

LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

Į S A K Y M A S

DĖL VAISTINIŲ PREPARATŲ RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO TAISYKLIŲ, SUPAPRASTINTOS HOMEOPATINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ REGISTRAVIMO PROCEDŪROS APRAŠO, SUPAPRASTINTOS TRADICINIŲ AUGALINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ REGISTRAVIMO PROCEDŪROS APRAŠO, VAISTINIŲ PREPARATŲ RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO TAIKANT SAVITARPIO PRIPAŽINIMO IR DECENTRALIZUOTĄ PROCEDŪRAS APRAŠO, VAISTINIŲ PREPARATŲ ANALITINIŲ, FARMAKOTOKSIKOLOGINIŲ IR KLINIKINIŲ TYRIMŲ STANDARTŲ IR PROTOKOLŲ, VAISTINIŲ PREPARATŲ PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO REIKALAVIMŲ APRAŠO, PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ, KURIOS TURI BŪTI NURODOMOS ANT VAISTINIO PREPARATO PAKUOTĖS IR PAKUOTĖS LAPELYJE, SĄRAŠO, VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĖS PERLEIDIMO KITAM ASMENIUI TVARKOS APRAŠO PATVIRTINIMO

2007 m. liepos 10 d. Nr. V-596
Vilnius

Vadovaudamasis Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) 9 straipsnio 2 ir 7 dalimis:

1. T v i r t i n u pridedamus:

- 1.1. Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklės;
- 1.2. Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašą;
- 1.3. Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašą;
- 1.4. Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašą;
- 1.5. Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartus ir protokolus;
- 1.6. Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašą;
- 1.7. Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašą;
- 1.8. Vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašą.

2. N u s t a t a u , kad:

2.1. vaistiniai preparatai, kurių rinkodaros teisė suteikta pagal paraiškas, pateiktas iki 2005 m. spalio 30 d., atnaujinant jų rinkodaros teisę arba keičiant rinkodaros pažymėjimo sąlygas, bet ne vėliau kaip iki 2012 m. sausio 1 d., turi atitikti šiuo įsakymu patvirtinto Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo 6.16, 16.1 punktų reikalavimus;

2.2. stacionaro vaistinių preparatų pakuočių ženklinimas turi atitikti šiuo įsakymu patvirtinto Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo reikalavimus ne vėliau kaip nuo 2010 metų. Pakuotės ženklinimas ir pakuotės lapelis turi būti patikslinti pagal šiuos reikalavimus atnaujinant vaistinio preparato rinkodaros teisę (perregistruojant vaistinį preparatą) arba darant bet kokią pakuotės ženklinimo ar pakuotės lapelio keitimą.

3. P r i p a ž i s t u netekusiais galios:

3.1. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymą Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklinimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ (Žin., 2001, Nr. [48-1688](#));

3.2. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymą Nr.

- 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ (Žin., 2002, Nr. [8-297](#));
- 3.3. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 29 d. įsakymą Nr. 678 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymo Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklavimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ dalinio pakeitimo ir papildymo“ (Žin., 2002, Nr. [2-69](#));
- 3.4. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. birželio 27 d. įsakymą Nr. 309 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2002, Nr. [77-3304](#));
- 3.5. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. liepos 3 d. įsakymą Nr. 344 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymo Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklavimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2002, Nr. [75-3244](#));
- 3.6. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. gruodžio 16 d. įsakymą Nr. 636 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymo Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklavimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ papildymo“ (Žin., 2002, Nr. [125-5684](#));
- 3.7. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2003 m. vasario 7 d. įsakymą Nr. V-77 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2003, Nr. [19-836](#));
- 3.8. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2003 m. kovo 24 d. įsakymą Nr. V-169 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2003, Nr. [29-1216](#));
- 3.9. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2003 m. birželio 24 d. įsakymą Nr. V-377 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2003, Nr. [64-2919](#));
- 3.10. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. sausio 22 d. įsakymą Nr. V-19 „Dėl vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo procedūrą nuostatų“ (Žin., 2004, Nr. [21-650](#));
- 3.11. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. kovo 15 d. įsakymą Nr. V-131 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2004, Nr. [44-1462](#));
- 3.12. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. balandžio 28 d. įsakymą Nr. V-283 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymo Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklavimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2004, Nr. [70-2465](#));
- 3.13. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gegužės 24 d. įsakymą Nr. V-383 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2004, Nr. [87-3183](#));
- 3.14. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. liepos 16 d. įsakymą Nr. V-549 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. sausio 22 d. įsakymo Nr. V-19 „Dėl vaistinių preparatų registravimo taikant savitarpio pripažinimo procedūrą nuostatų“ pakeitimo“ (Žin., 2004, Nr. [116-4338](#));
- 3.15. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. lapkričio 16 d. įsakymą Nr. V-813 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymo Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklavimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2004, Nr. [168-6206](#));

3.16. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gruodžio 27 d. įsakymą Nr. V-953 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2005, Nr. [3-39](#));

3.17. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. gruodžio 30 d. įsakymą Nr. V-981 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gegužės 29 d. įsakymo Nr. 308 „Dėl Reikalavimų vaistų pakuotės ženklinimui ir informaciniam lapeliui Lietuvos Respublikoje patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2005, Nr. [3-48](#));

3.18. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. birželio 1 d. įsakymą Nr. V-451 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2005, Nr. [71-2573](#));

3.19. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2006 m. sausio 5 d. įsakymą Nr. V-16 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 22 d. įsakymo Nr. 669 „Dėl Bendrųjų vaistinių preparatų registravimo taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo“ (Žin., 2006, Nr. [5-181](#)).

4. P a v e d u įsakymo vykdymą kontroliuoti sveikatos apsaugos ministerijos sekretoriui pagal administruojamą sritį.

SVEIKATOS APSAUGOS MINISTRAS

RIMVYDAS TURČINSKAS

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministro 2007 m liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

VAISTINIŲ PREPARATŲ RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO TAISYKLĖS**I. BENDROSIOS NUOSTATOS**

1. Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklės (toliau – Taisyklės) nustato paraiškų gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje ir dokumentų bei informacijos teikimo, jų nagrinėjimo, sprendimų priėmimo, rinkodaros teisės atnaujinimo, rinkodaros pažymėjimo sąlygų keitimų tvirtinimo, rinkodaros pažymėjimo galiojimo sustabdymo, sustabdymo panaikinimo ir galiojimo panaikinimo tvarką.

