelet 1-13. §-a, 14. §-ának (1)-(2) és (4) bekezdése hatályát veszti.

(6) E rendelet hatálybalépésével egyidejűleg az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet 5-6. §-a hatályát veszti azzal, hogy az annak megfelelően, e rendelet hatálybalépését megelőzően kiadott forgalomba hozatali engedélyekben megadott osztályba sorolást a (4) bekezdés szerinti közzétételig, de legkésőbb 2006. április 1-jéig lehet alkalmazni.

- (7) a)  
b)

(8) E rendelet a következő uniós jogi aktusoknak való megfelelést szolgálja:

a) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 6-39. és 101-108. cikkei;

b) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK irányelv módosításáról szóló 2004. március 31-i 2004/27/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 1. cikkének 5-31. és 73-76. pontjai;

c) a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokra vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló 1981. június 24-i 81/464/EGK tanácsi irányelv a 78/25/EGK tanácsi irányelv módosításáról;

d) az élelmiszerekben felhasználandó színezékekről szóló 1994. június 30-i 94/36/EK európai parlamenti és tanácsi irányelve;

e) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK irányelvnek a hagyományos növényi gyógyszerek tekintetében történő módosításáról szóló 2004. március 31-i 2004/24/EK európai parlamenti és tanácsi irányelve;

f) a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről, valamint az 1768/92/EGK rendelet, a 2001/20/EK irányelv, a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló, 2006. december 12-i 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet.

### **1. számú melléklet az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelethez**

#### ***A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem formai és tartalmi követelményei: analitikai, farmako-toxicológiai és klinikai követelmények és eljárások a gyógyszerek vizsgálatára***

### **BEVEZETÉS ÉS ÁLTALÁNOS ALAPELVEK**

(1) Az 5. § (2) bekezdésének megfelelően benyújtott forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet kísérő dokumentumokat és adatokat, a jelen mellékletben megállapított követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

(2) Az adatokat és dokumentumokat öt fejezetben kell bemutatni: az 1. fejezet az adminisztratív adatokat tartalmazza, a 2. fejezet a minőségi, nem klinikai és klinikai összefoglalókat, a 3. fejezet a kémiai, gyógyszerészeti és biológiai információkat, a 4. fejezet a nem klinikai jelentéseket, az 5. fejezet a klinikai vizsgálati jelentéseket. Ez a szerkezet megfelel a Nemzetközi Egységesítési Konferencia (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) régiók (Európai Közösség, Amerikai Egyesült Államok, Japán) Közös Műszaki Dokumentáció (Common Technical Document, CTD) formátumának.

(3) Az Európai Közösségek CTD-alakísága alkalmazandó valamennyi forgalomba hozatali engedély iránti kérelem esetében, függetlenül a kérelmezett eljárás típusától (azaz központi, kölcsönös elismerés vagy nemzeti). Ugyancsak alkalmazandó minden típusú terméknél, beleértve az új kémiai entitásokat (NCE), a radioaktív gyógyászati szereket, a plazma származékokat, vakcinákat, gyógynövény eredetű gyógyszereket stb.

(4) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjának összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venni, az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek minőségére, biztonságára és hatásosságára vonatkozó tudományos útmutatókat, melyeket az Ügynökség bizottsága elfogadott és az Ügynökség adott ki, továbbá a Bizottság által kiadott egyéb közösségi útmutatókat.

(5) A dosszié minőséggel kapcsolatos részeit illetően (kémiai, gyógyszerészeti és biológiai), az Európai Gyógyszerkönyv minden cikkelye, beleértve az általános cikkelyeket és az általános fejezeteket is, alkalmazható.

(6) A gyártási folyamatnak eleget kell tennie a vonatkozó külön jogszabály követelményeinek, mely meghatározza az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek Helyes Gyártási Gyakorlatának (GMP) alapelveit és útmutatóit.

(7) A kérelemnek minden, a szóban forgó gyógyszer értékelésére vonatkozó információt tartalmaznia kell, függetlenül attól, hogy ezek kedvezőek vagy kedvezőtlenek a termékre nézve. Különösen a gyógyszerre vonatkozó nem teljes vagy elhagyott farmako-toxicológiai vagy klinikai vizsgálatok, illetve a kérelem által nem érintett terápiás indikációkra vonatkozó elvégzett vizsgálatokról kell minden információt megadni.

(8) Minden elvégzett klinikai vizsgálatnak meg kell felelnie a vonatkozó külön jogszabály követelményeinek és a Helyes Klinikai Gyakorlatnak (GCP). Az olyan kérelmek, klinikai vizsgálatok elbírálásánál, melyeket az EGT-n kívül végeztek el, de amelyek olyan gyógyszerekre vonatkoznak, melyeket az EGT-ben terveznek alkalmazni, meg kell tervezni, alkalmazni és jelenteni, hogy milyen helyes klinikai gyakorlatot és etikai alapelveket alkalmaztak, az alapelvek alapján meg kell határozni, hogy melyek egyeznek meg a vonatkozó jogszabály előírásaival. Ezeket elfogadott (pl. Helsinki Nyilatkozat) etikai alapelvek szerint kell elvégezni.

(9) A nem klinikai (farmako-toxicológiai) vizsgálatokat a vonatkozó más jogszabályban rögzített Helyes Laboratóriumi Gyakorlatra (GLP) vonatkozó előírásoknak megfelelően kell elvégezni.

(10) A tagállamoknak biztosítaniuk kell, hogy az állatokon elvégzett vizsgálatok a kísérleti és tudományos célokra felhasznált állatok védelmére vonatkozó jogszabályoknak megfeleljenek.

(11) A előny/kockázat arány kiértékelésének ellenőrzésére minden új információt, melyet az eredeti kérelem nem tartalmazott, valamint minden gyógyszer-mellékhatásra vonatkozó információt az OGYI-hoz be kell nyújtani. Miután a készítmény engedélyezésre került, a dosszié adataiban bekövetkező minden erre vonatkozó változást be kell az OGYI-hoz jelenteni.

Ez a melléklet négy különböző részre tagolódik:

- Az 1. rész leírja a kérelem formáját, az alkalmazási előírást, a címkézést, a betegtájékoztatót, és a szokásos kérelmek alaki követelményeit (1-5. fejezet).

- A 2. rész a „különleges kérelmekre” vonatkozó korlátozásokat írja le, ezek a következők: a megalapozott és elfogadott gyógyászati alkalmazás, alapvetően hasonló gyógyszerek, fix kombinációk, hasonló biológiai termékek, kivételes körülmények, és vegyes kérelmek (részben saját vizsgálatok, részben irodalmi adatok).

- A 3. rész a biológiai gyógyszerekre (plazma-alapadatok: Plazma Master File, vakcina-antigén-alapadatok: Vakcina Antigen Master File), radioaktív gyógyszerekre, homeopátiás gyógyszerekre, növényi eredetű gyógyszerekre és a ritka betegségek gyógyszereire vonatkozó kérelemmel kapcsolatos különleges követelményekkel foglalkozik.

- A 4. rész a „Fejlett terápiás gyógyszerekkel” foglalkozik, és a génterápiás gyógyszerekre (humán autológ vagy allogénikus rendszert, vagy xenogénikus rendszert használók) és mind az emberi, mind az állati eredetű sejterápiás gyógyszerekre, valamint a xenogénikus transzplantációs gyógyszerekre vonatkozó sajátos követelményeket írja le.

## 1. RÉSZ

### A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEM EGYSÉGESÍTETT FORMAI ÉS TARTALMI KÖVETELMÉNYEI

#### 1. FEJEZET: ADMINISZTRATÍV ADATOK

##### 1.1. Tartalomjegyzék

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez csatolandó, egy az 1-től az 5-ös fejezetig mindent magában foglaló tartalomjegyzék.

##### 1.2. Engedély iránti kérelem

A kérelem tárgyát képező gyógyszert a következő adatok azonosítják:

A készítmény neve, a hatóanyag(ok) neve(i), gyógyszerformája, beadásának (alkalmazásának) módja, hatásereősége, végső megjelenési formája, beleértve a csomagolást is.

A kérelmezőnek meg kell adnia a saját, a gyártó, illetve a gyártás minden folyamatában résztvevő(k) - ideértve a végtermék és a hatóanyag gyártóját is - helyét és címét, valamint ahol ez szükséges, az importőr nevét és címét is.

A kérelmezőnek meg kell jelölnie a kérelem típusát, továbbá, hogy milyen mintákat nyújtott be, ha vannak ilyenek.

Az adminisztratív adatokhoz mellékelendő a külön jogszabályban meghatározott gyógyszergyártási engedély, azoknak az országoknak a listájával, amelyek ezt elfogadták, az alkalmazási előírások másolata,

ahogy azt a tagállamok elfogadták, valamint azoknak az országoknak a listája, ahová a kérelmet benyújtották.

Az engedély iránti kérelem megkönnyítésére az OGYI kiadja az Európai Közösségek által előírt engedélyezési formanyomtatvány magyar fordítását. Amint azt ez a formanyomtatvány felvázolja, a kérelmezőnek be kell nyújtania többek között a kérelem alapjául szolgáló gyógyszer részletes adatait, a kérelem jogi alapját, a forgalomba hozatali engedély jogosultját (a továbbiakban: jogosult), a gyógyszer gyártóját, információt a „ritka betegségek gyógyszere” státusú gyógyszerről, tudományos szakvéleményt és gyermekgyógyászati fejlesztési programot.

### *1.3. Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és betegájékoztató*

#### *1.3.1. Az alkalmazási előírás*

A kérelmezőnek javaslatot kell tennie az alkalmazási előírás szövegére, azaz a készítmény jellemző tulajdonságainak összefoglalására, e rendelet 2. számú mellékletének értelmében.

#### *1.3.2. Címkeszöveg és a betegájékoztató*

Be kell nyújtani a címkére javasolt feliratokat, mind a közvetlen, mind a külső csomagolás tekintetében, valamint a javasolt betegájékoztató szövegét. Ennek összhangban kell lennie az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és a betegájékoztatóról szóló rendeletben és a Gytv.-ben szabályozott, valamint az alkalmazási előírásáról (2. számú melléklet) megjelölt kötelező elemekkel.

#### *1.3.3. Modellek és minták*

A kérelmezőnek kiegészítésként mintát, illetve színes nyomdai tervet kell mellékelnie a készítmény közvetlen és külső csomagolásáról, az azon lévő jelölésekről és az abban elhelyezett betegájékoztatóról.

#### *1.3.4. A tagországokban már elfogadott alkalmazási előírások*

A kérelem adminisztratív részéhez csatolni kell az alkalmazási előírás(ok) másolatait, ahogyan az(oka)t a tagországokban elfogadták, ha van ilyen, valamint azoknak az országoknak a listáját, ahol a kérelmet benyújtották.

### *1.4. Szakértői jelentések*

Az 5. § (3) bekezdés szerinti szakértői jelentéseknek részletesen tartalmaznia kell a megfigyeléseket mind a forgalomba hozatali engedélyhez szükséges dokumentumokkal, mind más részletekkel kapcsolatosan, különös tekintettel a 3., 4., 5. számú fejezetre (kémiai, gyógyszerészi és biológiai dokumentáció, valamint a nem klinikai és klinikai vizsgálatokat illetően is). A szakértői jelentésnek ki kell emelnie a készítmény minőségére vonatkozó, valamint az állatokon és embereken végzett vizsgálatok kritikus pontjait és az értékelés szempontjából legfontosabb adatokat.

A fent említett követelményeket kell figyelembe venni az átfogó minőségi összefoglalásnál, valamint a nem klinikai (állatkísérletes vizsgálatok adatai) és klinikai vizsgálatok eredményeinek összefoglalásánál, aminek a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 2. fejezetében kell elhelyezkednie. Az 1. fejezetnek tartalmaznia kell a szakértő szakképzettségét, szakmai gyakorlatát és továbbképzéseit igazoló okiratokat, melyeket a szakértőnek alá kell írnia. Szakértői jelentést csak megfelelően képzett és tapasztalt személy készíthet. A szakértő és a kérelmező szakmai kapcsolatáról is nyilatkozni kell.

### *1.5. A különböző típusú kérelmek különleges követelményei*

A különböző típusú kérelmek ilyen követelményeit jelen melléklet 2. része tartalmazza.

### *1.6. A környezetre gyakorolt hatás értékelése*

Amennyiben lehetséges, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemnek tartalmaznia kell egy áttekintést is a készítmény környezetre gyakorolt hatásáról, melyben a gyógyszer használatából, illetve a hulladékba kerüléséből származó veszélyeket kell felmérni és javaslatokat tenni a megfelelő figyelmeztető (feliratozási) intézkedésekről. Azok a gyógyszerek, melyek GMO-t, azaz genetikailag módosított szervezetet tartalmaznak, vagy abból állnak, meg kell felelniük a vonatkozó külön jogszabályok előírásainak.

A környezeti hatásokra vonatkozó információkat az 1. fejezet függelékeként kell csatolni.

Az információnak a következő részekből kell állnia:

- bevezetés;
- az írásos beleegyezés(ek) másolata, amely engedélyezi a genetikailag módosított szervezetek körültekintő környezetbe való kerülését kutatási és fejlesztési célokra;
- információk, amelyeket a vonatkozó jogszabályok előírnak, továbbá a felismerési és azonosítási eljárások, így különösen a GMO genetikailag módosított szervezet egyedi kódját, valamint minden további információ a GMO-ról vagy a készítményről, ami a környezeti hatás értékelésében fontos lehet;
- környezeti hatás értékelési jelentés, amelyet a vonatkozó jogszabályok alapján készítettek;
- összegzés, mely a fenti információk és a jelentés figyelembevételével készült és megfelelő kockázatkezelési stratégiát tartalmaz az adott GMO-ra és a készítményre nézve, tartalmaz továbbá egy forgalomba hozatal utáni felügyeleti tervet, illetve minden olyan speciális körülményt, melynek meg kell jelennie az alkalmazási előírásban, a címkézésben és a betegájékoztatóban;
- a megfelelő intézkedések a nyilvánosság tájékoztatása céljából.

Csatolandó a szakértő (kibocsátó) aláírása (keltezve), a szakképzettségét, szakmai gyakorlatát és továbbképzését igazoló dokumentumok, valamint fel kell tüntetni a szakértő és a kérelmező szakmai kapcsolatát is.

## **2. FEJEZET: ÖSSZEFOGLALÁSOK**

A fejezet célja, hogy összefoglalja a kémiai, gyógyszerészi és biológiai adatokat, a nem klinikai és klinikai adatokat, amelyeket a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem 3., 4. és 5. fejezetei tartalmaznak.

A kritikus pontokat ki kell emelni és elemezni kell. Az adatokat táblázatos formában kell tartalmaznia. Ezeknek a jelentéseknek kereszthivatkozásokat kell tartalmaznia a táblázatokra, vagy a fő dokumentáció 3. (kémiai, gyógyszerészi és biológiai dokumentáció), 4. (nem klinikai dokumentáció) és 5. (klinikai dokumentáció) fejezetére.

Az áttekintéseknek és összefoglalóknak az alább bemutatott alapelveket és követelményeket kell kielégíteniük:

### *2.1. Átfogó tartalomjegyzék*

A 2. fejezetnek tartalmaznia kell egy tartalomjegyzéket, amely a 2. fejezettől az 5. fejezetig átfogja a tudományos dokumentációt.

### *2.2. Bevezetés*

Tartalmaznia kell az engedélyezésre benyújtott gyógyszer hatástani besorolását, a hatásmódját és a gyógyszer javasolt klinikai felhasználását.

### *2.3. Átfogó minőségi összefoglalás*

Az átfogó minőségi összefoglalásnak kell tartalmaznia a kémiai, gyógyszerészi és biológiai adatok áttekintését.

A minőségre vonatkozó kritikus kulcsparamétereket és kérdéseket, valamint az előírásoktól való eltérések indoklását ki kell hangsúlyozni. Ennek a dokumentumnak tartalmilag és formailag követnie kell a kapcsolódó részletes adatokat, melyek a 3. fejezetben szerepelnek.

### *2.4. Nem klinikai vizsgálatok (toxikológia és hatástani)*

Egységes és kritikai elemzés szükséges a gyógyszer nem klinikai (in vitro és állatkísérletes) vizsgálatainak eredményeiről. A vizsgálati stratégia és az általánosan elfogadott útmutatóktól való eltérés magyarázatát és indoklását is tartalmaznia kell.

A biológiai gyógyszerek kivételével - minden szennyeződésre és bomlástermékekre vonatkozó, ezek potenciális farmakológiai és toxikológiai hatásait is bemutató - elemzést kell csatolni. Ki kell mutatni, ha van bármilyen különbség a kiralításban, a kémiai formában, vagy a szennyeződési profilban a nem klinikai vizsgálatok során használt anyag és a forgalomba kerülő hatóanyag között.

Biológiai gyógyszerek esetén az összehasonlíthatóság kiértékelése szükséges a nem klinikai vizsgálatokban, a klinikai vizsgálatokban szereplő anyagok és a forgalomba kerülő hatóanyag között.

Minden új segédanyag alkalmazása esetén egy specifikus biztonsági értékelés szükséges.

Meg kell határozni a gyógyszernek azokat a sajátosságait, melyek a nem klinikai vizsgálatok alapján megállapíthatók, és elemezni kell ezek vonatkozásait a gyógyszer biztonságosságával kapcsolatban a későbbi humán klinikai használat tükrében.

### *2.5. Klinikai vizsgálatok*

A klinikai áttekintés feladata, hogy kritikus szemmel elemezze a klinikai összefoglalóban és az 5. fejezetben feltüntetett adatokat. Be kell nyújtani a gyógyszer klinikai fejlesztésének elveit, beleértve a kritikus vizsgálat tervezését, a vizsgálatokkal kapcsolatos döntéseket és a vizsgálatok kivitelezését.

Tartalmaznia kell egy rövid áttekintést a klinikai vizsgálatok eredményeiről, magában foglalva fontos korlátozásokat úgy, mint az előny/kockázat arány kiértékelését a klinikai vizsgálatok alapján. Szükséges annak magyarázata, hogy a hatékonysági és biztonsági adatok hogyan támasztják alá a használandó dózisokat és indikációs területeket, továbbá szükséges egy kiértékelés arról is, hogy a készítmény jellemző tulajdonságainak összefoglalása és más megközelítések hogyan optimalizálják az előnyöket és kezelik a kockázatokat.

Ki kell emelni a hatékonysági és biztonsági kérdések ütközését, melyek a fejlesztés során felmerültek, továbbá az eldöntetlen kérdéseket meg kell magyarázni.

### *2.6. Nem klinikai összefoglalás*

A farmakológiai, farmakokinetikai, és toxikológiai állatkísérletes, vagy in vitro vizsgálatok eredményeit tényszerűen, írásos és táblázatos formában kell bemutatni a következő sorrendben:

- Bevezetés
- Farmakológiai írásos Összefoglaló

- Farmakológiai Táblázatos Összefoglaló
- Farmakokinetikai Írásos Összefoglaló
- Farmakokinetikai Táblázatos Összefoglaló
- Toxikológiai Írásos Összefoglaló
- Toxikológiai Táblázatos Összefoglaló

### 2.7. Klinikai összefoglalás

Szükséges az 5. fejezetben szereplő, a gyógyszerre vonatkozó klinikai információk részletes és tényszerű összefoglalása. Ennek tartalmaznia kell minden biofarmáciai, klinikai farmakológiai és klinikai hatékonysági és biztonsági vizsgálat eredményét. Az egyes vizsgálatok összefoglalása is szükséges.