2. Taisyklių reikalavimai taikomi suteikiant vaistinių preparatų rinkodaros teisę pagal šias registravimo procedūras:

2.1. nacionalinę procedūrą;

2.2. savitarpio pripažinimo, decentralizuotą ir supaprastintas registravimo procedūras tiek, kiek šių procedūrų nereglamentuoja sveikatos apsaugos ministro patvirtintas Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų aprašas, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašas ir Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašas.

3. Taisyklėse vartojamos sąvokos atitinka Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) vartojamas sąvokas.

II. DOKUMENTAI, REIKALINGI SUTEIKTI VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĘ

4. Asmuo, norėdamas gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje (toliau – pareiškėjas), turi pateikti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnybai) paraišką pagal jos patvirtintą formą. Skirtingiems vaistinio preparato stiprumams ir (ar) farmacinėms formoms pateikiamos atskiros paraiškos.

5. Tarnyba paraiškos formą tvirtina vadovaudamasi Europos Komisijos paskelbtų Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 2B tome paskelbta paraiškos forma.

6. Kartu su paraiška turi būti pateikiami šie dokumentai ir informacija (duomenys):

6.1. informacija apie pareiškėją (pavadinimas, buveinės adresas, elektroninio pašto adresas; jei pareiškėjas nėra vaistinio preparato gamintojas, ir vaistinio preparato gamintojo pavadinimas ir buveinės adresas bei elektroninio pašto adresas);

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-703](#), 2009-08-28, Žin., 2009, Nr. 107-4486 (2009-09-08), i. k. 1092250ISAK000V-703

6.2. informacija apie vaistinį preparatą (pavadinimas, kokybinė ir kiekybinė sudėtis);

6.3. vaistinio preparato keliamo potencialaus pavojaus aplinkai įvertinimas ir numatomos priemonės šiam pavojui sumažinti;

6.4. gamybos metodo aprašymas;

6.5. terapinės indikacijos, kontraindikacijos ir nepageidaujamos reakcijos;

6.6. dozavimas, farmacinė forma, vartojimo metodas ir būdas, numatomas tinkamumo laikas;

6.7. priežastys, dėl kurių reikia imtis atsargumo ir saugos priemonių, laikant vaistinį preparatą, jį vartojant ir apdorojant atliekas, kartu nurodant potencialų pavojų aplinkai;

6.8. gamintojo taikytų kontrolės metodų aprašymas;

6.9. farmacinių (fizikinių-cheminių, biologinių ar mikrobiologinių), ikiklinikinių

(toksikologinių ir farmakologinių) ir klinikinių tyrimų rezultatai, išskyrus Farmacijos įstatymo 11 straipsniu nustatytus atvejus;

6.10. ekspertų paruoštos bendra kokybės santrauka, ikiklinikinė apžvalga ir santrauka, klinikinė apžvalga ir santrauka pagal Taisyklių 12 punkto reikalavimus;

6.11. išsamus pareiškėjo numatomos turėti farmakologinio budrumo ir, jei būtina, rizikos valdymo sistemos aprašymas, parengtas vadovaudamasi Europos Komisijos paskelbtų Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 9A tome paskelbtomis Žmonėms skirtų vaistinių preparatų farmakologinio budrumo rekomendacijomis;

6.12. pareiškimas, kad už Europos Sąjungos ribų atlikti klinikiniai tyrimai atitinka 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo (OL 2004 m., specialusis leidimas, 13 skyrius, 26 tomas, p. 299) (toliau – Direktyva 2001/20/EB) nustatytus etikos reikalavimus;

6.13. siūloma preparato charakteristikų santrauka;

6.14. referencinio vaistinio preparato charakteristikų santraukos vertimas į anglų kalbą (tik generiniams vaistiniams preparatams, jeigu pateikta paraiška gauti rinkodaros teisę taikant nacionalinę procedūrą ir referencinis vaistinis preparatas registruotas ne Lietuvos Respublikoje);

6.15. siūlomi vidinės ir išorinės (jei yra) pakuočių ženklavimo tekstai ir spalvoti maketai arba išklotinės. Tos pačios farmacinės formos skirtingų stiprumų arba to paties stiprumo ir farmacinės formos skirtingų pakuočių dydžių vaistiniams preparatams gali būti pateikiama tik tos pačios farmacinės formos vieno stiprumo arba to paties stiprumo ir farmacinės formos vieno dydžio pakuotės maketas bei išklotinė su patvirtinimu, kad kitų stiprumų ar kitų dydžių pakuočių dizainas bus identiškas pateiktam;

6.16. siūlomas pakuotės lapelis (jei yra);

6.17. konsultacijų su atitinkamomis pacientų grupėmis rezultatai, įrodantys, kad pakuotės lapelis yra suprantamas, aiškus ir paprastai naudojamas, vadovaujantis Europos Komisijos paskelbtų Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 2C tome paskelbtu Vadovu dėl konsultacijų su tikslinėmis pacientų grupėmis dėl pakuotės lapelio;

6.18. Europos ekonominės erdvės (EEE) valstybės įgaliotos institucijos išduotas dokumentas, liudijantis, kad gamintojui leidžiama gaminti ir (ar) importuoti iš trečiosios šalies vaistinį preparatą. Dokumentas turi būti išduotas vadovaujantis valstybės, kurioje veikia gamintojas, teisės aktais, suderintais su 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus (OL 2004 m., specialusis leidimas, 13 skyrius, 27 tomas, p. 69), su paskutiniais pakeitimais, padarytais 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento, ir Tarybos direktyvos 2004/27/EB (OL 2004 m., specialusis leidimas, 13 skyrius, 34 tomas, p. 262) (toliau – Direktyva 2001/83/EB) 40 straipsnio nuostatomis. Taip pat dokumentas, patvirtinantis geros gamybos praktikos atitiktį, išduotas ne anksčiau kaip prieš trejus metus iki paraiškos teikimo (jei nėra paskelbtų tai patvirtinančių duomenų Bendrijos duomenų bazėje EudraGMP arba atitinkamo įrašo dokumente, liudijančiame, kad gamintojui leidžiama gaminti ir (ar) importuoti vaistinį preparatą);

6.19. vaistinio preparato rinkodaros teisę patvirtinančių dokumentų, išduotų kitose EEE valstybėse ar trečiojoje šalyje, kopijos;

6.20. kitoms EEE valstybėms pagal jų teisės aktus, suderintus su Direktyvos 2001/83/EB 11 straipsniu, pateiktų ir (arba) EEE valstybių pagal jų teisės aktus, suderintus su šios direktyvos 21 straipsniu, patvirtintų preparato charakteristikų santraukų kopijos;

6.21. kitoms EEE valstybėms pagal jų teisės aktus, suderintus su Direktyvos 2001/83/EB 59 straipsniu, pateiktų ir (arba) EEE valstybių pagal jų teisės aktus, suderintus su šios direktyvos 61 straipsniu, patvirtintų pakuotės lapelių kopijos;

6.22. informacija apie kitų EEE valstybių ir trečiųjų šalių sprendimus nesuteikti vaistinio preparato rinkodaros teisės, sustabdyti ar panaikinti vaistinio preparato rinkodaros teisės galiojimą ir tokių sprendimų priežastis;

6.23. įrodymas, kad pareiškėjas turi kvalifikuotą asmenį, atsakingą už farmakologinį

budrumą, ir priemones, būtinas norint pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, įtariamą pasireiškus Bendrijoje arba trečiojoje šalyje; pateikiamas vadovaujantis Taisyklių 6.11 punkte nurodytomis rekomendacijomis;

6.24. sutarties, reglamentuojančios tarpusavio įsipareigojimus ir atsakomybę tarp pareiškėjo ir už serijų išleidimą atsakingo vaistinio preparato gamintojo, kopija, jei pareiškėjas nėra vaistinio preparato gamintojas;

6.25. 2006 m. gruodžio 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1901/2006 dėl pediatrijoje vartojamų vaistinių preparatų, iš dalies keičiančio Reglamentą (EEB) Nr. 1768/92, Direktyvą 2001/20/EB, Direktyvą 2001/83/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 (OL 2006 L 378, p. 1) (toliau – Reglamentas (EB) Nr. 1901/2006), 7 ir 34 straipsniuose nurodyti dokumentai ir informacija;

6.26. dokumento, patvirtinančio, kad sumokėta nustatyto dydžio valstybės rinkliava, kopija;

6.27. kiti dokumentai (priklausomai nuo paraiškos tipo), nurodyti Tarybos patvirtintoje paraiškos formoje ir būtini patvirtinti teikiamą informaciją (duomenis) apie vaistinį preparatą.

7. Kraujo vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byloje papildomai turi būti pateikta:

7.1. informacija apie kraujo vaistinio preparato gamybai naudojamo kraujo ar plazmos atitiktį Europos farmakopėjai bei kraujo ir plazmos donorų parinkimą ir kontrolę;

7.2. procedūrų ir metodų, užtikrinančių ligas platinančių mikroorganizmų, pirmiausia virusų, nukenksminimą ar pašalinimą, aprašymas bei įrodymai, kad kraujo preparatas neužterštas infekcinių ligų sukėlėjais;

7.3. gamybos metodų, kuriais užtikrinamas kraujo preparatų serijų vienodumas, aprašymas.

8. Radionuklidų generatoriaus rinkodaros teisės suteikimo byloje papildomai turi būti pateikta:

8.1. bendras sistemos aprašymas kartu su išsamiu sistemos sudedamųjų dalių, kurios gali turėti įtakos antrinio radionuklido preparato sudėčiai ar kokybei, aprašymu;

8.2. išsami informacija apie eliuatą ar sublimatą.

9. Paraiška, kartu su ja teikiami dokumentai ir informacija turi būti parengti ir pateikti vadovaujantis sveikatos apsaugos ministro patvirtintais Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartais ir protokolais.

10. Paraiška ir dokumentai turi būti parengti lietuvių arba anglų kalba bei susegti į vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo bylą kietu viršeliu.

11. Preparato charakteristikų santraukos, rinkodaros sąlygų, pakuotės ženklavimo teksto ir pakuotės lapelio projektai turi būti parengti pagal Tarybos patvirtintas formas, suredaguoti medicinos specialisto ir kalbininko. Siūloma preparato charakteristikų santrauka turi būti parengta vadovaujantis Taisyklių 17 ir 18 punktų reikalavimais. Pakuotės ženklavimo tekstai ir pakuotės lapelis turi atitikti sveikatos apsaugos ministro patvirtinto Vaistinių preparatų ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo nuostatas. Dokumentuose vartojami terminai turi atitikti Tarybos patvirtintus terminus, jei patvirtintų terminų nėra, Europos farmakopėjoje ir kituose Europos Sąjungos institucijų dokumentuose vartojamus terminus.

12. Pareiškėjas turi užtikrinti, kad Tarybai teikiamos Taisyklių 6.10 punkte nurodytos santraukos ir apžvalgos būtų parengtos ir pasirašytos ekspertų, kurie turi reikiamą techninę ir profesinę kvalifikaciją, apibūdintą trumpame gyvenimo aprašyme. Ekspertas, rengiantis bendrą kokybės santrauką (kokybės ekspertas), turi turėti vaistinininko profesinę kvalifikaciją ir ne trumpesnę kaip 3 metų darbo patirtį, susijusią su vaistų kokybės tyrimais ir vertinimu bei įgytą per paskutinius 5 metus. Ekspertas, rengiantis ikiklinikinę apžvalgą ir santrauką (ikiklinikinis ekspertas), turi turėti medicinos ar veterinarijos gydytojo profesinę kvalifikaciją ir ne trumpesnę kaip 3 metų gydytojo klinikinio toksikologo ar veterinarijos praktiką arba patirtį farmakologijos srityje, įgytą per paskutinius 5 metus. Ekspertas, rengiantis klinikinę apžvalgą ir santrauką (klinikinis ekspertas), turi turėti medicinos gydytojo profesinę kvalifikaciją ir ne trumpesnę kaip 3 metų medicinos gydytojo praktiką arba patirtį farmakologijos srityje, įgytą per paskutinius 5 metus. Šie asmenys, remdamiesi sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų analitinių,

farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų reikalavimais, turi pagrįsti, kad rinkodaros teisės suteikimo byloje, pateiktoje vaistiniam preparatui, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos, atitinkančios Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 14 dalies nuostatą, nurodytos mokslinės literatūros duomenys tinka teikiamam vaistiniam preparatui.

13. Kartu su vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byla turi būti pateikta elektroninė laikmena, kurioje įrašytos preparato charakteristikų santraukos, rinkodaros sąlygų, pakuotės ženklavimo tekstų ir pakuotės lapelio (jei yra) projektai, spalvotos vidinės ir išorinės pakuočių išsklotinės, identiški pateiktiems vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byloje.

14. Vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byloje pateikiama informacija ir duomenys turi būti objektyvūs, neklaidinantys ir atitikti mokslo pasiekimus.