A klinikai információk összefoglalása a következő sorrendben történjen:

- A biofarmáciai és a kapcsolódó analitikai eljárások összefoglalása
- A klinikai farmakológiai vizsgálatok összefoglalása
- A klinikai hatékonyság összefoglalása
- A klinikai biztonság összefoglalása
- Az egyes vizsgálatok összefoglalása

## **3. FEJEZET: KÉMIAI, GYÓGYSZERÉSZETI ÉS BIOLÓGIAI INFORMÁCIÓ A KÉMIAI, ILLETVE BIOLÓGIAI HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREKRŐL**

### 3.1. Forma és megjelenés

A 3. fejezet általános formája a következő:

Tartalomjegyzék

Részletes adatok

- Hatóanyag

Általános információ

- Nomenklatúra
- Szerkezet
- Általános tulajdonságok

- Gyártás

- Gyártó(k)
- A gyártási folyamat és ellenőrzésének leírása
- A kiindulási anyagok ellenőrzése
- A kritikus lépések és köztes termékek ellenőrzése
- A gyártási folyamatok validálása és értékelése
- A gyártási folyamat fejlesztése

- Jellemzés

- A szerkezet és más jellemzők magyarázata
- Szennyezések

- A hatóanyag ellenőrzése

- Követelmény együttes
- Analitikai eljárások
- Az analitikai eljárások validálása
- A gyártási tételek analízise
- A követelmény együttes indoklása

- A referenciastandardok vagy -anyagok

- A tárolóedény és záró rendszere

- Stabilitás

- A stabilitási vizsgálatok összefoglalása és következtetések
- Az elfogadás utáni stabilitási vizsgálatok terve és a stabilitásra vonatkozó kötelezettségvállalás
- Stabilitási adatok

- A késztermék

A gyógyszer leírása és összetevői

Gyógyszerészeti fejlesztés

- A gyógyszer összetétele

- Hatóanyag
- Segédanyagok

- A gyógyszer

- A gyógyszer összetételének és formájának kifejlesztése

- Rámérések
- Fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságok
- A gyártási folyamat fejlesztése
- A tárolóedény zárasi rendszere
- Mikrobiológiai jellemzők
- Kompatibilitás

#### Gyártás

- Gyártó(k)
- A gyártási tétel előírása
- A gyártási folyamat és ellenőrzésének leírása
- A kritikus lépések és köztes termékek ellenőrzése
- A gyártási folyamatok validálása, illetve kiértékelése

#### A segédanyagok ellenőrzése

- Követelmény együttes
- Analitikai eljárások
- Az analitikai eljárások validálása
- A követelmény együttes indokolása
- Emberi vagy állati eredetű segédanyagok
- Új segédanyagok

#### A késztermék ellenőrzése

- Meghatározás(ok)
- Analitikai eljárások
- Analitikai eljárások validálása
- A gyártási tételek analízise
- A szennyeződések meghatározása
- A meghatározási eljárás igazolása

#### Referenciastandardok vagy -anyagok

#### A tároló edény és záró rendszere

#### Stabilitás

- A stabilitási vizsgálatok összefoglalása és következtetések
- A forgalomba hozatal utáni stabilitási vizsgálatok terve és a stabilitásra vonatkozó kötelezettségvállalás
- Stabilitási adatok
- Függelékek
  - Berendezések és helyiségek (csak biológiai gyógyszereknél)
  - Véletlenül bekerülő anyagok biztonsági értékelése
  - Segédanyagok
- További információk
  - A gyógyszer gyártási eljárásának validálási vázlata
  - Orvostechnikai eszközök
  - Megfelelőségi tanúsítvány(ok)
  - Emberi vagy állati eredetű anyagokat tartalmazó, vagy emberi vagy állati eredetű anyagokból készülő gyógyszerek (TSE eljárás)

#### Irodalmi hivatkozások

#### 3.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

(1) A hatóanyagról és a késztermékről benyújtott kémiai, gyógyszerészeti és biológiai adatoknak minden lényeges információt tartalmaznia kell: a fejlesztésről, a gyártási folyamatról, a meghatározásról és a jellemzőkről, a minőségellenőrzési műveletekről és követelményekről, a stabilitásról, valamint leírást kell tartalmazniuk a készítmény külső megjelenéséről és összetételéről.

(2) Az információknak két fő részből kell állnia, egyik a hatóanyaggal foglalkozzon, a másik pedig a készítménnyel (késztermékkal).

(3) Ennek a fejezetnek részletes információt kell továbbá tartalmaznia a hatóanyag gyártása során felhasznált kiindulási és nyersanyagokról, és a késztermék formulálása során felhasznált segédanyagokról.

(4) Minden a hatóanyagra és a késztermékre vonatkozó vizsgálati és gyártási eljárást olyan részletességgel kell leírni, hogy az illetékes hatóság kérésére az ellenőrző vizsgálatok elvégezhetőek legyenek. Minden vizsgálati eljárás meg kell, hogy feleljen a tudomány adott szintjének. Bizonyítani kell a módszerek kívánt célra való alkalmasságát is, az erre vonatkozó vizsgálatokat is be kell nyújtani. Abban az esetben, ha az adott eljárás szerepel az Európai Gyógyszerkönyvben, ezt a leírást helyettesíti a megfelelő részletes hivatkozás az általános fejezet(ek)re és cikkely(ek)re.

(5) Minden anyagra, műveletre és gyógyszerformára alkalmazhatónak kell lennie az Európai Gyógyszerkönyv cikkelyeinek. Más anyagokra vonatkozóan, minden tagállam követelheti nemzeti gyógyszerkönyve előírásainak betartását.

Ha egy anyag olyan eljárással készült, mely szerepel ugyan az Európai Gyógyszerkönyvben vagy egy tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében, de az eljárás során keletkezhetnek olyan szennyeződések, melyekre a fenti gyógyszerkönyvek nem ellenőriztetnek, abban az esetben meg kell határozni ezen szennyeződések maximális toleranciaküszöbét és le kell írni a megfelelő vizsgálati eljárást. Abban az esetben, ha az Európai Gyógyszerkönyv, vagy a tagállamok nemzeti gyógyszerkönyvei cikkelyeiben szereplő meghatározások nem elégségesek az anyag minőségének biztosításához, akkor az OGYI pontosabb meghatározásokat kérhet a jogosulttól. Ebben az esetben az OGYI értesíti a kérdéses gyógyszerkönyv szerkesztőit. A jogosultnak ekkor közölnie kell a kérdéssel kapcsolatos álláspontját és az alkalmazott kiegészítő meghatározásokat az adott gyógyszerkönyv szerkesztőinek. Abban az esetben, ha ez a hiányosság egy, az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő analitikai eljárással kapcsolatban merül fel, ezt a leírást ki kell cserélni minden vonatkozó szakaszban a cikkelyekre és általános fejezet(ek)re vonatkozó megfelelő részletes hivatkozással.

(6) Abban az esetben, ha a kiindulási anyag, a nyersanyag, a hatóanyag vagy a segédanyag sem az Európai Gyógyszerkönyvben, sem a tagországok gyógyszerkönyveiben nem szerepel, egy harmadik ország gyógyszerkönyvének cikkelyével történő egyezés elfogadható. Ilyen esetekben a kérelmezőnek elő kell terjesztenie a cikkely másolatát, csatolva a cikkelyben szereplő analitikai eljárások validálását, és fordítást, ahol ez szükséges.

(7) Ha a hatóanyag, a nyersanyag, a kiindulási anyag, vagy a segédanyagok szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyvben, akkor a kérelmező kérheti a megfelelőségi tanúsítványt a Gyógyszerminőségi Európai Igazgatóságtól (EDQM). Amennyiben ezt megkapja, azt a fejezet megfelelő részében kell feltüntetni. Ezek az Európai Gyógyszerkönyv cikkelyeire vonatkozó megfelelőségi tanúsítványok pótolják a fejezet megfelelő részeiben leírt vonatkozó adatokat. A gyártónak írásban kell nyilatkoznia a kérelmező számára arról, hogy a gyártási folyamaton nem változtattak azóta, hogy a megfelelőségi tanúsítványt megszerezték a Gyógyszerminőségi Európai Igazgatóságtól.

(8) A hatóanyag pontos meghatározásához a hatóanyag gyártójának vagy a kérelmezőnek el kell készítenie:

- (i) a gyártási folyamat részletes leírását,
- (ii) a gyártás közbeni minőségellenőrzés leírását,
- (iii) a gyártási folyamat validálását,

és a hatóanyag gyártójának külön dokumentumban kell benyújtania az illetékes hatóságokhoz, mint hatóanyagra vonatkozó alapadatokat (Active Substance Master File). Ebben az esetben a hatóanyag gyártójának a kérelmező rendelkezésére kell bocsátania minden adatot, mely ahhoz szükséges, hogy a kérelmező felelősséget vállalhasson a gyógyszerért. A gyártónak írásban kell nyilatkoznia a kérelmező felé arról, hogy biztosítja a tételről tételre való állandóságot, és nem változtat a gyártási eljáráson és a meghatározásokon a kérelmező értesítése nélkül. Változtatás esetén a változtatást alátámasztó adatokat és dokumentumokat el kell juttatni az illetékes hatóságokhoz, valamint a kérelmezőhöz, ha azok a Master File nyilvános részét képezik.

(9) Kérődzőkből származó anyagok esetében az állati szivacsos encephalopathiák terjedésének megelőzésére tett specifikus intézkedéseket a gyártás minden fokán el kell végezni, továbbá a kérelmezőnek igazolnia kell, hogy az anyagok mindenben megfelelnek a Bizottság által kiadott Európai Unió Hivatalos Közlönyében megjelent „Útmutató az állati szivacsos encephalopathiák gyógyszereken keresztüli terjedésének minimalizálására” kiadványban foglaltaknak, illetve ezen Útmutató mindenkori frissítéseiben foglaltaknak. A fenti Útmutatónak való megfelelés bizonyítására vagy a Gyógyszerminőségi Európai Igazgatóság által elfogadott, az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő cikkelyével való egyezést biztosító megfelelőségi tanúsítvány nyújtandó be, vagy ezt tudományos adatokkal kell igazolni.

(10) Véletlenül bekerülő anyagok esetén be kell nyújtani a véletlenül bekerülő anyagokkal való fertőzés lehetséges kockázatának felmérését a virális és nem virális esetekre is, a vonatkozó útmutatókban, valamint az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó általános cikkelyeiben és általános fejezeteiben leírtak szerint.

(11) Bármilyen speciális készülék vagy felszerelés esetén, amelyet a gyártási folyamat bármely pontján és a gyógyszer vizsgálata során használtak, a készülék megfelelően részletes leírása benyújtandó.

(12) Ahol alkalmazható, ha szükséges, be kell nyújtani az orvostechnikai eszközökre kötelező CE jelzést is.

### 3.2.1. Hatóanyag(ok)

#### 3.2.1.1. A kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó információk

a) A hatóanyag nevezékánára vonatkozó információt biztosítani kell, ennek tartalmaznia kell a javasolt nemzetközi szabad nevet, amennyiben van, az Európai Gyógyszerkönyvi hivatalos nevet és a kémiai nev(ek)et. Be kell nyújtani a szerkezeti képletet, mely tartalmazza a relatív és abszolút sztereokémiai adatokat, a molekulaképletet és a relatív molekulatömeget. Biotechnológiai termékek esetén, amennyiben

van, akkor a sematikus aminosav-sorrendet és a relatív molekulatömeget kell megadni. Listát kell továbbá benyújtani, melyen a hatóanyag fizikai-kémiai és más tulajdonságai vannak feltüntetve, biológiai gyógyszerek esetén a biológiai aktivitás is.

b) E melléklet alkalmazásában kiindulási anyagokon minden olyan anyagot értünk, melyből a hatóanyag készült, vagy amiből kivonták. Biológiai gyógyszerek esetében kiindulási anyagokon minden biológiai eredetű anyagot értünk, így különösen növényi vagy állati eredetű mikroorganizmusokat, szerveket, szöveteket, emberi vagy állati eredetű sejteket vagy folyadékokat (beleértve vér vagy plazma), biotechnológiai sejtstruktúrákat (rekombináns vagy nem rekombináns sejtstruktúrák, a primer sejteket is beleértve). Biológiai gyógyszernek nevezünk minden olyan terméket, melynek hatóanyaga biológiai anyag. Biológiai anyag az az anyag, mely biológiai forrásból készült vagy abból vonták ki, és minőségének meghatározásához a fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjára van szükség, csakúgy mint a gyártásához és a gyártás ellenőrzéséhez. Biológiai gyógyszerek az immunológiai gyógyszerek, az emberi vérből és emberi plazmából származó gyógyszerek, a 2309/93/EGK rendelet melléklete „A”-részében meghatározott gyógyszerek; és a jelen melléklet 4. részében meghatározott fejlett terápiás gyógyszerek. Minden egyéb anyagot, melyet a hatóanyag gyártása vagy kivonása során használtak fel, de a hatóanyag nem közvetlenül belőle származik, úgy mint: reagensek, tenyésztő közegek, foetalis borjú szérum, adalékanyagok, kromatográfiához használatos pufferek stb., nyersanyagoknak nevezünk.

#### 3.2.1.2. A hatóanyag(ok) gyártási eljárásának leírása

a) A hatóanyag gyártási folyamatának leírása kifejezi a kérelmező kötelezettségét a hatóanyag gyártására. A gyártási folyamat és a gyártás ellenőrzésének megfelelő leírása az Ügynökség által kiadott útmutatók szerint kell, hogy történjen.

b) Minden, a hatóanyag gyártása során felhasznált anyagot fel kell tüntetni, pontosan megjelölve, hogy melyik anyag a gyártási folyamat mely pontján kerül felhasználásra. A felhasznált anyagok minőségére és ellenőrzésére vonatkozó adatokat is csatolni kell. Csatolni kell továbbá azon adatokat is, melyek igazolják, hogy a felhasznált anyagok megfelelnek a felhasználásukra előírt standardoknak. A nyersanyagokat fel kell sorolni és a minőségre és ellenőrzésre vonatkozó adatokat is dokumentálni kell.

Be kell nyújtani a gyártók nevét, címét és felelősségvállalását - a szerződéseket is beleértve - továbbá az összes javasolt gyártási és ellenőrzési hely adatait is.

c) Biológiai gyógyszerek esetén a következő kiegészítő követelményeket kell alkalmazni:

- Le kell írni és dokumentálni kell a kiindulási anyagok eredetét és történetét.
- Az állati szivacsos encephalopathiák terjedésének megelőzésére szolgáló mérésekre vonatkozóan a kérelmezőnek bizonyítani kell, hogy a hatóanyag mindenben megfelel az „Útmutató az állati szivacsos encephalopathiák gyógyszereken keresztüli terjedésének minimalizálására” kiadványban, illetve ezen Útmutató mindenkor frissítéseiben foglaltaknak.
- Sejtbankok használata esetén bizonyítani kell, hogy a sejtek tulajdonságai változatlanok maradnak annyi átoltás után is, amire a gyártás folyamán és azután kerül sor.
- Oltócsíra-anyagokat, sejtbankokat, gyűjtött és egyesített szérum- vagy plazmakészleteket, továbbá minden más biológiai eredetű anyagot, és amikor csak lehetséges azokat az anyagokat melyekből ezek származnak, a velük véletlenül átvihető anyagokat célzó ellenőrző vizsgálatoknak kell alávetni.
- Ha a potenciálisan patogén, véletlenszerűen bekerülő és átvihető anyagok jelenléte elkerülhetetlen, az anyagot csak akkor szabad használni, ha a további feldolgozási lépések biztosítják ezek kiküszöbölését, illetve inaktiválását, és ezt bizonyítani (validálni) is kell.
- Amikor csak lehetséges, a vakcinatermelést oltócsíra-alapanyagrendszerre és elfogadott sejtbankokra kell alapozni. Baktériumokból, vagy vírusokból származó vakcinák esetében a fertőző ágens jellemzőit az oltócsírán demonstrálni kell. Élő ágenst tartalmazó vakcinák esetében ezenkívül az oltócsírán be kell mutatni a gyengítő jellemzők stabilitását. Ha ez a bizonyíték nem elégséges, a gyengítő jellemzőket a gyártási eljárásban is részletezni kell.
- Emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszereknél az eredetet, valamint a kiindulási anyag gyűjtési, szállítási, tárolási kritériumait és eljárásokat kell leírni és dokumentálni, ezen melléklet 3. részében lefektetett rendelkezések szerint.

Le kell írni a gyártási helyet és felszerelést is.

d) A tesztek és elfogadhatósági kritériumokat minden kritikus lépésnél ellenőrizni kell, valamint a minőségre, a köztitermékek ellenőrzésére, a gyártási folyamat validálására, illetve a kiértékelési tanulmányokra vonatkozó adatokat a megfelelő formában be kell nyújtani.

e) Ha a potenciálisan patogén, véletlenszerűen bekerülő és átvihető anyagok jelenléte elkerülhetetlen, az anyagot csak akkor szabad használni, ha a további feldolgozási lépések biztosítják ezek kiküszöbölését, illetve inaktiválását, és ezt bizonyítani (validálni) is kell azon részlegben, mely a virális biztonsági kiértékeléssel foglalkozik.

f) A fejlesztés során, a gyártás menetében, vagy a hatóanyag gyártási helyében bekövetkezett változásokat le kell írni és magyarázni.

### 3.2.1.3. A hatóanyag leírása

Be kell nyújtani azokat az adatokat, melyek kihangsúlyozzák a hatóanyag szerkezetét és jellemző vonásait.

Csatolni kell továbbá a hatóanyag szerkezetének fizikai-kémiai, immunokémiai, illetve biológiai eljárásokkal történő megerősítését, valamint a szennyeződésekre vonatkozó információkat is.

### 3.2.1.4. A hatóanyag ellenőrzése

A hatóanyag rutin-ellenőrzései során használt meghatározásokra vonatkozó részletes információkat, ezen meghatározások igazolását, az analitikai eljárásokat és azok validálását is be kell nyújtani.

Fel kell tüntetni a fejlesztés során legyártott egyedi tételeken elvégzett vizsgálatok eredményeit is.

### 3.2.1.5. A referenciastandardok vagy -anyagok

A referenciakészítményeket és -standardokat azonosítani kell és részletesen le kell írni. Ahol lehet, az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagát kell használni.

### 3.2.1.6. A hatóanyag tárolóedénye és zárórendszere

Benyújtandó a tárolóedény és a zárórendszer leírása, valamint ezek megfelelőségének vizsgálata.

### 3.2.1.7. A hatóanyag stabilitásának vizsgálata

a) Összefoglalást kell benyújtani az elvégzett vizsgálatokról, az alkalmazott vizsgálati tervről és a vizsgálatok eredményeiről.

b) A megfelelő formában csatolni kell a stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, beleértve az analitikai eljárásokra vonatkozó információkat és ezen eljárások validálását is.

c) Biztosítani kell a forgalomba hozatal engedélyezése utáni időszakra vonatkozó stabilitási tervet és az ilyen stabilitási vizsgálatok végzésére vonatkozó kötelezettségvállalást is.

## 3.2.2. A késztermék

### 3.2.2.1. A késztermék és összetételének leírása

A késztermék és összetevőinek leírását mellékelni kell. Az információnak tartalmaznia kell a gyógyszerforma leírását, a késztermék alkotóinak összetételét, ezek mennyiségét egységalapon, a következő anyagok összetevőinek funkcióit:

- hatóanyagok;

- a segédanyagok összetevői, bármilyen mennyiségben és minőségben is kerültek felhasználásra, ideértve a színezőanyagok, a tartósítószeranyagok, adjuvánsok, stabilizálóanyagok, sűrítőanyagok, emulgensek, ízesítőanyagok, aromaanyagok stb.;

- a betegek által bevitelre, vagy szervezetükbe más módon bevitelre kerülő összetevők, ilyenek például a készítmény külsőjébe bevonó vagy magukba foglaló anyagok, mint kapszulák, zselatinkapszulák, végbélkapszulák, bevont tabletták, filmtabletták stb.;

- ezen adatokat ki kell egészíteni a készítmény tárolóedényére, és ha szükséges, ennek záróelemére vonatkozó fontosabb információkkal, ideértve azokat a készítmény beadását segítő - eszközöket is, melyek a készítménnyel együtt kerülnek kiszerezésre.

A gyógyszerek összetevőinek leírására használt „szokásos terminológiát” kell használni, de nem szabad figyelmen kívül hagyni a következőket sem:

- azon anyagok tekintetében, melyek szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében, az érintett cikkely főcíme a vonatkozó gyógyszerkönyvi hivatkozással;

- egyéb anyagok tekintetében a WHO által javasolt nemzetközi szabad név, melyet más nem védett nevek kísérhetnek, vagy ha ilyen nincs, a pontos tudományos leírás. Olyan anyagok tekintetében, melyeknek nincs sem védett nevük, sem pontos tudományos leírásuk, nyilatkozni kell arról, hogyan és miből készültek, kiegészítve minden egyéb szükséges információval;

- színezékek tekintetében az „E” kódot kell feltüntetni és figyelembe kell venni e rendelet 3. számú mellékletében foglaltakat;

- a gyógyszerek hatóanyagai mennyiségi adataihoz meg kell adni - a szóban forgó gyógyszerforma szerint - minden hatóanyag tömegét vagy biológiai aktivitását egységekben (egy dózisra vagy egy tömegegységre jutó egységyszámban). Meg kell adni a hatóanyagok (akár vegyületeik vagy a származékaik formájában jelenlévő hatóanyagok) „tisztá” (a vegyület vagy származék nem hatóanyag részét figyelembe nem vevő) össztömegét, valamint - ha ez szükséges vagy fontos - az egyes aktív vegyületek, vagy a teljes molekulákban kifejezett anyagok tömegét.

Ha a gyógyszer olyan hatóanyagot tartalmaz, amely bármely tagállamban először szerepel forgalomba hozatali engedély iránti kérelem alanyaként, a só vagy hidrát formájában előforduló hatóanyag mennyiségét rendszeresen a biológiailag aktív hatóanyagcsoport(ok) mennyiségével kell kifejezni. Ezt követően minden ugyanilyen hatóanyagot tartalmazó engedélyezett gyógyszer mennyiségi adatait ugyanilyen módon kell kifejezni az összes tagállamban.

Az egységben kifejezett biológiai aktivitást kémiaiilag nem definiálható anyagokra kell alkalmazni. Ha a biológiai aktivitás Nemzetközi Egységét a WHO megállapította, ezt kell használni. Ha Nemzetközi Egység

még nem került megállapításra, a biológiai aktivitás egységét úgy kell megadni, hogy az anyag hatása egyértelműen azonosítható legyen, és lehetőleg az Európai Gyógyszerkönyv egységeit kell használni.

#### 3.2.2.2. Gyógyszerészeti fejlesztés

Ennek a fejezetnek azon fejlesztési eljárások leírását kell tartalmaznia, melyeket abból a célból végeztek el, hogy megállapítsák, hogy az adagolási forma, a készítmény formulálása, a gyártási folyamat, a tárolóedény zárórendszere, a mikrobiológiai jellemzők és a használati utasítások megfelelnek-e a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjában foglaltaknak.

Az ebben a fejezetben leírt tanulmányok különböznek az előírások szerinti rutinellenőrző tesztekétől. A formulálás kritikus paramétereit és a gyártási eljárás azon sajátosságait kell meghatározni és leírni, melyek befolyásolhatják a gyártási tételek állandóságát és a gyógyszer minőségét. A kiegészítő alátámasztó adatokat, ahol szükséges, vonatkoztatni kell a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéja 4. és 5. fejezeteinek megfelelő részeire.

a) A hatóanyag kompatibilitását a segédanyagokkal, valamint a hatóanyagnak azon fontos fizikai-kémiai tulajdonságait, melyek a késztermék minőségét befolyásolják, vagy a különböző hatóanyagok egymással szembeni kompatibilitását kombinált készítmények esetén dokumentálni kell.

b) A segédanyagok kiválasztását, különös tekintettel a funkciójukra és koncentrációjukra dokumentálni kell.

c) A késztermék fejlesztésének leírását mellékelni kell, figyelembe véve a tervezett beviteli módot és használatot.

d) A készítményben minden rámérést indokolni kell.

e) Ami a fizikai-kémiai és biológiai tulajdonságokat illeti, minden, a késztermék minőségére nézve fontos paramétert meg kell nevezni és dokumentálni kell.

f) A gyártási folyamat kiválasztását és optimalizálását, valamint a klinikai tesztekre használt tételek és a tervezett késztermék gyártása közti különbségeket is be kell nyújtani.

g) A tárolóedény és a zárórendszer tárolásra, szállításra és használatra való alkalmasságát is dokumentálni kell. Mérlegelni kell a tárolóedény és a gyógyszer közötti esetleges interakciókat is.

h) Az adagolási forma mikrobiológiai tulajdonságainak megfelelően dokumentálni kell lennie és meg kell felelnie az Európai Gyógyszerkönyv steril és nem steril készítményekre vonatkozó előírásainak.

i) Azért, hogy a feliratozáshoz a megfelelő és alátámasztó információk rendelkezésre álljanak, a helyreállító oldószer(ek) vagy az adagoló szerkezetek kompatibilitását dokumentálni kell.

#### 3.2.2.3. A késztermék gyártási folyamata

a) A forgalomba hozatal engedélyezés iránti kérelemhez csatolni kell a gyártási módszerek leírását oly módon, hogy összefoglalót adjon az elvégzett műveletek jellegéről. A módszerek leírásának legalább a következőket kell tartalmaznia:

- a gyártás különböző lépéseinek, a gyártásközi ellenőrző eljárások, valamint az elfogadhatósági kritériumok bemutatását oly módon, hogy megítélhető legyen, hogy a gyógyszerforma előállítása során alkalmazott eljárások vezethettek volna-e az összetevőket károsan befolyásoló változásokhoz;

- folyamatos gyártás esetén teljes részletességgel a végtermék homogenitását biztosító és megelőző jellegű rendszabályokat;

- a gyártási eljárás igazolására (validálására) szolgáló kísérletes tanulmányokat (hol használnak nem szokványos gyártási eljárást, vagy hol kritikus ez a végtermék szempontjából);

- steril készítmények esetében a sterilizálás módszerét, illetve az aszeptikus eljárást részletesen kell ismertetni:

- részletes gyártási képlet.

Be kell nyújtani a gyártók nevét, címét és felelősségvállalását - a szerződéseseket is beleértve -, továbbá az összes javasolt gyártási és ellenőrzési hely adatait is.

b) Csatolni kell azon gyártásközi ellenőrző vizsgálatokra vonatkozó adatokat is, melyeket a gyártási folyamat állandóságának fenntartása céljából végeznek el. Ezek a vizsgálatok a gyógyszernek a formulával való egyezésének ellenőrzése szempontjából fontosak abban az esetben, ha kivételesen a kérelmező a késztermék ellenőrzésére egy olyan analitikai eljárást javasol, mely nem tartalmazza az összes hatóanyag meghatározását (vagy minden olyan segédanyagra, melyre a hatóanyaggal megegyező követelmények vonatkoznak).

Ugyanez vonatkozik arra az esetre, ha a késztermék minőség-ellenőrzése függ a gyártásközi ellenőrző vizsgálatoktól, különösen, ha a gyógyszert nagyban befolyásolja a gyártás módja.

c) Mellékelni kell a gyártás során előforduló kritikus lépéseket, illetve a gyártás során használt kritikus meghatározási módszerek validálási vizsgálatainak leírását, dokumentációját és eredményeit.

#### 3.2.2.4. A segédanyagok ellenőrzése

a) Minden, a segédanyag(ok) gyártása során felhasznált anyagot egy listában kell feltüntetni, pontosan megjelölve, hogy melyik anyag a gyártási folyamat mely pontján kerül felhasználásra. A felhasznált anyagok

minőségére és ellenőrzésére vonatkozó adatokat is csatolni kell. Csatolni kell továbbá azon adatokat is, melyek igazolják, hogy a felhasznált anyagok megfelelnek a felhasználásukra előírt standardoknak.

A színezőanyagoknak minden esetben meg kell felelniük a 3. számú mellékletben foglaltaknak. Minden segédanyag esetében a meghatározást és annak igazolását is részletezni kell. Az analitikai eljárásokat részletesen le kell írni és megfelelően validálni kell.

b) Külön figyelmet kell fordítani az emberi vagy állati eredetű segédanyagokra.

Az állati szivacsos encephalopathiák terjedésének megelőzésére szolgáló mérésekre vonatkozóan a kérelmezőnek bizonyítani kell, hogy a segédanyag mindenben megfelel az „Útmutató az állati szivacsos encephalopathiák gyógyszereken keresztüli terjedésének minimalizálására” kiadványban, illetve ezen Útmutató mindenkor frissítéseiben foglaltaknak. Ennek az Útmutatónak való megfelelést bizonyítani lehet egyrészt az Európai Gyógyszerkönyv Fertőző Szivacsos Encephalopathiákról szóló cikkelyének való megfelelés igazolásával, vagy olyan tudományos adatok bemutatásával, melyek igazolják a kritériumoknak való megfelelést.

c) Új segédanyagok esetén a dokumentáció a következőket tartalmazza:

Azon segédanyagok esetében, melyek először kerülnek felhasználásra egy gyógyszerben, vagy egy új beviteli móddal kerülnek a szervezetbe, a gyártást, a meghatározást, az ellenőrző vizsgálatokat, a biztonsági adatokat alátámasztó keresztreferenciákat, mind a nem klinikai, mind a klinikai adatokat olyan formában kell benyújtani, mint ahogy az a korábbiakban a hatóanyag leírásánál szerepelt.

Be kell nyújtani egy, a részletes kémiai, biológiai és gyógyszerészeti információkat tartalmazó dokumentumot. Ezeket az információkat olyan formában kell benyújtani, ahogy az a 3. fejezetben a hatóanyag leírásánál is szerepel.

Az új segédanyag(ok)ra vonatkozó információkat különálló dokumentumként, az előző bekezdésekben leírtak alapján kell csatolni. Ha a kérelmező nem azonos az új segédanyag gyártójával, a fent említett különálló dokumentumot elérhetővé kell tenni a kérelmező számára, hogy azt az illetékes hatóságoknak bemutassa.

Az új segédanyagra vonatkozó további toxikológiai vizsgálati adatokat a dosszié 4. fejezetében kell feltüntetni.

A klinikai vizsgálatokat az 5. fejezetnek kell tartalmaznia.

#### 3.2.2.5. A késztermék ellenőrzése

A készítmény ellenőrzése céljából egy gyártási tételnek minősül a gyógyszerforma minden olyan mennyiségegysége, amely ugyanazon kiindulási anyagmennyiségből készült, ugyanabban a gyártási, illetve sterilizálási folyamatban, vagy - folyamatos gyártás esetén - a gyógyszerformának egy adott időtartamon belül gyártott mennyiségi egysége.

Ha nincs megfelelő indok ettől eltérő határérték alkalmazására, a késztermék hatóanyag-tartalmának maximálisan elfogadható eltérése nem haladhatja meg a +5%-ot a gyártás időpontjában.

Mellékelni kell a részletes ellenőrző vizsgálatokat (felszabadítás és megengedett tárolási idő), a választás indoklását, az analitikai eljárások és validálásuk részletes leírását.

#### 3.2.2.6. Referenciastandardok vagy -anyagok

Be kell nyújtani a késztermékvizsgálatokhoz használt referenciastandardok vagy -anyagok azonosítását és részletes leírását, amennyiben ez a hatóanyagra vonatkozó fejezetben nem történt volna meg.

#### 3.2.2.7. A késztermék tárolóedénye és zárórendszere

Mellékelendő a tárolóedény és a zárórendszer leírása, a köztes csomagolóanyagok azonosítása, jellemzésükkel együtt. A jellemzésnek a leírást és az azonosítást kell tartalmaznia. A nem gyógyszerkönyvi eljárásokat (validálással együtt) is tartalmaznia kell, ahol szükséges.

A nem funkcionális külső csomagolóanyagokról csak egy rövid leírást kell csatolni. A funkcionális külső csomagolóanyagokról kiegészítő információkat is mellékelni kell.

#### 3.2.2.8. A késztermék stabilitása

a) Az elvégzett vizsgálatokat, az ehhez használt vizsgálati tervet és a vizsgálatok eredményeit össze kell foglalni.

b) A stabilitási vizsgálatok részletes eredményeit, az adatok előállításához használt analitikai eljárásokra vonatkozó információkat, az eljárások validálását a megfelelő formátumban kell benyújtani, vakcinák esetében a kumulatív stabilitásra vonatkozó információkat kell feltüntetni, ahol szükséges.

c) A forgalomba hozatal engedélyezése utáni stabilitási vizsgálatok tervét és a stabilitás állandósága iránti kötelezettségvállalást is csatolni kell.

## **4. FEJEZET: NEM KLINIKAI JELENTÉSEK**

### *4.1. Forma és megjelenés*

A 4. fejezet általános formája a következő:

Tartalomjegyzék

## Vizsgálati jelentések

- Farmakológia
  - Elsődleges farmakodinámia
  - Másodlagos farmakodinámia
  - Biztonsági farmakológia
  - Farmakodinámiai interakciók
- Farmakokinetika
  - Analitikai eljárások és validációs jelentések
  - Abszorpció
  - Disztribúció
  - Metabolizmus
  - Exkréción
  - Farmakokinetikai interakciók (nem klinikai)
  - Egyéb farmakokinetikai vizsgálatok
- Toxikológia
  - Egyszeri-dózis toxicitása
  - Ismételt dózisok toxicitása
  - Genotoxicitás
  - In vitro
  - In vivo (tartalmazza az alátámasztó toxikokinetikai értékeléseket)
  - Carcinogenitás
  - Hosszú távú vizsgálatok
  - Rövid- vagy középtávú vizsgálatok
  - Egyéb vizsgálatok
  - Reprodukív és fejlődési toxicitás
    - Termékenység és kora embrionális fejlődés
    - Embrio-foetális fejlődés
    - Prenatális és postnatális fejlődés
    - Vizsgálatok, melyekben az utódokat (fiatal állatok) tovább dozírozták, illetve értékelték
  - Helyi tolerancia
  - Egyéb toxikológiai vizsgálatok
    - Antigenitás
    - Immunotoxicitás
    - Mechanizmusra vonatkozó vizsgálatok
    - Függőség
    - Metabolitok
    - Szennyezések
    - Egyéb

## Irodalmi hivatkozások

### 4.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

A következő elemekre külön figyelmet kell fordítani:

(1) A toxikológiai és farmakológiai vizsgálatoknak bizonyítaniuk kell a következőket:

a) a gyógyszer esetleges toxicitását, valamint bármely veszélyes vagy nem kívánatos mérgező hatását, mely emberekben a termék megfelelő alkalmazása esetén főllephet, ezeket a vizsgálatokat a kialakult patológiás állapot szempontjából kell kiértékelni;

b) a gyógyszer hatástani (farmakológiai) tulajdonságait, a javasolt emberi alkalmazásnak mind mennyiségi, mind minőségi összefüggéseiben. Minden eredmény megbízható és általánosan felhasználható kell legyen, matematikai és statisztikai módszereket kell alkalmazni a kísérleti módszerek tervezéséhez és az eredmények kiértékeléséhez.

Kiegészítésül szükséges a klinikusok számára felvilágosítást nyújtani a gyógyszer alkalmazásának terápiás lehetőségeiről és toxikológiai tulajdonságairól.

(2) Biológiai gyógyszerek, mint az immunológiai és az emberi vérből vagy plazmából származó gyógyszerek esetében az ebben a fejezetben szereplő követelményeket a termékek szerint értelemszerűen kell alkalmazni (adaptálni), ennél fogva az elvégzett vizsgálati programot a kérelmezőnek indokolnia kell.

A vizsgálati program összeállításakor a következőket kell figyelembe venni:

- minden olyan vizsgálatot, ahol a készítmény ismételt adása szükséges úgy kell tervezni, hogy számításba kell venni az ellenanyagok képződését vagy kölcsönhatását ellenanyagokkal;
- a szaporodási folyamatok, az embrió vagy magzat, illetve szülés körüli időre kifejtett toxicitás, mutagenitás, a rákkeltő hatás vizsgálatának szükségességét. Amennyiben nem a hatóanyag, hanem valamely

más komponens (segédanyag) ilyen hatása tételezhető fel, ennek a komponensnek a kihagyása és ennek elfogadható igazolása helyettesítheti a vizsgálatot.

(3) Olyan segédanyagot, melyet első ízben alkalmaznak a gyógyszerészet területén, toxikológiai és farmakokinetikai vizsgálatnak kell alávetni.

(4) Ha a gyógyszer tárolása során jelentős fokú bomlás következhet be, meg kell fontolni a bomlástermék toxikológiai vizsgálatát.

#### 4.2.1. Farmakológia

A farmakológiai vizsgálatoknak két jól megkülönböztethető megközelítési módja van:

- Először: a későbbi terápiás használatnak megfelelő hatásokat kell feltárni és leírni. Ahol lehetséges, elismert és validált in vivo és in vitro eljárásokat kell használni. Az új kísérleti technikákat olyan részletességgel kell leírni, hogy azok reprodukálhatóak legyenek. Az eredményeket kvantitatív kifejezésekkel kell leírni, például dózis-hatás görbékkel, idő-hatás görbékkel stb. Ahol csak lehetséges, az adatokat össze kell hasonlítani hasonló terápiás hatású anyag(ok)éval.