15. Paraiškos svarstymo metu pasikeitus Taisyklių 6.19–6.21 punktuose nurodytai informacijai, ji turi būti atnaujinama. Jei paraiškos svarstymo metu ir (ar) suteikus rinkodaros teisę, pasikeičia Taisyklių 6.22 punkte nurodyta informacija, pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas per 5 darbo dienas apie tai turi pranešti Tarnybai.

16. Rinkodaros teisės turėtojas, norėdamas, kad būtų patvirtintas vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimo sąlygų papildymas, turi pateikti paraišką gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę vadovaudamasis Taisyklių II skyriaus nuostatomis.

III. PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS REIKALAVIMAI

17. Vaistinio preparato charakteristikų santraukos formą tvirtina Tarnyba. Joje nurodoma (toliau nurodyta tvarka):

- 17.1. vaistinio preparato pavadinimas, stiprumas ir farmacinė forma;
- 17.2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis;
- 17.3. farmacinė forma;
- 17.4. klinikinė informacija:
 - 17.4.1. terapinės indikacijos;
 - 17.4.2. dozavimas ir vartojimo metodas;
 - 17.4.3. kontraindikacijos;
 - 17.4.4. specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės vartojant vaistinį preparatą. Imuniniams vaistiniams preparatams papildomai turi būti nurodytos specialios atsargumo priemonės, kurių turi imtis asmenys, dirbantys su šiais preparatais ir juos skiriantys pacientams, bei patys pacientai;
 - 17.4.5. sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika;
 - 17.4.6. vartojimas nėštumo ir žindymo laikotarpiais;
 - 17.4.7. poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus;
 - 17.4.8. nepageidaujamas poveikis;
 - 17.4.9. perdozavimas;
- 17.5. farmakologinės savybės:
 - 17.5.1. farmakodinaminės savybės;
 - 17.5.2. farmakokinetinės savybės;
 - 17.5.3. ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys;
- 17.6. farmacinė informacija:
 - 17.6.1. pagalbinių medžiagų sąrašas;
 - 17.6.2. nesuderinamumas;
 - 17.6.3. tinkamumo laikas, jei reikia, – praskiedus vaistinį preparatą ar po pirmojo vidinės pakuotės atidarymo;
 - 17.6.4. specialios laikymo sąlygos;
 - 17.6.5. pakuotė ir jos turinys, nurodant (jei yra) stacionaro vaistinio preparato pakuotes;
 - 17.6.6. specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir (jei reikia) vaistiniam preparatui ruošti;
- 17.7. rinkodaros teisės turėtojas;
- 17.8. rinkodaros pažymėjimo numeris (-iai);
- 17.9. rinkodaros teisės suteikimo / atnaujinimo data;

- 17.10. teksto peržiūros data.
18. Radiofarmacinio preparato charakteristikų santraukoje papildomai turi būti nurodyta:
- 18.1. visa išsami informacija apie vidinio spinduliavimo dozimetriją;
- 18.2. papildoma išsami instrukcija apie ekstemporalų preparatą ir jo kokybės kontrolę, jei reikia, – maksimalus saugojimo laikas, per kurį bet koks tarpinis preparatas, toks kaip eliuatas ar vartojimui paruoštas preparatas, atitiks specifikacijas.

IV. PARAIŠKOS IR DOKUMENTŲ NAGRINĖJIMAS

19. Tarnyba, gavusi vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo bylą, atlieka paraiškos ir pateiktų dokumentų pirminę ekspertizę, kurios metu įvertinama, ar teisingai užpildyta paraiška, ar pateikti visi reikiami ir galiojantys dokumentai. Pirminė ekspertizė atliekama paraiškų pateikimo eilės tvarka per 20 darbo dienų nuo paraiškos gavimo.

20. Tarnyba, pirminės ekspertizės metu nustačiusi trūkumų, susijusių su paraiška ir (ar) kartu pateiktais dokumentais, elektroniniu paštu apie tai praneša pareiškėjui. Pareiškėjas per 5 darbo dienas elektroniniu paštu turi informuoti Tarnybą apie pranešimo gavimą. Negavusi patvirtinimo, Tarnyba pakartotinai informaciją apie trūkumus pateikia raštu. Pareiškėjas nustatytus trūkumus turi pašalinti ne vėliau kaip per 20 darbo dienų nuo Tarnybos pranešimo elektroniniu paštu išsiuntimo. Jei pareiškėjas per nustatytą terminą trūkumų nepašalina, paraiškos nagrinėjimas nutraukiamas ir apie tai raštu informuojamas pareiškėjas.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-703](#), 2009-08-28, Žin., 2009, Nr. 107-4486 (2009-09-08), i. k. 1092250ISAK000V-703

21. Jei pirminės ekspertizės metu nustatoma, kad paraiška užpildyta teisingai bei pateikti visi reikiami dokumentai atsižvelgiant į paraiškos tipą, Tarnyba priima paraišką gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę ir pradeda jos bei kartu pateiktų dokumentų išsamų nagrinėjimą. Tarnyba elektroniniu paštu informuoja pareiškėją apie paraiškos priėmimą.

22. Pareiškėjas, gavęs elektroniniu paštu Tarnybos prašymą pateikti patikslinančių duomenų ar informacijos, susijusios su vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byloje pateikta informacija ir (ar) dokumentais, turi per 5 darbo dienas elektroniniu paštu informuoti Tarnybą apie prašymo gavimą. Negavus patvirtinimo, Tarnyba pakartotinai prašymą pateikia raštu. Prašomi duomenys ar informacija turi būti pateikti ne vėliau kaip per 90 dienų nuo Tarnybos prašymo elektroniniu paštu išsiuntimo. Vaistinio preparato, jo pradinių medžiagų, tarpinių produktų ar kitų sudedamųjų medžiagų pavyzdžiai turi būti pateikti per 20 dienų nuo Tarnybos prašymo išsiuntimo. Laiku nepateikus prašomų duomenų ar informacijos arba pavyzdžių, paraiškos nagrinėjimas nutraukiamas ir apie tai raštu informuojamas pareiškėjas.

23. Tarnyba, priėmusi sprendimą suteikti vaistinio preparato rinkodaros teisę ir tvirtindama rinkodaros pažymėjimo sąlygas, turi įrašyti informaciją, nustatytą Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 28 straipsnyje.

24. Pareiškėjas, gavęs pranešimą apie paraiškos nagrinėjimo nutraukimą pagal Taisyklių 20 ir 22 punktus, bylą turi atsiimti per tris mėnesius. Jei jos neatsiima, byla sunaikinama teisės aktų nustatyta tvarka.