- Másodsor: a kérelmezőnek meg kell vizsgálnia az anyag élettani funkciókra kifejtett potenciális nemkívánatos farmakodinámiai hatásait is. Ezeket a vizsgálatokat az anyag tervezett terápiás tartományának megfelelő, illetve a fölötti expozícióval kell elvégezni. A kísérleti technikákat, ha csak ezek nem standard eljárások, olyan részletességgel kell leírni, hogy azok reprodukálhatóak legyenek és a vizsgáló megállapíthassa azok érvényességét. Ki kell vizsgálni a hatóanyag ismételt beadásából származó bárminemű hatásváltozást.

A hatóanyagok együttes adásának vizsgálatát megkönnyíthetik a már ismert hatástani adatok, vagy a tervezett terápiás indikációs területek. Az első esetben a hatástani vizsgálatoknak ki kell mutatniuk azokat a kölcsönhatásokat, melyek értékesítéssé teszik a kombináció terápiás alkalmazását. A második esetben, amikor egy kombináció tudományos indokoltóságát klinikai terápiás vizsgálatok sugallják, a vizsgálatoknak ki kell deríteniük, hogy a várt hatás kimutatható-e állatkísérletekben és a párhuzamos (kísérő) hatások jelentőségét is meg kell vizsgálni.

#### 4.2.2. Farmakokinetika

A farmakokinetika a hatóanyagok és metabolitjainak a szervezetben belüli sorsát vizsgálja, és kiterjed a hatóanyag felszívódásának, megoszlásának, biológiai átalakulásának (biotranszformációjának) és kiválasztásának a vizsgálatára.

Ezeknek a különböző fázisoknak a vizsgálata mind fizikai, kémiai és biológiai módszerekkel, mind az anyag megfelelő farmakodinámiai hatásának követésével is végezhető.

A megoszlásra és eliminációra vonatkozó információk minden olyan esetben szükségesek, amikor ezek az adatok nélkülözhetetlenek az emberi dózis meghatározása céljából, valamint kemoterápiás hatású (antibiotikumok stb.) és olyan anyagok esetében, melyek alkalmazása azok nem farmakodinámiai hatásaival függ össze (pl. számos diagnosztikum stb.).

Az in vitro vizsgálatokat előnyösebb elvégezni humán szöveteken összehasonlítva állati szövetekkel (pl. fehérjekötés, metabolizmus, gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások).

Minden farmakológiai hatóanyag esetén el kell végezni a farmakokinetikai vizsgálatokat. Ismert hatóanyagok új kombinációjával - ha ezeket az anyagokat a jelen Irányelv előírásai szerint egyedileg vizsgálták - nem szükséges farmakokinetikai vizsgálatok elvégzése, ha csak a toxicitási vizsgálatok és terápiás kísérletek ezt nem indokolják.

A farmakokinetikai programot úgy kell megtervezni, hogy az állati és emberi eredetű adatok összehasonlíthatóak és extrapolálhatóak legyenek.

#### 4.2.3. Toxikológia

##### a) Egyszeri dózis toxicitása (akut toxicitás)

Az akut vizsgálat azon toxikus reakciók minőségi és mennyiségi vizsgálata, melyek a hatóanyag vagy hatóanyagok - az adott készítményben, az ott jelen lévő arányban és fizikai-kémiai állapotban tartalmazott - egyszeri beadása következményeként jelentkeznek.

Az akut toxicitási vizsgálatokat az Ügynökség által kiadott vonatkozó útmutatókkal összhangban kell elvégezni.

##### b) Ismételt kezeléssel végzett toxicitási vizsgálatok (szubakut vagy krónikus toxicitás)

Az ismételt kezeléssel végzett toxicitási vizsgálatoknak célja a vizsgált hatóanyag, vagy hatóanyag-kombináció élettani, kórtani szervrendszeri hatásainak, ezek dóziszfüggésének megismerése.

Általában két vizsgálat elvégzése szükséges: az egyik rövidebb ideig, 2-4 hétig, a másik a klinikai használatától függően hosszabb ideig tart. Célja a potenciális mellékhatások leírása, melyekre a klinikai használat során figyelmet kell fordítani. A vizsgálatok időtartamát az Ügynökség által kiadott vonatkozó útmutatók határozzák meg.

##### c) Genotoxicitás

A mutagén és clastogén hatások feltárásának célja, hogy feltárjuk azokat a változásokat, melyeket az anyagok vagy a sejtek genetikai állományában okozhat az anyag. A mutagén anyagok veszélyesebbek az

egészségre, mivel a velük történő expozíció során fennáll a veszélye az ivarsejtek mutációjának, mely öröklött rendellenességek kialakulásához vezethet, valamint a testi sejtek mutációja is előfordulhat, mely rákos megbetegedések kialakulásához vezethet. Ezek a vizsgálatok kötelezőek minden új vegyületre.

#### d) Karcinogén hatás

A karcinogén hatás kimutatására szolgáló vizsgálatokat általában a következő esetekben kell elvégezni:

1. olyan anyagok esetében, melyek várható klinikai használata a beteg életének hosszabb időszakára terjed ki, ez lehet folyamatos használat, vagy ismételt, intermittáló kezelés is;
2. olyan anyagok esetén, melyekkel kapcsolatban felmerült a karcinogenitás veszélye, pl. az azonos csoportba tartozó vagy hasonló szerkezetű anyagnál tapasztalt karcinogenitás, vagy a hosszú időtartamú toxicitási vizsgálat során merült fel erre vonatkozó bizonyíték;
3. egyértelműen genotoxikus anyagok esetén karcinogenitási vizsgálatok nem szükségesek, mert eleve trans-species karcinogénnek tekintjük őket, mely magában foglalja, hogy emberre is veszélyt jelentenek. Ha egy ilyen gyógyszert embereken hosszabb ideig szándékoznak alkalmazni, akkor egy krónikus vizsgálatra is szükség van, a korai tumorkeltő hatások felderítéséhez.

#### e) Reproductív és fejlődési toxicitás

A him vagy női reprodukciós funkciókra és utódokra kifejtett káros hatásokat megfelelő vizsgálati rendszerekben vizsgálni kell.

Ezeknek a vizsgálati rendszereknek magukban kell foglalni a felnőtt férfi és női reproductív funkciókra való hatások vizsgálatát a fejlődés minden fázisában - a fogamzástól a szexuális érettségig - a toxikus és teratogén hatások vizsgálatát, valamint foglalkozniuk kell a látens hatások vizsgálatával is, amikor a nők a gyógyszert a terhesség folyamán is kapják.

Ezeknek a vizsgálatoknak az elhagyását megfelelően indokolni kell.

A gyógyszer felhasználásától függően további, a fejlődésre vonatkozó vizsgálatok elvégzését is garantálni kell, melyek során a gyógyszert az utódok is kapják.

Az embrió vagy magzati toxicitási vizsgálatokat általában két emlős állatfajon kell elvégezni, melyek közül az egyik nem rágcsáló. A szülés körüli időszakra kifejtett toxikus hatások vizsgálatát legalább egy állatfajon kell elvégezni. Ha ismert, hogy a gyógyszer metabolizmusa bizonyos állatfajban hasonló az emberéhez, kívánatos, hogy ezt a fajt vonjuk be a vizsgálatokba. Kívánatosnak látszik továbbá az is, hogy legalább az egyik faj azonos legyen az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatban alkalmazott fajjal.

A vizsgálatok tervezése a tudományos ismereteknek arra az időpontra jellemző színvonalának feleljen meg, amikor a kérelmet benyújtják.

#### f) Lokális tolerancia

A helyi alkalmazás tűrésének célja annak megállapítása, hogy a gyógyszerek (mind a hatóanyagok, mind a segédanyagok) tolerálhatók-e a test azon területén, amely a klinikai alkalmazáskor kontaktusba kerülhet a termékkel. A vizsgálatot úgy kell tervezni, hogy megkülönböztethetők legyenek az alkalmazással járó valamely mechanikai, vagy a terméknek csupán fizikai-kémiai hatásai a toxikológiai vagy farmakológiai jellegű hatásoktól.

A helyi tűrőképesség-vizsgálatokat a humán használatra kifejlesztett gyógyszerrel kell elvégezni, úgy hogy a vivőanyaggal, illetve a segédanyaggal kezelik a kontrollcsoportokat. Ahol szükséges, pozitív kontrollt vagy referenciaanyagokat kell használni.

A helyi tűrőképesség-vizsgálatok tervezése (fajok kiválasztása, időtartam, az alkalmazás módja és gyakorisága) függ a vizsgálandó problémától és a tervezett klinikai alkalmazástól is. A helyi sérülések reverzibilitását is meg kell vizsgálni, ahol ez fontos.

Az állatkísérletek helyettesíthetők validált in vitro tesztekkel abban az esetben, ha a tesztek eredményei minőségileg összehasonlíthatóak és használhatóak biztonsági kiértékelés céljára.

Bőrön alkalmazott készítmények esetén (pl. dermális, rektális, vaginális gyógyszerformák), az érzékenyítő hatást is vizsgálni kell, legalább egy jelenleg elérhető kísérleti rendszerben (tengerimalac-vizsgálat vagy lokális nyirokcsomó-vizsgálat).

## **5. FEJEZET: KLINIKAI DOKUMENTÁCIÓ**

### *5.1. Forma és megjelenés*

Az 5. fejezet általános formája a következő:

A klinikai vizsgálatok eredményeinek tartalomjegyzéke

A klinikai vizsgálatok táblázatos feltüntetése

Klinikai vizsgálati jelentések

- A biofarmáciai vizsgálati jelentések
- A biológiai hasznosulási vizsgálati jelentések
- Az összehasonlító biológiai hasznosulási és a bioekvivalenciai vizsgálati jelentések
- In vitro - in vivo korrelációs jelentések

- A bioanalitikai és analitikai eljárásokról szóló jelentések
  - Humánbiológiai anyagok felhasználásával készült farmakokinetikai vizsgálati jelentések
    - Plazma-fehérjekötődési vizsgálatok
    - Májmetabolizációs és interakciós vizsgálatok
    - Egyéb humánbiológiai anyagok felhasználásával végzett vizsgálatok
  - A humán farmakokinetikai vizsgálatok jelentései
    - Egészséges alanyokon végzett farmakokinetikai és kezdeti elviselhetőségi vizsgálati jelentések
    - Betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti elviselhetőségi vizsgálati jelentések
    - Intrinsic faktor farmakokinetikai vizsgálatok jelentései
    - Extrinsic faktor farmakokinetikai vizsgálatok jelentései
    - Populációs farmakokinetikai vizsgálatok jelentései
  - Humán farmakodinámiai vizsgálati jelentések
    - Egészséges alanyokon végzett farmakodinámiai és farmakokinetikai/farmakodinámiai vizsgálati jelentések
    - Betegeken végzett farmakodinámiai és farmakokinetikai/farmakodinámiai vizsgálati jelentések
  - A hatásossági és biztonsági vizsgálatok jelentései
    - A kérvényezett indikációval foglalkozó kontrollált klinikai vizsgálatok jelentései
    - A kontroll nélkül zajló klinikai vizsgálati jelentések
    - Jelentések a több mint egy vizsgálatból származó adatok formális, integrált analíziséről, metaanalíziséről és áthidaló (bridging) analíziséről
    - Egyéb vizsgálati jelentések
  - A forgalomba kerülés utáni tapasztalatokról szóló jelentések
- Irodalmi hivatkozások

## 5.2. Tartalom: alapelvek és követelmények

A következő elemekre külön figyelmet kell fordítani:

a) Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2004/27/EK irányelvvel módosított 2001/83/EK irányelv (2001. november 6.) 8. cikkelye (3) (i) pontjának és a 10. cikkelye (1) pontjának megfelelően benyújtott klinikai eredmények lehetővé kell hogy tegyék tudományosan megalapozott, indokolt vélemény kialakítását arról, hogy a vizsgálati készítmény kielégíti-e a forgalomba hozatali engedély kiadásához szükséges követelményeket. Alapvető követelmény, hogy minden klinikai kipróbálás eredményét közölni kell, akár kedvező, akár kedvezőtlen.

b) A klinikai kipróbálást mindig meg kell, hogy előzzék a megfelelő hatástani és toxikológiai vizsgálatok, amelyeket a jelen melléklet 4. fejezetének követelményei alapján végeztek el. A klinikai vizsgálatokat végzőknek először meg kell ismerkedniük a hatástani és toxikológiai vizsgálatokból levont következtetésekkel. Az ilyen vizsgálatot kérelmezőnek erről „vizsgálói kézikönyvet” kell csatolnia, amely a klinikai kipróbálás megkezdése előtt rendelkezésre álló minden fontosabb adatot tartalmaz, beleértve a kémiai, hatástani és biológiai adatokat, toxikológiai, farmakokinetikai és farmakodinámiai vizsgálatok állatokon kapott eredményeit, továbbá a korábbi klinikai kipróbálási fázisok eredményeit, megfelelő adatokkal ellátva, melyek igazolják a tervezett klinikai vizsgálat jellegét, kiterjedését és tartamát. A teljes hatástani és toxikológiai jelentést csak külön kérésre kell bemutatni. Emberi vagy állati eredetű anyagok esetében - a klinikai vizsgálat megkezdése előtt - minden lehetséges intézkedést meg kell hozni a fertőző ágensek átvitelének megelőzésére.

c) A jogosultnak gondoskodnia kell arról, hogy az adatok tulajdonosai megtartsák a fontos klinikai vizsgálati dokumentumokat (beleértve a betegkövető lapokat is), az alany többi orvosi iratát is:

- legalább 15 évig a vizsgálat véghezvitele vagy megszakítása után;
- vagy legalább 2 évig azután, hogy az EGT-ben forgalomba hozatali engedélyt nyert, és nincs függőben vagy tervben forgalomba hozatali engedély iránti kérelem az EGT-ben;
- vagy legalább két évig azután, hogy hivatalosan is megszakadt a vizsgált készítmény klinikai fejlesztése.

Az alany orvosi iratait meg kell őrizni a megfelelő jogi szabályozás szerint és a kórház, intézet vagy a magánpraxis által megengedett leghosszabb ideig.

A dokumentumok azonban - erre vonatkozó előírás esetén - hosszabb ideig is megőrizhetők, s akkor is, ha a megbízó beleegyezését adja. A megbízó felelőssége, hogy informálja a kórházat, az intézetet vagy a praxist, hogy ezeket az adatokat meddig kell megőrizni.

A megbízónak vagy az adatok más tulajdonosának meg kell őrizni minden, a vizsgálatra vonatkozó adatot, amíg az engedélyezési eljárás tart. Ennek a dokumentációnak tartalmaznia kell: a vizsgálati tervet a magyarázattal együtt, a vizsgálat célkitűzéseit, a statisztikai eljárások tervezését és módszertanát a kivitelezés és a levezetés körülményeivel együtt, továbbá a vizsgált készítmény és a használt referenciakészítmény vagy placebo leírását, a standard műveleti eljárásokat, minden írásos véleményt a protokollról és az eljárásról, a „vizsgálói kézikönyvet”, a vizsgálat minden alanyának betegkövető lapját, a végső jelentést, a

minőségbiztosítási helyszíni szemlék jegyzőkönyveit, ha hozzáférhetőek. A végső jelentést a megbízónak vagy a későbbi tulajdonosnak 5 évig meg kell őriznie, az utolsó engedélyezési eljárástól számítva.

Továbbá, az EGT-ben végzett vizsgálatoknál a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának a dokumentáció archiválásával kapcsolatban minden intézkedést meg kell tennie, melyet a vonatkozó más jogszabály előírásai és a kiegészítő részletes útmutatók előírnak.

Az adatok tulajdonosi jogainak bármilyen változását dokumentálni kell.

Minden adatot és dokumentumot kérésre az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani.

d) Minden egyes, az alábbiakban felsorolt és a klinikai kipróbálás során kapott adatot megfelelő részletességgel kell bemutatni ahhoz, hogy azt tárgyilagosan el lehessen bírálni. Így:

- a vizsgálati tervet és ennek indoklását, a vizsgálat célkitűzéseit, statisztikai tervezését és módszertanát, azokat a körülményeket, melyek között a vizsgálat és annak irányítása végbemegy, végül részletes információt a vizsgálati készítményről;

- a minőségbiztosítási helyszíni szemlék jegyzőkönyveit (ha hozzáférhetőek);

- a vizsgálók felsorolását. A vizsgáló személy meg kell, hogy adja nevét, címét, munkahelyét, besorolását, képesítését és klinikai feladatkörét, a klinikai kipróbálás helyét, a vizsgálatba bevont minden egyes személyről gyűjtött összes információt, beleértve minden, a vizsgálatba bevont személy betegkövető lapját is;

- a vizsgálat vezetője vagy - több intézményben egyidejűleg folyó (multicentrikus) klinikai vizsgálat esetében - valamennyi vizsgálatvezető, vagy ezek munkájának összehangolásáért felelős (legfőbb) vizsgálatvezető által aláírt végső zárójelentést.

e) A klinikai kipróbálás fentiekben részletezett adatait a kérelemhez csatoltan el kell juttatni az illetékes hatóságokhoz. Az illetékes hatóságok beleegyezésével a kérelmező kihagyhatja ezen információk egy részét, de kérésre azonnal be kell mutatnia a teljes dokumentációt.

A kísérletes bizonyítékok birtokában a vizsgálónak ki kell fejteni véleményét a vizsgálati készítmény relatív ártalmatlanságáról a szokásos alkalmazási körülmények között, az összeférhetőségéről (kompatibilitásáról), a hatásosságáról és minden olyan hasznos információról, melyek a javallatokkal, ellenjavallatokkal, az adagolás, a kezelés átlagos tartamával, végül a kezelés alatti szükséges elővigyázatossággal és a túladagolás tüneteivel kapcsolatosak. Egy több vizsgálóhelyen egyidejűleg végzett (multicentrikus) klinikai vizsgálat eredményeinek jelentésekor a vizsgálatok legfőbb irányítója következtetéseiben véleményt kell, hogy adjon a vizsgálati készítmény ártalmatlanságáról és hatásosságáról a vizsgálatba bevont minden intézmény nevében.

f) A klinikai megfigyeléseket vizsgálatonként az alábbi szempontok szerint kell összefoglalni:

(1) a kezelt betegek száma és neme;

(2) a betegek csoportjainak kiválasztása és kor szerinti megoszlása, valamint az összehasonlító tesztek;

(3) a vizsgálatból, annak befejezése előtt kivont betegek száma és kivonásuk oka;

(4) ha kontrollált vizsgálatokat végeztek a fenti körülmények között, annak bemutatása, hogy a kontrollcsoport

- nem kapott kezelést,

- placebokezelést kapott,

- egy másik, már ismert hatású gyógyszert kapott,

- nem gyógyszeres terápiás kezelésben részesült;

(5) megfigyelt mellékhatások gyakorisága;

(6) részletesebb információ azokról a betegekről, akik fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, például idősebb emberek, gyermekek, terhes vagy menstruáló asszonyok, vagy akiknek a fiziológiai vagy kóros állapota különös figyelmet igényel;

(7) a kiértékelés szempontjai, a hatásosság kritériumai, és az eredmények e két paraméter szemszögéből megítélve;

(8) az eredmények statisztikai értékelése, ha ezt a vizsgálati elrendezés és a kiértékelendő változó faktorok megkívánják.

g) A vizsgálatok vezetőjének közölnie kell megfigyeléseit a következő kérdésekben:

(1) a hozzászokás, szenvedély, leszokási nehézségek bármilyen jele,

(2) bármely kölcsönhatás az együtt adott más gyógyszerekkel,

(3) azok a feltételek, melyek alapján egyes betegeket kizártak a vizsgálatokból,

(4) bármilyen haláleset, mely a kipróbálási periódusban, vagy az azt követő kezelésmentes megfigyelési időszakban fordult elő.

h) Gyógyszeranyagok új kombinációjára vonatkozó adatok azonosak kell, hogy legyenek az új vizsgálati készítményekre előírtakkal, és bizonyítaniuk kell a kombináció ártalmatlanságát és hatásosságát.

i) Valamely adat teljes vagy részleges elhagyását meg kell indokolni. Ha váratlan eredmény jelentkezik a klinikai vizsgálat során, további nem klinikai, toxikológiai és hatástani vizsgálatokat kell végezni, és azokat ki kell értékelni.

j) Ha a gyógyszer hosszú ideig történő alkalmazását tervezik, adatokkal kell szolgálni a hatás ismételt adagolásra bekövetkező esetleges módosulásáról, valamint a hosszú időn keresztül adandó adagolás kialakításáról.