V. VAISTINIŲ PREPARATŲ RINKODAROS TEISĖS ATNAUJINIMAS

25. Rinkodaros teisės turėtojas, norėdamas atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę, turi pateikti Tarnybos nustatytos formos paraišką ir konsoliduotą vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo bylą.

26. Tarnyba paraiškos formą atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę tvirtina vadovaudamasi Europos Komisijos paskelbtų Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 2C tome paskelbta paraiškos forma.

27. Konsoliduotoje byloje kartu su paraiška turi būti pateikta:

27.1. kokybės eksperto pasirašyta kokybės apžvalga (vaistinio preparato kokybės duomenų

santrauka);

27.2. kokybės eksperto pasirašytas pareiškimas, kuriame turi būti:

27.2.1. deklaracija, kad vaistinio preparato, kurio rinkodaros teisė yra atnaujinama, gamyba bei tyrimai koreguojami atsižvelgiant į mokslo ir technikos pažangą užtikrinant vaistinio preparato gaminimą ir tikrinamą visuotinai pripažintais moksliniais metodais;

27.2.2. patvirtinimas, kad visi su vaistinio preparato kokybe susiję keitimai įteisinti taikant variacijų procedūrą ir vaistinio preparato kokybė atitinka Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto rekomendacijų bei kitus Europos Sąjungoje galiojančius kokybės reikalavimus;

27.2.3. vaistinio preparato rinkodaros teisės atnaujinimo metu galiojančios veikliosios medžiagos ir vaistinio preparato specifikacijų patvirtinimas;

27.2.4. vaistinio preparato rinkodaros teisės atnaujinimo metu galiojančios vaistinio preparato kokybinės bei kiekybinės sudėties (nurodant veikliąją (-iąsias) ir pagalbines medžiagas) patvirtinimas;

27.2.5. veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ir vaistinio preparato gamybos serijų analizės sertifikatai;

27.3. eksperto pasirašyta ikiklinikinė santrauka (Tarnybai pareikalavus);

27.4. eksperto pasirašyta klinikinė santrauka;

27.5. klinikinio eksperto pasirašytas pareiškimas, kuriame įvertinamas dabartinis vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis, remiantis periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų duomenimis bei saugumo ir veiksmingumo duomenimis, sukauptais laikotarpiu nuo rinkodaros teisės suteikimo ar paskutinio rinkodaros teisės atnaujinimo, su nuorodomis į aktualią literatūrą. Šis klinikinio eksperto pareiškimas turi patvirtinti:

27.5.1. kad nėra naujų ikiklinikinių ir klinikinių duomenų, dėl kurių reikėtų iš naujo įvertinti naudos ir rizikos santykį. Jeigu yra naujų ikiklinikinių duomenų, rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti atitinkamą ikiklinikinio eksperto protokolą;

27.5.2. kad vaistinio preparato rinkodaros teisę galima 5 metų laikotarpio pabaigoje saugiai atnaujinti neribotam laikui arba bet koks rekomenduojamas ar inicijuojamas rinkodaros keitimo veiksmas turi būti tiksliai apibūdintas ir pagrįstas;

27.5.3. kad Tarnyba bus informuota apie bet kokius papildomus duomenis, kurie būtų reikšmingi vertinant vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį;

27.6. periodiškai atnaujinamas saugumo protokolai arba nepageidaujamų reakcijų sąrašas ir (arba) santrauka lentelių pavidalu. Jei reikia, pateikiamas santraukas apibendrinantis protokolai;

27.7. informacija apie Taisyklių 27.1–27.5 punktuose nurodytus dokumentus parengusius ekspertus:

27.7.1. informacija apie kokybės ekspertą, pridedant jo gyvenimo aprašymą. Ši informacija turi būti pasirašyta paties eksperto;

27.7.2. informacija apie klinikinį ekspertą, pridedant jo gyvenimo aprašymą. Ši informacija turi būti pasirašyta paties eksperto;

27.8. siūloma preparato charakteristikų santrauka, rinkodaros ar registracijos pažymėjimo (toliau – rinkodaros pažymėjimas) sąlygų, pakuotės ženklavimo tekstų ir pakuotės lapelio projektai, atitinkantys Taisyklių 11 punkto reikalavimus. Šiuose dokumentuose turi būti aiškiai pažymėti visi pakeitimai palyginus su galiojančiais dokumentais;

27.9. dokumentas, patvirtinantis geros gamybos praktikos atitiktį, išduotas ne anksčiau kaip prieš trejus metus iki paraiškos atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę teikimo (gali būti pateikiamas dokumentas, liudijantis, kad gamintojui leidžiama gaminti ir (ar) importuoti vaistinį preparatą, su atitinkamu įrašu arba nuoroda į duomenis Bendrijos duomenų bazėje EudraGMP);

27.10. kiti dokumentai, nurodyti Tarnybos patvirtintoje paraiškos formoje ir būtini patvirtinti teikiamą informaciją (duomenis) apie vaistinį preparatą.

28. Kartu su konsoliduota vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byla pateikiama elektroninė laikmena, kurioje įrašyti Taisyklių 27.8 punkte nurodyti projektai ir pakuočių išsklotinės, identiški pateiktiems vaistinio preparato rinkodaros teisės atnaujinimo byloje.

29. Tarnyba, gavusi konsoliduotą bylą, paraišką ir pateiktus dokumentus nagrinėja vadovaudamasi Taisyklių 19–23 punktais.

30. Paraiška ir dokumentai turi būti įvertinti bei sprendimas priimtas ne vėliau kaip per 90 dienų nuo paraiškos priėmimo dienos, neįskaitant laiko (iki 90 dienų), kurio gali pririnkti pareiškėjui patikslinantiems duomenims ar informacijai apie vaistinį preparatą pateikti.

31. Tarnybai priėmus sprendimą atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę, vaistinio preparato rinkodaros teisės atnaujinimo terminas skaičiuojamas nuo šio sprendimą patvirtinančio Tarnybos viršininko įsakymo įsigaliojimo ar jame nurodytos datos.

VI. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO SĄLYGŲ KEITIMAS

32. Rinkodaros teisės turėtojas, norėdamas įteisinti rinkodaros pažymėjimo sąlygų variacijas, turi priklausomai nuo variacijos tipo, nustatyto 2003 m. birželio 3 d. Europos Komisijos reglamentu (EB) Nr. 1084/2003 dėl valstybės narės kompetentingos institucijos išduoto leidimo prekiauti žmonėms skirtais vaistais ir veterinariniais vaistais sąlygų pakeitimo svarstymo (OL 2004 m., specialusis leidimas, 13 skyrius, 34 tomas, p. 208) (toliau – Reglamentas (EB) Nr. 1084/2003), pateikti Tarnybai atitinkamai paraišką patvirtinti variaciją pagal Tarnybos patvirtintą formą.

33. Tarnyba paraiškos patvirtinti rinkodaros pažymėjimo sąlygų variaciją formą tvirtina vadovaudamasi Europos Komisijos paskelbtų Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 2C tome paskelbta paraiškos forma.

34. Jei paraiška patvirtinti rinkodaros pažymėjimo sąlygų variaciją teikiama dėl vaistinio preparato, registruoto pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtinto Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūros aprašo nuostatas, rinkodaros teisės turėtojas, pateikęs minėtą paraišką, per 5 darbo dienas po variacijos procedūros užbaigimo turi pateikti Tarnybai, jei reikia, kokybiškus pakeistos preparato charakteristikų santraukos, pakuotės ženklinio teksto ir pakuotės lapelio (jei yra) vertimus į lietuvių kalbą.

35. Tarnybai priėmus sprendimą nepatvirtinti variacijos dėl vaistinio preparato, dėl kurio rinkodaros teisė buvo suteikta pagal nacionalinę procedūrą, rinkodaros teisės turėtojas per 10 darbo dienų Tarnybos pranešimo apie tai išsiuntimo gali pateikti Tarnybai apeliaciją, kurią Tarnyba turi išnagrinėti ir priimti galutinį sprendimą ne vėliau kaip per 30 dienų nuo apeliacijos gavimo.

36. Rinkodaros teisės turėtojas, norėdamas, kad būtų patvirtinti keitimai, nepriskiriami variacijoms (pakuotės ir (ar) pakuotės lapelio keitimas, nesusijęs su preparato charakteristikos santraukos keitimu, klasifikavimo keitimas), turi pateikti Tarnybai jos nustatytos formos paraišką, dokumentus ir informaciją, patvirtinančius siūlomą keitimą, ir dokumento, patvirtinančio, kad sumokėta nustatyto dydžio valstybės rinkliava, kopiją. Šias paraiškas Tarnyba turi išnagrinėti ir priimti sprendimą per 90 dienų nuo paraiškos priėmimo.

37. Paraiškos patvirtinti rinkodaros pažymėjimo sąlygų keitimą, kartu su jomis teikiami dokumentai (naujos ar keičiamos rinkodaros teisės suteikimo bylos dalys) turi būti parengti vadovaujantis Taisyklių 9 punkte nurodytais standartais ir protokolais.

38. Tarnyba gali reikalauti rinkodaros teisės turėtoją pakeisti rinkodaros pažymėjimo sąlygas šiais atvejais:

38.1. atlikusi periodinio saugumo vertinimo protokolo įvertinimą ir nustačiusi, kad remiantis išvadomis reikia keisti rinkodaros pažymėjimo priedus;

38.2. vadovaudamasi Farmacijos įstatymo 66 straipsniu;

38.3. Reglamento (EB) Nr. 1084/2003 9 straipsnio 2 dalies nustatytais atvejais;

38.4. vadovaudamasi reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 ir 46 straipsnių nustatytais atvejais.

39. Tarnyba apie reikalaujamus keitimus turi pranešti rinkodaros teisės turėtojui raštu nurodydama keitimus ir motyvus.

40. Rinkodaros teisės turėtojas, gavęs Taisyklių 38 punkte nurodytą reikalavimą, turi per 30 dienų, jei reglamentuose nenurodyta kitaip, pateikti Tarnybai paraišką pakeisti rinkodaros pažymėjimo sąlygas, kurią Tarnyba nagrinėja ir priima sprendimą Taisyklių 38 punkte nurodytų reglamentų ar Taisyklių 36 punkte nurodytais terminais.

VII. BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

41. Tarnyba priima sprendimą suteikti ar atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę, pakeisti vaistinio preparato klasifikaciją, sustabdyti rinkodaros pažymėjimo galiojimą, panaikinti jo galiojimą ar galiojimo sustabdymą Tarnybos viršininko įsakymu. Informacija apie tai skelbiama „Valstybės žinių“ priede „Informaciniai pranešimai“.

42. Tarnyba, nustačiusi, kad vaistinio preparato, tiekiamo Lietuvos Respublikos rinkai, pakuotės ženklavimas ir (ar) pakuotės lapelis neatitinka šiomis Taisyklėmis nustatytų reikalavimų ir (ar) patvirtintų rinkodaros pažymėjimo sąlygų, turi apie tai pranešti rinkodaros teisės turėtojiui. Jei trūkumai per 30 dienų nuo pranešimo išsiuntimo nepašalinami, Tarnyba turi teisę sustabdyti rinkodaros pažymėjimo galiojimą tol, kol trūkumai bus pašalinti.

43. Paraiškos nagrinėjimas sustabdomas arba vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimo galiojimas gali būti panaikinamas rinkodaros teisės turėtojiui pateikus Tarnybai oficialų prašymą.

44. Pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas turi teisę apskųsti Tarnybos sprendimus Lietuvos Respublikos administracinių bylų teisenos įstatymu (Žin., 1999, Nr. [13-308](#); 2000, Nr. [85-2566](#)) nustatyta tvarka.

45. Paraiškoje ir su ja susijusiuose dokumentuose esanti konfidenciali informacija saugoma, tvarkoma ir naudojama teisės aktų nustatyta tvarka.

46. Pareiškėjai / rinkodaros teisės turėtojai, pažeidę Taisykles ir kitus teisės aktus, atsako įstatymų nustatyta tvarka.

47. Gamintojas ir rinkodaros teisės turėtojas neatleidžiamas nuo teisės aktuose nustatytos atsakomybės tais atvejais, jei Tarnybos patvirtintas pakuotės ženklavimas ir (ar) pakuotės lapelis neatitinka nustatytų reikalavimų.