#### 5.2.1. A biofarmáciai vizsgálati jelentések

Be kell nyújtani a biológiai hasznosulási vizsgálati jelentéseket, az összehasonlító biohasznosulási, a biológiai egyenértékűségi jelentéseket, az in vitro - in vivo korrelációs vizsgálatok eredményeit, valamint a bioanalitikai és analitikai eljárások leírását is.

Ezen felül el kell végezni a biológiai hasznosulás kiértékelését is, ahol szükséges bizonyítani a gyógyszerek biohasznosulását.

#### 5.2.2. Humánbiológiai anyagok felhasználásával készült farmakokinetikai vizsgálati jelentések

Ezen melléklet humánbiológiai anyagnak tekint minden fehérjét, sejtet, szövetet és ezekből származó anyagot, mely emberi eredetű és a gyógyszeranyag farmakokinetikai tulajdonságainak felmérésére in vitro vagy ex vivo felhasználtak.

Ennek megfelelően a plazmafehérje-kötési vizsgálatok, a májmetabolizációs és hatóanyag interakciós vizsgálatok, valamint minden egyéb humánbiológiai anyaggal elvégzett vizsgálat eredményeit be kell nyújtani.

#### 5.2.3. A humán farmakokinetikai vizsgálatok jelentései

a) A következő farmakokinetikai jellemzőket kell leírni:

- Felszívódás (sebessége és mértéke)
- Megoszlás
- Metabolizáció
- Kiválasztás

Le kell írni a klinikailag jelentős megfigyeléseket, beleértve a kinetikai adatok felhasználását az adagolás megállapításában, különös tekintettel a nagyobb kockázatnak kitett betegekre, továbbá a különbségeket az ember és a preklinikai vizsgálatokban felhasznált állatfajok között.

A standard többmintás farmakokinetikai vizsgálatokon felül a klinikai vizsgálatok során a ritkább mintavételre alapozott populációs farmakokinetikai vizsgálatok kérdéseket vetnek fel az extrinsic és intrinsic faktorok szerepéről a dózis és a farmakokinetikai válasz összefüggéseinek változékonyságával kapcsolatban. Be kell nyújtani az egészséges alanyokon és betegeken végzett farmakokinetikai és kezdeti elviselhetőségi vizsgálati jelentéseket, az extrinsic és intrinsic faktorok hatásait értékelő jelentéseket, valamint a populációs farmakokinetikai jelentéseket.

b) Ha egy gyógyszert rendszeresen más gyógyszerekkel együtt kívánnak alkalmazni, adatokat kell benyújtani arról, hogy az együttes alkalmazás vizsgálata megtörtént-e, és a hatások esetleges módosulását megállapították-e.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok közötti farmakokinetikai interakciókat ki kell vizsgálni.

#### 5.2.4. Humán farmakodinámiai vizsgálati jelentések

a) A hatásossággal kapcsolatos farmakodinámiai vizsgálatoknak a következőket kell kimutatni:

- a dózis-hatás összefüggést és ennek időfüggését,
- a kiválasztott dózis és a beadás körülményeinek indoklása,
- ha lehetséges, a hatásmód.

A hatásossággal kapcsolatban nem álló farmakodinámiai hatásokat le kell írni.

Emberen farmakodinámiai hatások kimutatása önmagában nem elégséges bármilyen feltételezhető terápiás hatásra vonatkozó következtetések bizonyítására.

b) Ha egy gyógyszert rendszeresen más gyógyszerekkel együtt kívánnak alkalmazni, adatokat kell benyújtani arról, hogy az együttes alkalmazás vizsgálata megtörtént-e, s a hatások esetleges módosulását megállapították-e.

A hatóanyag és más gyógyszerek vagy anyagok közötti farmakodinámiai interakciókat ki kell vizsgálni.

#### 5.2.5. A hatásossági és biztonsági vizsgálatok jelentései

##### 5.2.5.1. A kérvényezett indikációval foglalkozó kontrollált klinikai vizsgálatok jelentései

A klinikai vizsgálat lehetőleg kontrollált és randomizált legyen, továbbá a klinikai vizsgálatokat placeboval és egy bizonyított terápiás értékű, elfogadott gyógyszerkészítménnyel összehasonlítva is el kell végezni. Minden ettől eltérő vizsgálat tervezését indokolni kell. A kontrollcsoportba került betegek kezelése függ betegségük természetétől, illetőleg etikai megfontolásoktól is, ez azt jelenti, hogy lehet, hogy helyesebb bizonyos esetekben egy új gyógyszer hatásosságát összehasonlítani egy már alkalmazott, ismert hatású gyógyszerrel, mint placeboval (hatóanyagot nem tartalmazó készítménnyel).

(1) Amennyire csak lehetséges, különösen azoknál a vizsgálatoknál, amikor a vizsgálati készítmény hatása objektív módon nem mérhető le, törekedni kell az aszimmetriák elkerülésére, randomizációval és „vak” kísérleti elrendezéssel.

(2) A klinikai kipróbálás tervezetének tartalmaznia kell az alkalmazásra kerülő statisztikai módszerek alapos leírását, a vizsgálatba bevont személyek számát és indokoltságát, beleértve a vizsgálat erősségének

mutatóit, a statisztikai megbízhatóság tervezett mértékét és a statisztikai egység meghatározását. A hibák elkerülésére hozott intézkedéseket, különösen a randomizáció módszereit dokumentálni kell. Nagyszámú beteg bevonása a klinikai kipróbálásba nem helyettesítheti a megfelelően vezetett és ellenőrzött vizsgálatot.

Át kell tekinteni a biztonsági adatokat, figyelembe kell venni a Bizottság által kiadott útmutatókat, különös figyelmet kell fordítani azokra az eseményekre, melyek a dózis változtatásához, vagy kiegészítő gyógyszerelés szükségességéhez vezettek, figyelembe kell venni továbbá a súlyos mellékhatásokat, azokat az eseményeket, melyek a gyógyszer megvonásához vezettek, illetve a halálozásokat. Meg kell határozni a fokozott rizikójú beteg(ek)et vagy betegcsoportokat, külön figyelmet kell fordítani a sebezhető betegekre, akik kis számban lehetnek jelen a vizsgálatban, pl. gyerekek, terhes nők, gyenge öregek jelentős metabolizációs vagy exkréciós abnormalitással rendelkező emberek stb. Le kell írni a biztonsági értékelések vonatkozását a gyógyszer lehetséges felhasználására is.

5.2.5.2. A kontroll nélkül zajló klinikai vizsgálatokról, valamint a több mint egy vizsgálatból származó adatok analiziséről szóló és egyéb vizsgálati jelentések

Ezeket a jelentéseket is csatolni kell.

5.2.6. A forgalomba kerülés utáni tapasztalatokról szóló jelentések

Ha a gyógyszer már engedélyezésre került egy harmadik országban, az érintett gyógyszerkészítménnyel kapcsolatos mellékhatásokról információt kell nyújtani, valamint az azonos hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszerekről is, lehetőleg a kezelés mértékéhez viszonyítva.

5.2.7. Betegkövető lap és egyedi beteg adatlap

Az Ügynökség által kiadott vonatkozó útmutató szerint a betegkövető lapokat és az egyedi beteg adatlapokat a klinikai vizsgálati jelentésekkel megegyező rendben kell feltüntetni és benyújtani és a tanulmány tartalomjegyzékébe is fel kell venni.

## 2. RÉSZ

### KÜLÖNLEGES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEK ÉS KÖVETELMÉNYEIK

Néhány gyógyszer olyan különleges tulajdonságokkal rendelkezik, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti kérelemre vonatkozó, jelen melléklet 1. részében lefektetett követelményeket hozzájuk kell illeszteni. Ezeknek a különleges helyzeteknek a figyelembevételével a kérelmezőnek egy, a készítménynek megfelelő felépítésű dossziét kell benyújtania.

#### *1. Megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználás*

Azokra a gyógyszerekre, melyek „megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználású”-nak minősülnek a 7. § (10) bekezdésének megfelelően, elismert hatásúak, valamint elfogadható biztonságúak, a következő különleges szabályokat kell alkalmazni.

A kérelmezőnek be kell nyújtania a jelen melléklet 1. részének 1., 2. és 3. fejezetében leírt adatokat.

A 4. és 5. fejezetben egy részletes tudományos irodalomjegyzéket kell benyújtani a nem klinikai és klinikai jellemzők leírására.

A következő különleges szabályokat kell alkalmazni a megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználás alátámasztására:

a) Azok a tényezők, melyeket figyelembe kell venni a gyógyszerek összetevőinek megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználásának megállapításakor:

- azt az időtartamot, amióta a hatóanyagot használják;
- az anyag használatának mennyiségi szempontjait;
- az anyag használata iránti tudományos érdeklődés mértékét (a megjelent tudományos irodalom alapján);
- a tudományos értékelések egybehangzóságát.

Különböző időszakok szükségesek ahhoz, hogy a különböző anyagokkal kapcsolatban a megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználás megállapítható legyen. Azonban bármilyen esetben, egy gyógyszer összetevőjével kapcsolatban a megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználás megállapításához szükséges idő nem lehet kevesebb, mint egy évtized az anyag a Közösségben történő gyógyszerként való első rendszeres és dokumentált felhasználása óta.

b) A kérelmező által beadott dokumentációnak ki kell térnie a biztonsági és hatásossági értékelések minden pontjára, és tartalmaznia vagy utalnia kell a vonatkozó irodalom áttekintésére. Figyelembe kell vennie a piacra kerülés előtti és utáni vizsgálatokat, valamint az epidemiológiai, különösen az összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok tapasztalataival foglalkozó publikált tudományos irodalmat. Mind a kedvező,

mind a kedvezőtlen eredményeket csatolni kell. A „megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználás”-sal kapcsolatos előírásokra vonatkozóan különösen fontos tisztázni, hogy az „irodalmi hivatkozások” más tényforrásokkal (piacra kerülés utáni vizsgálatok, epidemiológiai vizsgálatok stb.) is bizonyíthatja egy termék hatásosságát és biztonságosságát és nem csak a klinikai vizsgálatokból származó adatokkal, amennyiben egy kérelemben ezen információforrások felhasználását kielégítően megmagyarázzák és indokolják.

c) Különös figyelmet kell fordítani azokra az esetekre, ha valamilyen információ hiányzik, ilyenkor indokolni kell, hogy miért fogadhatóak el mégis a biztonsági és hatásossági adatok annak ellenére, hogy néhány vizsgálat hiányzik.

d) A nem klinikai és klinikai áttekintéseknek meg kell magyarázni minden olyan adat helytállóságát, amelyek a forgalomba hozatalra szánt terméktől különböző termékre vonatkoznak. Döntést kell hozni arról, hogy a vizsgált termék hasonlóan tekinthető-e a hivatkozott készítmény(ek)hez, és hogy milyen forgalomba hozatali kérelem került benyújtásra a fennálló különbségek ellenére.

e) A forgalomba kerülés utáni tapasztalatok más azonos összetevőket tartalmazó termékekkel kapcsolatban különleges fontosságúak, a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell fektetni erre a kérdésre.

## ***2. Alapvetően hasonló termékek***

a) A 7. § (12) bekezdése szerint beadott kérelmeknek tartalmazniuk kell a melléklet 1., 2. és 3. fejezetében meghatározott adatokat, és be kell nyújtania az eredeti forgalomba hozatali engedély tulajdonosának beleegyezését, hogy kereszthivatkozással élhet a 4. és 5. fejezetének tartalmát illetően.

b) A 7. § (10) bekezdése (alapvetően hasonló termékek, azaz generikumok) alapján beadott kérelmeknek tartalmazniuk kell a melléklet 1., 2. és 3. fejezetében meghatározott adatokat, valamint csatolnia kell azokat az adatokat, melyek igazolják a biológiai hasznosulást és a biológiai egyenértékűséget az eredeti gyógyszerkészítménnyel, feltéve, hogy az utóbbi nem egy biológiai gyógyszer (lásd 2. rész, 4. pont Hasonló biológiai gyógyszerek).

Ezen termékek esetében a nem klinikai/klinikai áttekintéseknek/összefoglalóknak a következő elemekre kell különösen koncentrálniuk:

- Az alapvető hasonlóság igénylésének alapjaira.
- A hatóanyag és késztermék gyártási tételeiben előforduló szennyeződések összefoglalására (és ahol szükséges a tárolás során bekövetkező bomlásból származó anyagokra is).
- A bio-egyenértékűségi vizsgálatok kiértékelésére vagy az indoklásra, hogy ezek a vizsgálatok miért nem kerültek kivitelezésre széles körűen elfogadott útmutató alapján.
- Az anyagra és az adott kérelemre vonatkozó publikált irodalom korszerűsítésére. Elfogadható a lektorált („peer review”) folyóiratokban megjelent cikkek jegyzéke erre a célra.
- Minden olyan állítást az alkalmazási előírásban, amely nem ismert, vagy nem következik a gyógyszer tulajdonságaiból, illetve a terápiás csoportjából, meg kell tárgyalni a nem klinikai/klinikai áttekintésekben/összefoglalókban és igazolni kell a publikált irodalommal, illetve kiegészítő vizsgálatokkal.
- Ha a kérelmező az alapvető hasonlóságra hivatkozik, akkor kiegészítő adatokat kell benyújtania, melyekben igazolja egy engedélyezett hatóanyag különböző sóinak, észtereinek vagy származékainak biztonsági és hatásossági egyenértékűségét.

## ***3. A különleges helyzetekben szükséges kiegészítő adatok***

Ha egy alapvetően hasonló gyógyszer hatóanyaga ugyanazt a terápiás részt tartalmazza, mint az eredetileg engedélyezett termék, csak egy másik sóhoz/észter komplexhez/származékhoz csatoltan, bizonyítani kell, hogy a készítmény farmakokinetikájában, farmakodinámiájában, illetve toxicitásában nincs különbség, mely változást eredményezne a biztonsági/hatásossági profilban. Ha ez nem teljesül, akkor ezt a kapcsolatot új hatóanyagnak kell tekinteni.

Ha a gyógyszert más terápiás célra akarják felhasználni, vagy más gyógyszerformában van jelen, vagy más úton kerül a szervezetbe, vagy más dózisokban, vagy más gyógyszeradagolásban, abban az esetben a megfelelő toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokat, illetve klinikai vizsgálatokat el kell végezni.

## ***4. Hasonló biológiai gyógyszerek***

A 7. § (12) bekezdés előírásai nem elegendőek biológiai gyógyszerek esetén. Ha az alapvetően hasonló gyógyszerek (generikumok) esetén benyújtandó információk nem elegendőek két biológiai gyógyszer

hasonló természetének megállapítására, akkor kiegészítő adatokat, különösen a toxikológiai és klinikai profilra vonatkozókat kell benyújtani.

Ha egy, a jelen melléklet 1. rész 3.2. bekezdésében definiált biológiai gyógyszer hivatkozik egy, a Közösségben már engedélyezett eredeti gyógyszerre és a független kérelmező az adatvédelmi időszak lejártán adta be a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet, akkor a következő megközelítést kell alkalmazni.

- Nemcsak az 1., 2. és 3. fejezetre (gyógyszerészi, kémiai és biológiai adatok) vonatkozó információkat kell benyújtani, hanem a bio-egyenértékűségi és biológiai hasznosulási adatokat is. A kiegészítő adatok típusát és mennyiségét (azaz a toxikológiai és az egyéb nem klinikai és klinikai adatok), esetenként kell meghatározni, a vonatkozó tudományos útmutatók alapján.

- A biológiai gyógyszerek sokfélesége miatt, az illetékes hatóságnak meg kell követelnie a 4. és 5. fejezetben leírt vizsgálatokat, figyelembe véve az egyes gyógyszerek sajátos jellemzőit.

Az alkalmazandó általános alapelvek a szóban forgó biológiai gyógyszer sajátos jellemzőinek figyelembevételére vonatkozóan, az Ügynökség által kiadott útmutatóban lefektetésre kerültek. Abban az esetben, ha az eredeti gyógyszer több indikációval is rendelkezik, a hasonlóknak bejelentett gyógyszer hatásosságát és biztonságát indokolni kell, vagy ha szükséges minden egyes tervezett indikációra külön bizonyítani.

### **5. Fix kombinációjú gyógyszerek**

A 7. § (10) bekezdés alapján beadott kérelmeknek olyan új készítményre kell vonatkozni, mely legalább két, fix kombinációban még nem engedélyezett hatóanyagot tartalmaz.

Ezeknél a kérelmeknél a fix kombinációjú készítményt illetően teljes dossziét (1-5. fejezet) kell benyújtani. Ahol lehetséges a gyártási helyekre és a véletlenül bekerülő anyagokra vonatkozó információkat, valamint a biztonsági értékelést be kell nyújtani.

### **6. A kivételes körülmények között benyújtott kérelmek dokumentációja**

Ahogy arról a Gytv. 7. §-a rendelkezik, ha a kérelmező bizonyítani tudja, hogy átlagos körülmények között nem tud minden részletre kiterjedő adatokkal szolgálni a hatásosságról és a biztonságról, mert:

- a kérdéses termék tervezett indikációi olyan ritkán fordulnak elő, hogy a kérelmezőtől nem várható el, hogy mindenre kiterjedő adatokkal szolgáljon, vagy

- a tudomány jelen állapota szerint nem lehet kielégítő információval szolgálni, vagy

- ellentétes lenne az általánosan elfogadott orvosi etikai alapelvekkel ilyen információ gyűjtése, a forgalomba hozatali engedély kiadható, bizonyos sajátos kötelezettségekkel.

Ezek a kötelezettségek a következőket tartalmazzák:

- a kérelmezőnek el kell végeznie egy meghatározott vizsgálati programot az illetékes hatóság által megállapított időn belül, és be kell nyújtania azokat az eredményeket, melyek az előny/kockázat arány újraértékelésének alapját képezhetik;

- a kérdéses gyógyszer csak orvosi rendelésre legyen elérhető, és bizonyos esetekben csak szigorú orvosi felügyelet mellett legyen beadható, lehetőleg egy kórházban, és radioaktív gyógyszerek esetében csak egy arra jogosult személy által;

- a beteg tájékoztatónak és minden orvosi információnak fel kell hívni az orvosok figyelmét a tényre, hogy a szóban forgó készítményre vonatkozó adatok még bizonyos szempontból elégtelenek.

### **7. Vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek**

A vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek esetén a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjában a 4. fejezet, illetve az 5. fejezet, a kérelmező által elvégzett nem klinikai, illetve klinikai korlátozott vizsgálati jelentések és irodalmi hivatkozások kombinációjából épül fel. Minden más fejezetet jelen melléklet 1. részében leírtak szerint kell benyújtani. Az illetékes hatóság a kérelmező által benyújtott tervezett formát esetenként bírálja el.

## **3. RÉSZ**

### **KÜLÖNLEGES GYÓGYSZEREK**

Ezen rész a különleges gyógyszerek természetének megfelelő speciális követelményeket írja le.

## **1. BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK**

### *1.1. Plazma eredetű gyógyszerek*

Az emberi vérből vagy plazmából készült gyógyszerek esetében, a 3. fejezet „A kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó információk” című bekezdésében említettek az emberi vérből vagy plazmából származó kiindulási anyagokra nem vonatkoznak, azokat a plazma alapadatok (Plasma Master File) helyettesítik, melyet jelen rész előírásai szerint kell elkészíteni.

#### *a) Alapelvek*

- A plazma alapadatoknak különálló dokumentumnak kell lennie, melyet a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjától külön kell benyújtani. Ez minden fontos információt tartalmaz a teljes emberi plazmáról, melyet kiindulási vagy nyersanyagként használtak fel a köztes frakciók, segédanyagok és a hatóanyag összetevőjeként, és amely anyagok a 2. § (2) bekezdés 10. pont szerinti gyógyszerben kerülnek felhasználásra.

- Minden az emberi plazmát frakcionáló/feldolgozó centrumnak vagy létesítménynek, a plazma alapadatokban előírt részletes információkat össze kell gyűjteni és folyamatosan frissíteni.

- A plazma alapadatokat az OGYI-hoz kell benyújtania a kérelmezőnek vagy a jogosultnak. Abban az esetben, ha a kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa nem egyezik meg a plazma alapadatok birtokosával, akkor a plazma alapadatok birtokosának azt a kérelmező vagy a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának rendelkezésére kell bocsátani, hogy az benyújtható legyen. Minden esetben a kérelmező vagy a jogosult felelős a gyógyszerért.

- Amennyiben az Ügynökség döntése szükséges a kérdésben, az OGYI-nak ezt meg kell várnia a kérelem elfogadása, vagy elutasítása előtt.

- Minden forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjának, melyben emberi plazma eredetű komponens van, hivatkoznia kell a plazma alapadatokra, mely a kiindulási vagy nyersanyagként felhasznált plazmára vonatkozik.

#### *b) Tartalom*

A kiindulási vagy nyersanyagként felhasznált emberi plazmára vonatkozó plazma alapadatoknak a következő információkat kell tartalmaznia:

##### *(1) A plazma eredete*

*(i)* Információ azokról a centrumokról vagy létesítményekről, amelyekben a vér/plazma gyűjtését végzik, beleértve az ellenőrzést és jóváhagyást, valamint a vérrel terjedő fertőzésekről szóló epidemiológiai adatokat.

*(ii)* Információ azokról a centrumokról vagy létesítményekről, amelyekben a donációk ellenőrzését és a plazmák egyesítését végzik, beleértve az ellenőrzési és jóváhagyási státust is.

*(iii)* A vér/plazma donorok kiválasztásának és kizárásának kritériuma.

*(iv)* Annak a helyi rendszernek a leírása, mely lehetővé teszi, hogy minden donáció nyomon követhető legyen a vér/plazma begyűjtésétől kezdve egészen a késztermékig és viszont.

##### *(2) A plazma minősége és biztonsága*

*(i)* Az Európai Gyógyszerkönyv cikkelyeinek való megfelelés.

*(ii)* A vér/plazma donációk és gyűjtők fertőző ágensekre való ellenőrzése, a vizsgálati eljárásokra vonatkozó információk, és plazmagyűjtők esetében a használt ellenőrzés validációs adatai.

*(iii)* A vér és plazma gyűjtésére használt zsákok technikai adatai, beleértve a felhasznált antikoagulációs oldatokra vonatkozó adatokat is.

*(iv)* A plazma tárolásának és szállításának körülményei.

*(v)* Bármilyen leltári tárolásra, illetve a karantén időszakára vonatkozó eljárások.

*(vi)* A plazmagyűjtők leírása.

(3) Szükség van olyan helyi megállapodásra, egyrészt a plazma eredetű gyógyszer gyártója, illetve a plazma frakcionálója/feldolgozója között, másrészt a vér/plazma gyűjtője és az ellenőrző centrumok vagy létesítmények között, melyben meghatározzák együttműködésük körülményeit és a kölcsönösen megállapított követelményeket.

(4) A plazma alapadatoknak tartalmaznia kell egy listát azokról a gyógyszerekről, melyekre a „plazma alapadatok” érvényes, akár rendelkezik a gyógyszer forgalomba hozatali engedéllyel, akár engedélyezési eljárás alatt áll, beleértve klinikai vizsgálati kérelmeket is.

#### *c) Értékelés és tanúsítás*

- A még nem engedélyezett gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedélyt kérelmezőnek egy teljes dossziét kell benyújtania az illetékes hatóságnak, amihez tartoznia kell a különálló plazma alapadatoknak, ha az még nem létezik.

- A plazma alapadatokat évente kell frissíteni és újra elfogadtatni.

- Az OGYI-nak figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek) plazma alapadatainak az Ügynökség általi tanúsítását, újra tanúsítását vagy változtatását.

- Jelen pont második bekezdésének (értékelés és tanúsítás) korlátozásai szerint, abban az esetben, ha a plazma alapadatok olyan vér/plazma eredetű gyógyszerre vonatkozik, mely csak Magyarországon áll forgalomba hozatali engedélyezési eljárás alatt, akkor a fent említett plazma alapadatok tudományos és szakmai értékelését az OGYI-nak kell elvégeznie.

### 1.2. Vakcinák

Emberi használatra szánt vakcinák esetében, a 3. fejezetben a „Hatóanyag(ok)” című bekezdésben említettek nem alkalmazhatóak, hanem a vakcina-antigén-alapadatok rendszer használatára alapozott következő előírások vonatkoznak.

Vakcinák esetében, kivéve a humán influenzavakcina, a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjának vakcina-antigén-alapadatokat kell tartalmaznia minden egyes vakcina antigénre vonatkozóan, melyet a vakcina hatóanyagként tartalmaz.

#### a) Alapelvek

- A vakcina-antigén-alapadatok (Vaccine Antigen Master File) különálló dokumentum, melyet a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjától külön kell benyújtani, és amely tartalmaz minden fontos biológiai, gyógyszerészeti és kémiai információt azokról a hatóanyagokról, melyek a gyógyszer részét képezik. A különálló rész lehet közös egy vagy több monovalens, illetve kombinált vakcina esetén, ha a forgalomba hozatali engedély kérelmezője vagy jogosultja ugyanaz.

- Egy vakcina egy vagy több különböző vakcina antigént is tartalmazhat. Egy vakcinán belül annyiféle hatóanyag van, ahányféle vakcina antigén.

- Egy kombinált vakcina legalább két különböző vakcina antigént tartalmaz, egy vagy több fertőző betegség megelőzése céljából.

- A monovalens vakcina egy olyan vakcina, mely egy vakcina antigént tartalmaz, egy fertőző betegség megelőzése céljából.

#### b) Tartalom

A vakcina-antigén-alapadatoknak e melléklet 1. részében vázoltak alapján, a Minőségi adatokat tartalmazó 3. Hatóanyag című részében leírt, következő információkat kell tartalmaznia.

#### Hatóanyag

1. Általános információk, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó cikkelyeinek való megfelelést is.

2. A hatóanyag gyártásáról szóló információk: ennek a fejezetnek kell foglalkoznia a gyártási folyamattal, a kiindulási és nyersanyagokra vonatkozó információkkal, a TSE-re (Transmissible Spongiform Encephalopathy) vonatkozó specifikus intézkedésekkel, a véletlenül átvihető anyagokra vonatkozó biztonsági értékelésekkel, a helyiségekkel és felszerelésekkel.

3. A hatóanyag jellemzése.

4. A hatóanyag minőségi ellenőrzése.

5. Referenciastandardok és -anyagok.

6. A hatóanyag tárolóedénye és zárórendszere.

7. A hatóanyag stabilitása.

#### c) Értékelés és tanúsítás

- Új vakcinák esetében, melyek új vakcina antigént tartalmaznak, a kérelmezőnek egy teljes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmi dossziét kell benyújtania, mely tartalmazza az új vakcinában lévő összes vakcina antigén vakcina-antigén-alapadatait, kivéve azon vakcina antigéneket, melyek már rendelkeznek ilyen alapadatokkal. Az Ügynökség az összes vakcina-antigén-alapadat tudományos és szakmai értékelését elvégzi. Pozitív értékelés esetén egy tanúsítvány kerül kibocsátásra, mely igazolja, hogy a vakcina-antigén-alapadatok megfelelnek a Közösség jogszabályainak, ezt az értékelési jelentés követi. A kiállított igazolás érvényes az egész Közösségben.

- Az első bekezdés előírásait kell alkalmazni minden olyan vakcinára, mely vakcina antigének új kombinációjából áll, függetlenül attól, hogy a vakcinában lévő antigének közül egy vagy több, már része más, a Közösségben engedélyezett vakcinának.

- Jelen pont első, második és harmadik bekezdésének (értékelés és tanúsítvány) előírásai szerint, abban az esetben, ha egy vakcina-antigén-alapadat összeállítás olyan vakcinára vonatkozik, mely Magyarországon nem közösségi forgalomba hozatali engedélyezési eljárás alatt áll, és ha a vakcina olyan antigéneket tartalmaz, melyeket nem értékelték a Közösség eljárása szerint, akkor a vakcina-antigén-alapadatok és későbbi változásainak tudományos és szakmai értékelését az OGYI végzi el az OEK bevonásával.

- Az előírások első, második, harmadik és negyedik bekezdésével kapcsolatban, az OGYI-nak figyelembe kell vennie a szóban forgó gyógyszer(ek) vakcina-antigén-alapadatainak tanúsítását és újratanúsítását vagy változtatását.

## 2. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ÉS PREKURZOROK

### 2.1. Radioaktív gyógyszerek

Ezen fejezet értelmében, a 8. § alapján beadott kérvények esetén teljes dokumentációt kell benyújtani, melynek a következő sajátos részleteket kell tartalmaznia:

#### 3. fejezet

a) Radioaktív készlet esetében - amelynek a radiojelzése a felhasználás előtt, nem pedig a gyártás során történik - hatóanyagban az összetevők azon részét értjük, amely hordozza, vagy megköti a radioaktív izotópot. Radioaktív készletek esetében a gyártás leírásának tartalmaznia kell a készlet gyártásának módját és a radiojelzés részletes leírását. Az izotópra vonatkozó szükséges jellemzőket is be kell nyújtani, lehetőleg az Európai Gyógyszerkönyv általános és egyedi cikkelyeivel összhangban. Továbbá le kell írni minden, a radioizotópos jelzéshez felhasznált anyagot. A radioizotóppal jelzett vegyület szerkezetét is ismertetni kell. Radioizotópok esetében tárgyalni kell a végbemenő magreakciót. Az izotópgenerátorokban anya- és ebből képződő leányelem hatóanyagának számít.

b) Meg kell adni a radioizotóp jellegét, az izotóp azonosságát, várható szennyezőit, a hordozót, az alkalmazást és a fajlagos aktivitást.

c) A besugárzás célanyagai is kiindulási anyagnak számítanak.

d) Ismertetni kell a kémiai és radiokémiai tisztaságra vonatkozó megfontolásokat és azt, hogy ez mennyiben befolyásolja a biológiai megoszlást.

e) A radioizotópos tisztaságot, a radiokémiai tisztaságot és a fajlagos aktivitást meg kell adni.

f) Az izotópgenerátorok esetében mind az anyaelem mind a leányelem vizsgálatát meg kell adni. A generátoreluátumokra vonatkozóan az anyaelem és a generátor egyéb komponenseinek vizsgálatára vonatkozó részletes adatokat szintén le kell írni.

g) Az a követelmény, hogy a hatóanyagok mennyiségét - a hatást valójában hordozó alkotórészek tömegével - jellemezzük, csak radioaktív készletek esetén alkalmazható. A radioizotópok adott napra, és ha szükséges, órára vagy percre vonatkozó radioaktivitását Becquerel-ben kell kifejezni. Az időpont megadásánál az időzónára is hivatkozni kell. A sugárzás fajtáját is jelezni kell.

h) Készletek esetében a végtermék minőségi követelményeinek tartalmaznia kell a termék jelzés utáni hatékonyságára vonatkozó vizsgálatokat. Le kell írni a radioaktív izotóppal jelzett termék radiokémiai és radioizotópos tisztaságára vonatkozó megfelelő ellenőrző módszereket. A radioaktív jelzés szempontjából lényeges valamennyi anyagot azonosítani kell és tartalmát meg kell határozni.

i) Radioizotóppal jelzett gyógyszerek esetében a stabilitásra vonatkozóan információt kell adni az izotópgenerátorokról, a radioaktív észletekről és a radioaktív izotóppal jelzett termékekről. Ha a kiserelés úgy történt, hogy egy üveg több adagot tartalmaz, az alkalmazás tartama alatti stabilitást dokumentálni kell.

#### 4. fejezet

Izotóppal jelzett gyógyszerek esetében elfogadható közelítés, hogy a toxicitás a sugárdózisból ered. Diagnosztikumok esetében ez az izotóppal jelzett gyógyszer alkalmazásának a következménye, míg terápiás célból történő alkalmazáskor ez maga a kívánt hatás. Ezért az izotóppal jelzett gyógyszerek ártalmatlanságának és hatásosságának értékelésekor mind a gyógyszerre, mind a sugárzásra (dozimetriai) vonatkozó szempontokat figyelembe kell venni. A szervek és szövetek sugárzásnak való kitételét dokumentálni kell. A becsült elnyelt sugárdózis mennyiségét részleteiben bemutatott, a gyógyszerbeviteli módra vonatkozó, nemzetközileg elfogadott módszerrel kell kiszámítani.

#### 5. fejezet

A klinikai vizsgálatok eredményeit, ahol lehet, be kell nyújtani, eltérő esetben hiányukat a klinikai áttekintésekben kell megindokolni.

### 2.2. Jelzés céljára használt radioaktív prekurzorok

Abban a különleges esetben, ha a radioaktív prekurzort kizárólag jelzési célra akarják felhasználni, az első számú cél, hogy adatokat szolgáltatassanak arról, mik a várható következményei, ha a jelzés hatékonysága alacsony, vagy ha az izotóppal jelzett konjugátum *in vivo* disszociál, azaz milyen hatásai lesznek a szabad radioizotópnak a beteg szervezetére nézve. Továbbá ki kell térni a foglalkozási veszélyekre vonatkozó információkra is, mint a kórházi személyzet és a környezet sugárzensexpozíciója.

Különösen a következő információkat kell benyújtani, ha ez lehetséges:

#### 3. fejezet

Ahol lehetséges, a 3. fejezet rendelkezéseit kell alkalmazni a radioaktív prekurzorok regisztrációja során, ahogy fent *(a)-i)* bekezdések] leírásra került.

#### 4. fejezet

Az egyszeri és krónikus toxicitási vizsgálatokra vonatkozóan a vizsgálatokat a külön jogszabályban meghatározott helyes laboratóriumi gyakorlat követelményeinek megfelelően kell elvégezni vagy másképpen igazolni.

Ebben az egyedi esetben a radioizotópra vonatkozó mutagenitási vizsgálatok nem tekinthetők hasznosaknak.

A „hideg” nuklid kémiai toxicitása és természete is kerüljön bemutatásra.

5. fejezet

Azok a klinikai információk, melyek a prekursor önmagában való használatára vonatkoznak, nem tekinthetők lényegesnek abban az esetben, ha a radioaktív prekuzort csak jelzési célokra tervezik felhasználni.

Be kell mutatni azonban azokat az információkat, melyek a prekursor klinikai hasznosságát bizonyítják, ha hozzákapcsolódik a szállító („carrier”) molekulához.

### **3. HOMEOPÁTIÁS GYÓGYSZEREK**

Ez a pont felsorolja azokat a különleges rendelkezéseket a 3. és 4. fejezet alkalmazásával kapcsolatban, melyeket a homeopátiás gyógyszereknél kell alkalmazni.

3. fejezet

A 3. fejezet rendelkezései alkalmazandók a 9. § (1) bekezdés szerint benyújtott dokumentumokra, a homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített eljárására, valamint a 9. § (2) bekezdés által szabályozott egyéb homeopátiás gyógyszerek engedélyezésével kapcsolatos dokumentumokra, a következő módosításokkal.

a) Terminológia

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem dossziéjában leírt hasonszenvi törzsoldat latin nevének összhangban kell lennie az Európai Gyógyszerkönyv latin címeivel, vagy ennek hiányában egy tagállam hivatalos gyógyszerkönyvével. Ahol fontos, az egyes tagállamokban használt hagyományos neve(ke)t is fel kell tüntetni.

b) A kiindulási anyagok ellenőrzése

A kiindulási anyagokra - azaz minden felhasznált anyagra a nyersanyagoktól kezdve, a köztitermékeken át a végső hígításig, mely belekerül a késztermékbe - vonatkozó adatokat és dokumentumokat, melyeket a kérelemhez csatoltak, ki kell egészíteni a hasonszenvi törzsoldatra vonatkozó adatokkal.

Az általános minőségi követelményeket kell alkalmazni minden kiindulási és nyersanyagra csakúgy, mint a gyártási folyamat köztes lépéseire, egészen a végső hígításig, mely belekerül a késztermékbe. Ha lehetséges, tartalmi meghatározást kell végezni, ha toxikus összetevő van jelen a készítményben és a nagyfokú hígítás miatt a végső hígítás minőségének ellenőrzése nem lehetséges. A gyártási folyamat minden lépését a kiindulási anyagoktól a késztermékbe kerülő végső hígításig részletesen le kell írni.

Abban az esetben, ha hígításokat is alkalmaztak, a hígítási lépéseket az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy ennek hiányában egy tagállam hivatalos nemzeti gyógyszerkönyvében található, megfelelő cikkelyei szerint kell elvégezni.

c) A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok

Az általános minőségi követelmények vonatkoznak a homeopátiás késztermékekre is, bármilyen kivételt a kérelmezőnek megfelelően igazolnia kell.