48. Tarnyba apie priimtą sprendimą nesuteikti, neatnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisės, netvirtinti rinkodaros pažymėjimo sąlygų keitimo, sustabdyti ar panaikinti rinkodaros pažymėjimo galiojimą per 10 darbo dienų po sprendimo priėmimo raštu informuoja apie tai pareiškėją / rinkodaros teisės turėtoją, nurodyma priežastis. Jeigu Tarnyba panaikina rinkodaros pažymėjimo galiojimą rinkodaros teisės turėtojo prašymu, apie tai jį per 10 darbo dienų po sprendimo priėmimo informuoja elektroniniu paštu.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-703](#), 2009-08-28, Žin., 2009, Nr. 107-4486 (2009-09-08), i. k. 1092250ISAK000V-703

49. Pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas, gavęs raštu ar Taisyklių 48 punkte nurodytu atveju elektroniniu paštu, pranešimą apie sprendimą nesuteikti, neatnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisės ar panaikinti rinkodaros pažymėjimo galiojimą, netvirtinti rinkodaros pažymėjimo sąlygų keitimo, pateiktą bylą turi atsiimti per 3 mėnesius. Jei pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas to nepadaro, Tarnyba ją sunaikina teisės aktų nustatyta tvarka.

Punkto pakeitimai:

Nr. [V-703](#), 2009-08-28, Žin., 2009, Nr. 107-4486 (2009-09-08), i. k. 1092250ISAK000V-703

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

SUPAPRASTINTOS HOMEOPATINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ REGISTRAVIMO PROCEDŪROS APRAŠAS

I. BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašas (toliau – Aprašas) nustato homeopatinių vaistinių preparatų, kurie gali būti registruojami pagal supaprastintą registravimo procedūrą, kriterijus ir paraiškų gauti rinkodaros teisę pagal supaprastintą registravimo procedūrą Lietuvos Respublikoje bei dokumentų teikimo tvarką.

2. Pagal supaprastintą homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūrą gali būti registruojami tik homeopatiniai vaistiniai preparatai, kurie atitinka Aprašo 4 punkte nustatytus kriterijus, ir antroposofiniai preparatai.

3. Šiame Apraše vartojamos sąvokos:

Antroposofinis preparatas – tai vaistinis preparatas, pagamintas pagal homeopatinės gamybos metodiką, kurio sudėtis atspindi antroposofinę pasaulėžiūrą.

Homeopatinė žaliava – tai medžiagos, produktai ir homeopatiniai ruošiniai, skirti homeopatiniams preparatams gaminti. Žaliavos kokybė turi atitikti Europos farmakopėjos, o jei joje nėra, oficialių galiojančių Europos Sąjungos valstybių farmakopėjų arba Lietuvos Respublikos farmakopėjos straipsnių reikalavimus.

Potencija – tai vaistinės medžiagos skiedimo laipsnis.

Homeopatinis ruošinys – tai skysčiai (urtinktūros, tirpalai ir jų diliucijos), kietos medžiagos (trynimai ir tritracijos) ar nozodai homeopatiniams preparatams gaminti. Jos gali būti augalinės, gyvūninės ar cheminės kilmės.

Nozodai – tai ruošiniai, pagaminti iš sterilių produktų, paimtų iš sergančiųjų organizmo, produktų: išskyrų, žuvusių mikroorganizmų, žmogaus bei gyvūnų patologiškai pakitusių organų, kraujo, kraujo serumo ir kt. Pradinė medžiaga nozodams gaminti turi atitikti Lietuvoje galiojančius farmakopėjinius sterilių vaistų reikalavimus.

Kitos Apraše vartojamos sąvokos atitinka Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) vartojamas sąvokas.

II. HOMEOPATINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ, REGISTRUOTINŲ PAGAL SUPAPRASTINTĄ REGISTRAVIMO PROCEDŪRĄ, KRITERIJAI

4. Pagal supaprastintą registravimo procedūrą gali būti registruojami homeopatiniai vaistiniai preparatai, atitinkantys visus šiuos kriterijus:

4.1. vartojami *per os* ar išoriškai;

4.2. ant pakuotės (vidinės, išorinės) bei kitoje teikiamoje informacijoje nenurodyta specifinių terapinių indikacijų;

4.3. yra tokios potencijos, kuri užtikrina preparato saugumą, t. y. preparate gali būti pradinės (labiausiai koncentruotos) tinktūros ne daugiau kaip 1/10 000 dalis arba ne daugiau kaip 1/100 alopatisoje vartojamos veikliosios medžiagos, dėl kurios alopatis vaistinis preparatas priskiriamas receptiniams vaistiniams preparatams, mažiausios dozės.

III. DOKUMENTAI, REIKALINGI SUTEIKTI RINKODAROS TEISĘ

5. Asmuo, norėdamas gauti homeopatinio vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje pagal supaprastintą registravimo procedūrą, turi pateikti Valstybinei vaistų kontrolės

tarnybai (toliau – Tarnyba) registravimo bylą, kurioje būtų paraiška ir Aprašo 7 punkte nustatyti dokumentai, įrodantys homeopatinio preparato kokybę ir serijų homogeniškumą.

6. Paraiška turi būti parengta pagal Tarnybos patvirtintą paraiškos formą. Tarnyba paraiškos formą tvirtina vadovaudamasi Europos Komisijos paskelbtų Taisyklių dėl vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Sąjungoje 2B tome paskelbta paraiškos forma.

7. Registravimo byloje, be paraiškos, turi būti šie dokumentai ir informacija (duomenys):

7.1. homeopatinės žaliavos (žaliavų) mokslinis arba vaistų farmakopėjose nurodytas pavadinimas, vartojimo būdas, farmacinė forma ir potencija;

7.2. homeopatinės žaliavos (žaliavų) gavybos ir kontrolės aprašymas bei dokumentai, įrodantys jų homeopatinį naudojimą, pateikiant atitinkamus bibliografinius duomenis;

7.3. farmacinės formos gamybos ir kontrolės bei skiedimo ir potenciavimo metodų aprašymas;

7.4. dokumento, patvirtinančio, kad gamintojui leidžiama gaminti ar importuoti iš trečiosios šalies šį homeopatinį vaistinį preparatą;

7.5. homeopatinio vaistinio preparato rinkodaros teisę patvirtinančių dokumentų, išduotų kitose Europos ekonominės erdvės valstybėse, kopijos;

7.6. siūlomi vidinės ir išorinės (jei yra) pakuočių ženklavimo tekstai ir pakuotės lapelis, atitinkantys sveikatos apsaugos ministro patvirtintus Vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimus;

7.7. siūlomi vidinės ir išorinės (jei yra) pakuočių spalvoti maketai ar išklotinės;

7.8. duomenys apie homeopatinio preparato stabilumą;

7.9. kiti dokumentai, nurodyti Tarnybos patvirtintoje paraiškos formoje ir būtini patvirtinti teikiamą informaciją (duomenis) apie homeopatinį vaistinį preparatą.