Minden toxikológiai fontos alkotórész azonosítását és vizsgálatát el kell végezni. Ha igazolható, hogy minden toxikológiai fontos alkotórész azonosítása és vizsgálata nem végezhető el pl. a késztermékben előforduló nagy hígítás miatt, akkor a minőséget a gyártási és hígítási eljárás teljes validálásával kell igazolni.

d) Stabilitási vizsgálatok

Igazolni kell a késztermék stabilitását. A hasonszenvi törzsoldatok stabilitási adatai általában átvihetőek a belőlük készült dilúciókra/triturációkra. Ha a hatóanyagra vonatkozóan sem azonosítás, sem vizsgálat nem végezhető el a hígítási fok miatt, akkor a gyógyszerforma stabilitási adatait kell figyelembe venni.

4. fejezet

A 4. fejezet előírásait kell alkalmazni a homeopátiás gyógyszerek egyszerűsített eljárása során a 9. § (1) bekezdés értelmében, a következő feltételekkel:

Minden hiányzó információt indokolni kell, például indokolni kell, hogy néhány vizsgálat hiánya ellenére miért állapítható meg mégis a megfelelő biztonsági szint.

### **4. NÖVÉNYI EREDETŰ GYÓGYSZEREK**

A növényi eredetű gyógyszerek kérelmeinél teljes dossziét kell benyújtani a következő sajátos részletekkel együtt.

3. fejezet

Növényi eredetű gyógyszerek engedélyezésénél a 3. fejezet előírásai alkalmazandók, beleértve az Európai Gyógyszerkönyv cikkelyeinek való megfelelést is. Figyelembe kell venni a kérelem benyújtásának idejében rendelkezésre álló legfrissebb tudományos ismereteket.

Növényi eredetű gyógyszerek esetén a következő sajátos szempontokat kell figyelembe venni:

(1) Növényi drogok és növényi készítmények

A jelen mellékletben szereplő „növényi drogok és növényi készítmények” kifejezéseket azonosnak kell tekinteni az Európai Gyógyszerkönyvben szereplő „növényi drogok és növényi drogz készítmények” kifejezésekkel.

A növényi drogok nómenklatúrája: be kell nyújtani a növény kettős nevezéktani tudományos nevét (nemzetség, faj, variáns, leíró szerző neve) és kemotípusát (ha lehetséges), a növény mely részét/részeit használják, a növényi drog definícióját, egyéb elnevezéseit (más gyógyszerkönyvek által használt szinonimákat) és a laboratóriumi kódot.

A növényi készítmény nómenklatúrája: be kell nyújtani a növény kettős nevezéktani tudományos nevét (nemzetség, faj, variáns, leíró szerző neve) és kemotípusát (ha lehetséges), a növény mely részét/részeit használják, a növényi készítmény definícióját, a növényi drog arányát a növényi készítményben, a kivonáshoz használt oldószer(ek)et az egyéb neveket (más gyógyszerkönyvek által használt szinonimákat) és a laboratóriumi kódot.

A növényi drog és készítmény szerkezete alfejezet dokumentálásához be kell nyújtani, ahol lehetséges, a fizikai formát, az ismert terápiás hatással rendelkező alkotórészek vagy marker vegyületek (molekulaképlet, relatív molekulatömeg, szerkezeti képlet, ideértve a relatív és abszolút sztereokémiát), valamint a többi összetevőre vonatkozó adatokat.

A növényi drog előállítója alfejezet dokumentálásához be kell nyújtani a beszállítók (a szerződés alapján foglalkoztatottakat is beleértve) nevét, címét, feladatkörét, a növényi drog előállítására, begyűjtésére és vizsgálatára javasolt telephelyeket.

A növényi készítmény gyártójának dokumentálásához be kell nyújtani az előállítók (a szerződés alapján foglalkoztatottakat is beleértve) nevét, címét, feladatkörét minden a növényi készítmény gyártásában és ellenőrzésében részt vevő tervezett gyártóhelyet.

A növényi drog gyártási folyamatát és a gyártási folyamat ellenőrzését illetően kielégítően le kell írni a növénytermesztés és begyűjtés körülményeit, beleértve a növény földrajzi termőhelyét, a termesztés, begyűjtés, szárítás és tárolás körülményeit.

A növényi készítmény gyártási folyamatát és a gyártási folyamat ellenőrzését illetően kielégítően le kell írni a növényi készítmény gyártási folyamatát, beleértve a feldolgozás, az oldószerek és reagensek, a tisztítási lépések és a standardizáció leírását is.

A gyártási folyamat fejlesztésével kapcsolatban, ahol lehetséges a növényi drog(ok) és a növényi készítmény(ek) fejlesztéséről egy rövid összefoglalót kell benyújtani, figyelembe véve a tervezett beviteli módot és felhasználást. Ahol lehetséges be kell mutatni a kérelmezett termékek és az irodalmi adatok alátámasztására szolgáló termékek fitokémiai összetételét összehasonlító eredményeket.

A növényi drog szerkezetének és egyéb jellemzőinek tisztázását illetően be kell nyújtani a botanikai, makroszkópos, mikroszkópos és fitokémiai jellemzőket, valamint a biológiai aktivitásra vonatkozó információkat, ha szükséges.

A növényi készítmény szerkezetének és egyéb jellemzőinek tisztázását illetően be kell nyújtani a fito- és fizikokémiai jellemzőket, valamint a biológiai aktivitásra vonatkozó információkat, ha szükséges.

Be kell nyújtani a növényi anyag és a növényi készítmény jellemzőinek részletes leírását is, ahol lehetséges.

A növényi drog és a növényi készítmény vizsgálatára használt analitikai eljárások leírását is mellékelni kell, ahol ez lehetséges.

Az analitikai eljárások validálását illetően be kell nyújtani az analitikai validálási információkat, beleértve a növényi drog(ok) és a növényi készítmény(ek) vizsgálatára használt analitikai eljárások kísérleti adatait is, ahol lehetséges.

A gyártási tételek analizésére vonatkozóan be kell nyújtani a gyártási tételek leírását, a növényi drog(ok) és növényi készítmény(ek) gyártási tételeinek ellenőrzési eredményeit a gyógyszerkönyvi anyagok esetében is.

A növényi drog és a növényi készítmény specifikációjának indoklását is csatolni kell, amennyiben lehetséges.

A növényi drog és a növényi készítmény ellenőrzésére használt referenciastandardokra vagy -anyagokra vonatkozó információkat is be kell nyújtani, ahol lehetséges.

Abban az esetben, ha a növényi drog vagy a növényi készítmény gyógyszerkönyvi cikkellyel rendelkezik, akkor a kérelmező kérhet egy megfelelési tanúsítványt a Gyógyszerminőségi Európai Igazgatóságtól.

(2) Növényi eredetű gyógyszerek

A gyógyszerforma fejlesztését illetően, ahol lehetséges, a növényi eredetű gyógyszer(ek) fejlesztéséről egy rövid összefoglalót kell benyújtani, figyelembe véve a tervezett beviteli módot és felhasználást. Be kell mutatni a kérelmezett termék és az irodalmi adatok alátámasztására szolgáló termékek fitokémiai összetételét összehasonlító eredményeket.

### **5. Ritka betegségek gyógyszerei (orphan drugs)**

- Ritka betegségek gyógyszerei esetében a 2. rész 6. fejezet általános előírásai (kivételes körülmények) alkalmazhatóak. A kérelmezőnek bizonyítania kell a nem klinikai és klinikai összefoglalásokban, hogy miért nem lehetséges a teljes dokumentáció benyújtása, illetve igazolnia kell a szóban forgó gyógyszert illetően az előny/kockázat arányt.

- Ha egy kérelmező egy ritka betegség gyógyszerének engedélyezése során hivatkozik a 7. § (1) bekezdésére és jelen melléklet 2. részének 1. fejezetére (megalapozott és elfogadott gyógyászati felhasználás), a hivatkozott anyag rendszeres és dokumentált használata vonatkozhat - mint korlátozási mód - ezen anyag használatára.

## **4. RÉSZ**

### **FEJLETT TERÁPIÁS GYÓGYSZEREK**

A fejlett terápiás gyógyszerek olyan készítmények, melyek gyártási folyamata különböző génátvitellel előállított biomolekulákon alapul, illetve biológiailag módosított sejtek, hatóanyagként vagy hatóanyag részeként való felhasználására koncentrálnak.

E gyógyszerek esetében, a forgalomba hozatal iránti kérelem dossziéjának meg kell felelnie a jelen melléklet 1. részében leírt formai követelményeknek.

Alkalmazni kell az 1-5. fejezetben leírtakat is. A genetikailag módosított szervezeteknek a környezetbe való kibocsátását illetően figyelmet kell fordítani a genetikailag módosított szervezetnek a befogadóban való fennmaradására, a lehetséges replikációra, vagy változásra a környezetbe való kibocsátás esetén. A környezetre gyakorolt hatásokra vonatkozó információkat a melléklet 1. fejezetében kell feltüntetni.

### **1. GÉNTERÁPIÁS GYÓGYSZEREK (HUMÁN ÉS XENOGENIKUS)**

Jelen melléklet esetében génterápiás gyógyszeren olyan készítményt értünk, melyet olyan gyártási folyamatok sorozataként állítottak elő, melyet egy profilaktikus, diagnosztikus, vagy terápiás gén (azaz egy darab nukleinsav) emberi vagy állati sejtbe történő átvitelének és későbbi in vivo expressziójának célzatával állítottak elő, ex vivo vagy in vivo módszerekkel. A génátvitelhez szükség van egy expressziós rendszerre, ami egy szállítórendszerben tárolódik, ezt a szállító rendszert vektornak nevezzük, ami lehet virális vagy nem virális eredetű. A vektort emberi vagy állati sejt is tartalmazhatja.

#### *1.1. A génterápiás gyógyszerek sokfélesége*

##### *a) Allogenikus vagy xenogenikus sejt alapú génterápiás gyógyszerek*

A vektort előre elkészített és a gazdasejtbe való átvitel előtt tárolják.

A sejteket korábban kinyerték és korlátozott életképességű sejtbankként feldolgozzák (gyűjtéssel vagy primer sejtek beszerzéséből alapítva).

A vektor által genetikailag módosított sejtek jelentik a hatóanyagot.

A késztermék előállításához még további lépéseket is el lehet végezni. Ilyen gyógyszereket adott számú páciensnek adnak be.

##### *b) Autológ humán sejtek felhasználásával készült génterápiás készítmények*

A hatóanyag előre elkészített vektorok csoportja, melyet az autológ sejtekbe való átvitel előtt tárolnak.

A késztermék előállításához még további lépéseket is el lehet végezni.

Ezeket a termékeket olyan sejtekből preparálják, melyeket egy páciensből nyertek. A sejteket ezután genetikailag módosítják, egy előre elkészített preparált vektor felhasználásával, mely a megfelelő gént tartalmazza, amit előre elkészítettek és ami a hatóanyagot képezi. A készítményt visszainjekciózzák a betegbe, ez definíció szerint egy beteget jelent. Az egész gyártási folyamat a sejtek páciensből való begyűjtésétől a visszainjekciózásig egy beavatkozásnak tekintendő.

##### *c) Inszertált génállományú (profilaktikus, diagnosztikus vagy terápiás) frissen készített vektorok bevitelére*

A hatóanyag egy csoport előre elkészített vektor.

A késztermék előállításához még további lépéseket is el lehet végezni. Ilyen gyógyszereket különböző pácienseknek adnak be.

A genetikai anyag átvitele az előre elkészített vektor páciensbe történő direkt beinjekciójával történik.

### *1.2. A 3. fejezetre vonatkozó különleges követelmények*

A génterápiás gyógyszerek közé tartoznak:

- nyers nukleinsav;
- komplex nukleinsav vagy nem virális vektorok;
- virális vektorok;
- genetikailag módosított sejtek.

Mint más gyógyszernél, itt is felismerhető a gyártási folyamat három fő eleme, azaz

- kiindulási anyagok: azok az anyagok, melyekből a hatóanyag készül, úgy, mint a kérdéses gén, az expressziós plazmidok, a sejtbankok és vírustörzsek, vagy nem virális vektorok;

- hatóanyagok: rekombináns vektor, vírus, nyers vagy komplex plazmidok, vírustermelő sejtek, in vitro genetikailag módosított sejtek;

- késztermék: a közvetlen tartóba formulált hatóanyag, a tervezett orvosi felhasználásra. A génterápiás készítmény típusától függően, a beviteli mód és a felhasználási körülmények szükségessé tehetik a páciens sejtjeinek ex vivo kezelését.

Különös figyelmet kell fordítani a következő elemekre:

a) A génterápiás gyógyszer jellemzőire vonatkozó információkat be kell nyújtani, beleértve a célsejtpopulációban történő expresszáldását is. Csatolni kell a forrásra, szerkezetre, a kódoló génszekvencia meghatározására és igazolására, valamint az integritására és stabilitására vonatkozó információkat is. A terápiás génen kívül be kell nyújtani a többi gén komplett szekvenciáját, a szabályozó elemeket és a klónozó vektort (vector backbone) is.

b) A gén átvitelére és szállítására használt vektor jellemzésére szolgáló információkat is be kell nyújtani. Ennek tartalmaznia kell a fiziko-kémiai, illetve a biológiai/immunológiai jellemzést.

Azon gyógyszerek esetében, melyeknél mikroorganizmust (baktérium vagy vírus) használtak, hogy megkönnyítsék a géntávitelt (biológiai géntávitel), be kell nyújtani a szülői törzs pathogenezisére és a különböző szövetek, illetve sejttypusok iránti tropizmusára vonatkozó adatokat csakúgy, mint a kölcsönhatás sejtciklus függésére vonatkozó információkat.

Azoknál a gyógyszereknél, melyeknél nem biológiai eszközöket használtak a géntávitel megkönnyítésére, az összetevők fiziko-kémiai tulajdonságait egyenként és kombinációban is csatolni kell.

c) A sejtbankokra és az alapkészletek (seed lot) létrehozására és jellemzésére vonatkozó alapelveket kell alkalmazni a géntávitellel készült gyógyszereknél is.

d) A rekombináns vektort tartalmazó sejtek forrását is meg kell adni.

Dokumentálni kell az emberi forrás jellemzőit, mint kor, nem, a mikrobiológiai és virológiai vizsgálatok eredményei, a kizárási kritériumok és a származási ország.

Állati sejtek esetében, a következő elemekre vonatkozó részletes információkat kell benyújtani:

- az állatok származása;
- állattenyésztés és gondozás;
- transzgenikus állatok (előállítási eljárások, a transzgenikus sejtek leírása, az inszertált gén típusa);
- a forrás/donor állaton elvégzett vizsgálatok a fertőzések megelőzésére és ellenőrzésére;
- vizsgálat a fertőző ágensekre;
- berendezések;
- a kiindulási és nyersanyagok ellenőrzése.

A sejt begyűjtésére vonatkozó módszertani információkat, beleértve a helyet, a szövet típusát, az operálási eljárást, szállítást, tárolást, követhetőséget csakúgy, mint a begyűjtési folyamat során elvégzett vizsgálatokat, dokumentálni kell.

e) A virológiai biztonsági értékelések csakúgy, mint a termékek követhetősége a donortól a késztermékig, a benyújtandó dokumentáció fontos részét képezik. Így például ki kell zárni replikációra képes vírusok jelenlétét a replikációra nem képes virális vektor törzsekben.

## **2. SEJTTERÁPIÁS GYÓGYSZEREK (HUMÁN ÉS XENOGENIKUS)**

Jelen melléklet értelmében sejterápiás gyógyszereken azt értjük, amikor embereken autológ (a páciensétől saját magától származó), allogénikus (egy másik embertől származó), vagy xenogénikus (állatból származó) élő testi sejteket használnak, ezen testi sejtek biológiai jellemzőit lényegesen megváltoztatták, hogy terápiás, diagnosztikus vagy preventív hatást érjenek el metabolikus, farmakológiai vagy immunológiai úton. Ez a beavatkozás magában foglalja autológ sejtpopulációk ex vivo expanzióját, vagy aktivációját (pl. adoptív immunoterápia), allogénikus vagy xenogénikus sejtek ex vivo vagy in vivo orvosi eszközökkel történő

használatát [pl. mikrokapszulák, biodegradábilis vagy nem biodegradábilis természetes sejtörnyezetek (intrinsic matrix scaffolds)].

A sejterápiás gyógyszerekkel kapcsolatos sajátos követelmények a 3. fejezetre vonatkozóan a következők:

A testi sejterápiás gyógyszerek tartalmaznak:

- kvalitatív vagy kvantitatív szempontból, immunológiai, metabolikusan, vagy más funkció tulajdonságukban megváltoztatott sejtek;
- osztályozott, kiválogatott, megváltoztatott sejtek, melyek később egy gyártási folyamaton mentek keresztül, a késztermék előállítására céljából;
- manipulált sejtek, melyeket nem celluláris komponensekkel kombináltak (pl. biológiai és inert mátrixok vagy orvosi eszközök), melyek a fő kívánt hatást váltják ki a késztermékben;
- autológ sejtzármasok, melyek sajátos tenyésztési körülmények között expresszáldtak;
- genetikailag vagy más módon módosított sejtek, melyeket módosítottak, hogy olyan funkcionális homológ vagy nem homológ tulajdonsággal rendelkezzenek, mellyel korábban nem rendelkeztek.

Az egész gyártási folyamatot a sejteknek a betegtől való begyűjtésétől (autológ esetben) kezdve, a sejtek páciensbe történő újrainjekciójáig egy beavatkozásnak tekintjük.

Mint más gyógyszernél, itt is felismerhető a gyártási folyamat három fő eleme:

- kiindulási anyagok: azok az anyagok, amelyekből a hatóanyagot gyártották, azaz szervek, szövetek, testnedvek vagy sejtek;
- hatóanyagok: manipulált sejtek, sejtizátumok, proliferáló sejtek és inert mátrixokkal és orvosi eszközökkel együtt használt sejtek;
- késztermékek: a tervezett orvosi felhasználásra kész, a végső, közvetlen tárolóedénybe formulált hatóanyag.

a) A hatóanyag(ok)ra vonatkozó általános információk

A sejterápiás gyógyszerek hatóanyagai olyan sejtekből állnak, melyek egy in vitro feldolgozási eljárás következményeként az eredeti biológiai és élettani funkciójuktól eltérő profilaktikus, diagnosztikus és terápiás tulajdonságokkal rendelkeznek.

Ez a bekezdés írja le a szóban forgó sejteket és kultúrákat. Dokumentálni kell a szöveteket, szerveket és biológiai folyadékokat, melyekből a sejtek származnak, dokumentálni kell továbbá a donáció autológ, allogénikus vagy xenogénikus természetét, valamint a minta földrajzi származását is. Részletezni kell a sejtek begyűjtését, a további feldolgozás előtti mintavételt és tárolást. Allogénikus sejtek esetén, különös figyelmet kell fordítani a folyamat legelső lépésére, a donorok kiválasztására. Be kell nyújtani az elvégzett beavatkozás típusáról és a hatóanyagként használt sejt élettani funkciójáról szóló jelentést.

b) A hatóanyag kiindulási anyagaina vonatkozó információk

1. Humán testi sejtek

A humán testi sejt terápiás gyógyszerek, meghatározott számú (csoport) életképes sejtől állnak, melyeket egy gyártási folyamat során szereztek, ez a gyártási folyamat, vagy emberből nyert szövetek vagy szervek szintjén kezdődött, vagy egy jól meghatározott sejtbank szintjén, ahol a sejtbank alapját folytonos sejt vonalak alkotják. Ezen bekezdés értelmében hatóanyagként emberi sejtek oltócsíra csoportját értjük, készterméken pedig a tervezett orvosi felhasználásra megformált emberi oltócsírák csoportját.

A kiindulási anyagokat és a gyártási folyamat minden lépését teljesen dokumentálni kell, különösen a virológiai biztonsági szempontokat.

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

Az emberi forrás jellemzőit, mint kor, nem, mikrobiológiai állapot, kizárási kritériumok és a származási ország, dokumentálni kell.

A mintavétel leírását, beleértve a helyet, a típust, az operálási eljárást, a gyűjtést, a szállítást, a tárolást és követhetőséget csakúgy, mint a mintavétel során elvégzett vizsgálatokat is dokumentálni kell.

(2) Sejtbank rendszerek

Az 1. részben leírt vonatkozó követelményeket kell alkalmazni a sejtbank rendszerek előállítására és minőségi ellenőrzésére során is. Ez lényegében az allogénikus és xenogénikus sejtekre vonatkozik.

(3) Segédanyagok és orvosi segédanyagok

Információt kell nyújtani minden nyersanyag használatával kapcsolatban (pl. citokinek, növekedési faktorok, tenyésztő közeg) vagy a segédanyagokkal és orvosi eszközökkel kapcsolatban (pl. sejtválogató eszközök, biokompatibilis polimerek, mátrix, rostok, gyöngyök) a biokompatibilitás és funkció szempontjából, valamint a fertőző ágensek kockázatának szempontjából.

2. Állati testi sejtek (xenogénikus)

A következő elemekre vonatkozó részletes információkat kell benyújtani:

- Az állatok származása
- Állattenyésztés és gondozás

- A genetikailag módosított állatokra vonatkozó információk [az előállítási eljárások, a transzgenikus sejtek jellemzése, az inszertált vagy kivágott (knockout) gén természete]
- A forrás/donor állaton elvégzett vizsgálatok a fertőzések megelőzésére és ellenőrzésére
- A fertőző ágensekre elvégzett vizsgálatok, beleértve a vertikálisan átvitt mikroorganizmusokat (az endogén retro vírusok is)

- Berendezések

- Sejtbank rendszerek

- A kiindulási és nyersanyagok ellenőrzése

a) A hatóanyag(ok) és a késztermék gyártási folyamatára vonatkozó információk

A gyártási folyamat különböző lépéseit, mint a szövet/szerv elkülönítése, a keresett sejtpopuláció kiválasztása, az in vitro sejt kultúra, akár fizikai-kémiai ágensekkel, akár génátvitellel történő sejtranszformáció körülményeit dokumentálni kell.

b) A hatóanyagok jellemzése

Minden, a tervezett orvosi felhasználás szemszögéből a kérdéses sejtpopulációra vonatkozó jellemzőt, úgy mint a sejtek azonosítását (mely fajból származik, citogenetikai sávozás, morfológiai analízis), tisztaságát (véletlenül bekerülő és átvihető mikrobiális ágensek és sejt szennyeződések), hatékonyságát (meghatározott biológiai aktivitás) és megfelelőségét (karyológia és tumorigenitási vizsgálatok) be kell nyújtani.

c) A késztermék gyógyszerészeti fejlesztése

A használt specifikus beviteli mód mellett (intravénás infúzió, helyi injekció, transzplantációs sebészet), információt kell adni a használt lehetséges orvosi eszközökről is, (biokompatibilis polimerek, mátrix, rostok, gyöngyök) a biokompatibilitás és tartósság szemszögéből.

d) Követhetőség

Egy részletes folyamatábrát kell benyújtani, ami biztosítja a termékek nyomonkövethetőségét a donortól a késztermékig.

### **3. A GÉNTERÁPIA ÉS A SEJTTERÁPIA (HUMÁN ÉS XENOGENIKUS) 4. ÉS 5. FEJEZETRE VONATKOZÓ KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEI**

#### *3.1. 4. fejezet*

Egyértelmű, hogy a génterápiás és testi sejt terápiás gyógyszerek esetén a 4. fejezetben leírt hagyományos követelmények a gyógyszerek nem klinikai vizsgálatára vonatkozóan nem mindig megfelelőek, a kérdéses termékek strukturális és biológiai egyedisége és sokfélesége miatt, értve ezen a magas fajspecifitást, az alanyok specifitását, az immunológiai korlátokat és a pleiotróp válaszok különbözőségét.

Azokat az érveket, melyek alátámasztják a nem klinikai fejlesztés és a fajok és modellek kiválasztásánál használt kritériumokat, a 2. fejezetben kell leírni.

Szükséges lehet meghatározni és kifejleszteni új állatmodelleket, hogy segítsék a sajátos felfedezések kivetítését a funkcionális végpontokon, és az embereken használt készítmények toxicitásának kivetítését, az in vivo aktivitásra. Be kell nyújtani ezen állatmodellek használatának tudományos indoklását, hogy hogyan támasztják alá a biztonsági adatokat és hogyan bizonyítják a hatásosságot.

#### *3.2. 5. fejezet*

A fejlett terápiás gyógyszerek hatásosságát az 5. fejezetben leírtak szerint kell igazolni. Néhány termék és terápiás javallat esetében azonban nem lehetséges a hagyományos klinikai vizsgálatok elvégzése. Az aktuális útmutatóktól való minden eltérést a 2. fejezetben indokolni kell.

A fejlett terápiás gyógyszerek klinikai fejlesztésének lehetnek sajátos vonásai a hatóanyagok komplex és labilis természete miatt. További megfontolásokat igényel a sejtek életképességével, proliferációjával, migrációjával és differenciációjával (testi sejtterápia esetén) kapcsolatos kérdések miatt, továbbá a termékek felhasználásának speciális klinikai körülményei miatt, valamint a génexpresszió keresztül való speciális hatásmód (testi, sejtterápia esetén) miatt.

A fejlett terápiás készítmények forgalomba hozatali engedély iránti kérelménél a kérelemben külön ki kell emelni ezen termékek fertőző ágensekkel való lehetséges szennyezettségéből fakadó veszélyeket. Külön hangsúlyt kell fektetni egyrészt a fejlesztés korai stádiumára, beleértve sejtterápiás készítmények esetén a donorok kiválasztását, valamint az egész terápiás beavatkozásra, másrészt pedig a termék megfelelő kezelésére és bevételére.

A kérelem 5. fejezetének tartalmaznia kell a recipiensben lévő élő sejtek funkciójára és fejlődésére vonatkozó vizsgálatokat és ellenőrzéseket, hogy megelőzzék a fertőző ágensek recipiensbe történő bevételét, és hogy minimalizáljanak minden lehetséges népegészségügyi kockázatot.

##### **3.2.1. Humán farmakológiai és hatásossági vizsgálatok**

A humán farmakológiai vizsgálatoknak információt kell nyújtania a várható hatásmódról, a várható hatásosságról az igazolt végpontok alapján, a biodisztribúcióról, a megfelelő dózisiról, az adagolás rendjéről, a beviteli módokról, vagy a hatásossági vizsgálatok elvégzéséhez kívánatos használati módokról.

A hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok nem minden esetben megfelelőek néhány fejlett terápiás gyógyszer esetében. Néha az egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok nem elvégezhetőek, és a dózis és a kinetika megállapítása nehéz a klinikai vizsgálatokban. Szükséges azonban tanulmányozni a termék disztribúcióját és in vivo viselkedését, beleértve a sejtproliferációt és a hosszú távú funkciót csakúgy, mint a géntermék méretét és disztribúcióját, valamint a kívánatos génexpresszió időtartamát. Megfelelő tesztek kell elvégezni, és ha szükséges, tesztek kell kifejleszteni a sejtermék, vagy az emberi szervezetben a kívánt gént expresszáló sejt nyomon követésére és a bevitt vagy átvitt sejtek funkciójának ellenőrzésére.

A fejlett terápiás készítmény biztonsági és hatékonysági értékelésének tartalmaznia kell a terápiás eljárás, mint egység körülményeiről leírását és értékelését, beleértve a speciális beviteli módokat (mint a sejtek átvitelét ex vivo, az in vitro manipulációkat vagy a beavatkozási technikák használatát) és a lehetséges kísérő terápiákat beleértve az immunoszuppresszív, antivirális és citotoxikus kezeléseket).

Az egész eljárást klinikai vizsgálatoknak kell alávetni, és le kell írni a terméktájékoztatóban.

### 3.2.2. Biztonság

A gyógyszerre vagy az expresszált proteinekre adott immunválaszokból fakadó biztonsági kérdések szempontjából az immunkilökődést, az immunoszuppressziót és az immunizátor készülékek üzemzavarát is tekintetbe kell venni.

Bizonyos fejlett génterápiás és testi sejt terápiás gyógyszerek (pl. xenogenikus sejterápia és bizonyos génátviteli termékek) tartalmazhatnak replikációra képes részeket, illetve fertőző ágenseket. A páciens folyamatosan vizsgálni kell esetleges fertőzések kialakulása miatt, illetve ezek patológiás következményeire az engedélyezés előtti és utáni fázisokban; ezt a felügyeletet ki kell terjeszteni a pácienssel szoros kapcsolatban állókra is, beleértve az egészségügyi ellátásban részt vevőket is.

Az átvihető ágensekkel való fertőzés veszélye nem küszöbölhető ki teljesen bizonyos testi sejterápiás és bizonyos génátviteli gyógyszereknél. A kockázat minimalizálható a 3. fejezetben leírt megfelelő intézkedésekkel.

A gyártási folyamat során alkalmazott intézkedéseket ki kell egészíteni kísérő vizsgálati eljárásokkal, minőségellenőrzési eljárásokkal, és a megfelelő felügyeleti eljárásokkal, melyeket az 5. fejezetben kell leírni.

Bizonyos testi sejterápiás gyógyszerek használatát átmenetileg vagy véglegesen korlátozni kell olyan intézményekre, melyek dokumentált szakértelemmel és felszereléssel rendelkeznek ahhoz, hogy biztosítsák a páciensek biztonságának nyomon követését. Hasonló megközelítés szükséges lehet néhány génterápiás készítmény esetében is, melyeknél fennáll a veszélye, hogy replikációra képes fertőző ágenseket hordoznak magukban.

A hosszú távú megfigyelési szempontoknál tekintetbe kell venni a késői komplikációk kifejlődését is, és ahol fontos, a beadványban ezt jelezni is kell.

Ahol szükséges, a kérelmezőnek be kell nyújtania egy részletes kockázatkezelési tervet, mely vonatkozik a páciens klinikai és laboratóriumi adataira, a felmerülő epidemiológiai adatokra és ha szükséges a donorból és recipiensből származó szövetminták archívumára is. Egy ilyen rendszernek az a feladata, hogy biztosítsa a gyógyszer nyomon követhetőségét és mellékhatásnyús jelek esetén a gyors válaszlépéseket.

## **4. A XENOTRANSZPLANTÁCIÓS GYÓGYSZEREKKEL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES NYILATKOZAT**

E melléklet értelmében, xenotranszplantációnak minősül minden olyan eljárás, mely során állatokból származó élő szövetek vagy szervek vagy olyan emberi testnedvek, sejtek, szövetek vagy szervek, melyek ex vivo kapcsolatba kerültek élő állati sejtekkel, szövetekkel vagy szervekkel, emberi recipiensbe történő transzplantációja, implantációja vagy infúziója meg végbe.

Ebből a szempontból a következő elemekre vonatkozó részletes információkat kell benyújtani a sajátos útmutatók alapján:

- Az állatok származása
- Állattenyésztés és -gondozás
- A genetikailag módosított állatokra vonatkozó információk [az előállítási eljárások, a transzgenikus sejtek jellemzése, az inszertált vagy kivágott (knockout) gén természete]
- A forrás/donor állaton elvégzett vizsgálatok a fertőzések megelőzésére és ellenőrzésére
- A fertőző ágensekre elvégzett vizsgálatok
- Berendezések
- A kiindulási és nyersanyagok ellenőrzése
- Nyomon követhetőség

**2. számú melléklet az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelethez**

***Alkalmazási előírás***

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE
2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
3. GYÓGYSZERFORMA
4. KLINIKAI JELLEMZŐK
  - 4.1. Terápiás javallatok
  - 4.2. Adagolás és alkalmazás
  - 4.3. Ellenjavallatok
  - 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések
  - 4.5. Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók
  - 4.6. Terhesség és szoptatás
  - 4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
  - 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások
  - 4.9. Túladagolás
5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
  - 5.1. Farmakodinámiai tulajdonságok
  - 5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok
  - 5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei
6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK
  - 6.1. Segédanyagok felsorolása
  - 6.2. Inkompatibilitások
  - 6.3. Felhasználhatósági időtartam
  - 6.4. Különleges tárolási előírások
  - 6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése
  - 6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések
7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA
10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA
11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS
12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

**3. számú melléklet az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelethez**

***A gyógyszerek színezésére felhasználható anyagok***








*Megjegyzés:* Az e mellékletben felsorolt színezékekből készült alumíniumlakkok használata engedélyezett.

EK szám	Általános elnevezés	A színindexszám vagy leírás
E 100	Kurkumin	75 300
E 101	i. Riboflavin ii. Riboflavin-5'-foszfát	
E 102	Tartrazin	19 140
E 104	Kinolinsárga	47 005
E 110	Narancssárga, Sunset Yellow FCF Narancssárga S, Gelborange S	15 985
E 120	Kosnil, kárminsav, kárminok	75 470
E 122	Azorubin, karmazsin	14 720
E 123	Amaranth	16 185

E 124	Ponceau 4R, Kosnil vörös A	16 255
E 127	Eritrozin	45 430
E 128	Vörös 2G	18 050
E 129	Alluravörös AC	16 035
E 131	Patentkék V	42 051
E 132	Indigókármin, Indigotin	73 015
E 133	Brillantkék FCF	42 090
E 140	Klorofillok és klorofillinek	75 810
	i. Klorofillok	75 815
	ii. Klorofillinek	
E 141	A klorofillok és klorofillinek rézkomplexei	75 815
	i. A klorofillok rézkomplexei	
	ii. A klorofillinek rézkomplexei	
E 142	Zöld S	44 090
E 150a	Karamell	
E 150b	Szulfitos karamell	
E 150c	Ammóniás karamell	
E 150d	Szulfitos-ammóniás karamell	
E 151	Brillantfekete BN, Fekete PN	28 440
E 153	Növényi szén	
E 154	Barna FK	
E 155	Barna HT	20 285
E 160a	Karotinok:	
	i. vegyes karotinok	75 130
	ii. béta-karotin	40 800
E 160b	Annatto, bixin, norbixin	75 120
E 160c	Paprikakivonat, kapszantin, kapszorubin	
E 160d	Likopin	
E 160e	Béta-apo-8'-karotinal (C 30)	40 820
E 160f	A béta-apo-8'-karotinsav etilésztere (C 30)	40 825
E 161b	Lutein	
E 161g	Kantaxantin	
E 162	Céklavörös, betanin	
E 163	Antociánok	Gyümölcsökből és zöldségekből fizikai eljárással készített
E 170	Kalcium-karbonát	77 220
E 171	Titán-dioxid	77 891
E 172	Vas-oxidok és -hidroxidok	77 491
		77 492
		77 499
E 173	Alumínium	
E 174	Ezüst	
E 175	Arany	
E 180	Litolrubin BK	

#### **4. számú melléklet az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelethez**

#### **Gyógyszertáron kívül is forgalmazható gyógyszerek**

-  1. Gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású készítményekből gyógyszerre átminősített gyógyszerek
-  2. Hagyományos növényi gyógyszerek
-  3. Savkötők
-  4. A bélműködés funkcionális zavaraira ható szerek
-  5. Ozmotikusan ható hashajtók
-  6. Béladszorbensek
-  7. Aszkorbinsav

- ☞ 8. Vitaminok és ásványi anyagok kombinációi
  - ☞ 9. Kalcium-karbonát készítmények
  - ☞ 10. Magnézium-citrát készítmények
  - ☞ 11. Roboráló szerek
  - ☞ 12. Aranyér elleni lokális szerek
  - ☞ 13. Kapilláris-stabilizáló külsőleges szerek
  - ☞ 14. Gombásodás elleni lokális tolnaftát-készítmények
  - ☞ 15. Bőrlágyító- és védőanyagok
  - ☞ 16. Hámosító készítmények
  - ☞ 17. Viszketés elleni lokális antihisztaminok
  - ☞ 18. Külsőleges jódtartalmú fertőtlenítők
  - ☞ 19. Hidrogén-peroxid és klórtartalmú fertőtlenítő tabletták
  - ☞ 20. Szemölcs és tyúkszem elleni készítmények
  - ☞ 21. Ibuprofen tartalmú nemszteroid gyulladásgátló készítmények, legfeljebb 400 mg hatáserősségben és legfeljebb 10x kiszerezésben
  - ☞ 22. Ibuprofen tartalmú szuszpenziók
  - ☞ 23. Ibuprofen tartalmú végbélkúpok legfeljebb 5x kiszerezésben
  - ☞ 24. Ízületi és izomfájdalmak ibuprofen tartalmú lokális készítményei
  - ☞ 25. Ízületi és izomfájdalmak szalicilsav származékot tartalmazó lokális készítményei
  - ☞ 26. Felnőtteknek fájdalom- és lázcsillapításra szánt acetil-szalicilsav orális készítmények, legfeljebb 500 mg-os és legfeljebb 12x kiszerezésben
  - ☞ 27. Paracetamol tabletták legfeljebb 500 mg-os hatáserősségben és 6x kiszerezésben
  - ☞ 28. Paracetamol tartalmú szirupok, kombináltak is
  - ☞ 29. Melatonin tartalmú készítmények, legfeljebb 3 mg-os hatáserősségben
  - ☞ 30. Gégészeti antiszeptikumok
  - ☞ 31. A köptetők közül az illóolajat vagy növényi kivonatot tartalmazók
  - ☞ 32. Xylometazolin orrcsepp és orrspray, legfeljebb 0,05%-os töménységű
  - ☞ 33. Nátrium-kromoglikátot tartalmazó orrcsepp és orrspray, legfeljebb 2%-os töménységű és 10 ml mennyiségű, adagolt gyógyszerforma esetén legfeljebb 3 mg/adag
  - ☞ 34. Homeopátiás komplex gyógyszerek
  - ☞ 35. Paracetamol tartalmú végbélkúpok 125 mg, 250 mg, 500 mg hatáserősségben, legfeljebb 6x kiszerezésben
-