8. Kartu su registracijos byla turi būti pateikta sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 13 punkte nurodyta elektroninė laikmena su šiame punkte nurodytais įrašais (išskyrus preparato charakteristikų santrauką).

9. Taikant supaprastintą registravimo procedūrą, nebūtina pateikti homeopatinio preparato terapinį veiksmingumą įrodančių duomenų.

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

SUPAPRASTINTOS TRADICINIŲ AUGALINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ REGISTRAVIMO PROCEDŪROS APRAŠAS

I. BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašas (toliau – Aprašas) nustato augalinių vaistinių preparatų priskyrimo tradiciniams augaliniams vaistiniams preparatams kriterijus, paraiškų gauti tradicinio augalinio vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje teikimo tvarką, jų nagrinėjimą ir sprendimų priėmimą, registracijos pažymėjimo galiojimo panaikinimo ypatumus.

2. Pagal supaprastintą tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūrą gali būti registruojami tik augaliniai vaistiniai preparatai, kurie atitinka Aprašo 4 ir 5 punktuose nustatytus kriterijus.

3. Šiame Apraše vartojamos sąvokos:

Augalinės medžiagos – tai sveiki, susmulkinti ar supjaustyti augalai ar jų dalys, dumbliai, grybai, kerpės (neapdoroti, dažniausiai džiovinti) bei tam tikri specialiai neapdoroti eksudatai. Augalinės medžiagos apibūdinamos pagal vartojamą augalo dalį ar botaninį pavadinimą pagal dvinarę sistemą (gentį, rūšį, veislę ir autorių).

Augaliniai ruošiniai – tai ruošiniai, išgauti ekstrahuojant, distiliuojant, spaudžiant, frakcionuojant, gryninant, koncentruojant arba fermentuojant augalines medžiagas: sutrintos ar susmulkintos į miltelius augalinės medžiagos, tinktūros, ekstraktai, eteriniai aliejai, išspausťos sultys ir perdirbti eksudatai.

Kitos Apraše vartojamos sąvokos atitinka Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) vartojamas sąvokas.

II. AUGALINIŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ PRISKYRIMO TRADICINIAMS AUGALINIAMS VAISTINIAMS PREPARATAMS KRITERIJAI

4. Tradicinis augalinis vaistinis preparatas turi atitikti visus šiuos kriterijus:

4.1. jo indikacijos būdingos tik tradiciniams augaliniams vaistiniams preparatams, kurie, atsižvelgiant į jų sudėtį, yra skirti vartoti neprižiūrint sveikatos priežiūros specialistui priežiūros diagnostikos, gydymo ar gydymo stebėjimo tikslais;

4.2. skiriamas vartoti tik nustatyto stiprumo ir nustatytomis dozėmis;

4.3. yra geriamasis, išviršinis ar inhaliacinis;

4.4. tradicinio vartojimo laikotarpis, nurodytas 7.4 punkte, yra pasibaigęs;

4.5. pakanka duomenų apie tradicinį augalinio vaistinio preparato vartojimą, t. y. įrodyta, kad nustatytomis sąlygomis preparatas nėra žalingas, o farmakologinis poveikis ar veiksmingumas yra priimtini remiantis ilgalaikiu vartojimu ir patirtimi.

5. Tradiciniai augaliniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra vitaminų ar mineralų, gali būti registruojami taikant supaprastintą tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūrą, jei vitaminų ar mineralų saugumas nekelia abejonių, o jų poveikis tik papildo augalinių veikliųjų medžiagų poveikį nustatytoms indikacijoms.

III. DOKUMENTAI, REIKALINGI SUTEIKTI RINKODAROS TEISĘ

6. Asmuo, norėdamas gauti tradicinio augalinio vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje (toliau – pareiškėjas), turi pateikti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Sveikatos

apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) paraišką, parengtą pagal formą, nurodytą sveikatos apsaugos ministro įsakymu patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 4 punkte.

7. Kartu su paraiška pateikiami šie dokumentai ir informacija (duomenys):

7.1. sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 6.1–6.8, 6.9 (tik farmacinių tyrimų rezultatai), 6.13, 6.15 ir 6.16 punktuose nurodyta informacija (duomenys) ir 13 punkte nurodyta elektroninė laikmena. Preparato charakteristikų santrauka turi būti parengta pagal šių taisyklių 17 punkto reikalavimus (17.5 punkto duomenų pateikti nereikia);

7.2. informacija apie derinius, esančius tradicinio augalinio vaistinio preparato sudėtyje ar nurodytus Aprašo 5 punkte, pagal Aprašo 4.5 punktą; duomenys apie derinio atskiras veikliąsias sudedamąsias dalis, jei jos nepakankamai žinomos;

7.3. dokumentų, patvirtinančių tradicinio augalinio vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimą (nepriklausomai nuo taikytos rinkodaros teisės suteikimo procedūros) kitoje Europos ekonominės erdvės (EEE) valstybėje ar trečiojoje šalyje, kopijos bei informacija apie EEE valstybių ar trečiųjų šalių sprendimus nesuteikti preparato rinkodaros teisės ir tokių sprendimų priežastis;

7.4. klinikinė apžvalga, kurioje būtų pateikti bibliografiniai įrodymai ar ekspertų išvados, patvirtinantys, kad teikiamas registruoti ar jį atitinkantis preparatas iki paraiškos gauti jo rinkodaros teisę teikimo vartotas medicinoje ne trumpiau kaip 30 metų, iš kurių bent 15 metų – Europos Bendrijoje;

7.5. bibliografinių vaistinio preparato saugumo duomenų apžvalga.

8. Preparatas laikomas atitinkančiu teikiamą registruoti preparatą, jei jo sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos (nepriklausomai nuo pagalbinių medžiagų), toks pat ar panašus vartojimo tikslas, vienodas stiprumas ir dozavimas, toks pat ar panašus vartojimo būdas.

9. Jei registruoti teikiamą augalinį vaistinį preparatą sudaro augalinės medžiagos, ruošiniai ar deriniai, įrašyti į Bendrijos augalinių medžiagų, ruošinių ir derinių, naudojamų tradiciniuose augaliniuose vaistiniuose preparatuose, sąrašą, Aprašo 7.3–7.5 punktuose nurodytos informacijos ir duomenų pateikti nereikia.

IV. PARAIŠKOS IR DOKUMENTŲ NAGRINĖJIMAS

10. Vertinant, ar preparato vartojimo laikotarpis atitinka Aprašo 7.4 punkte nurodytą tradiciniam vartojimo laikotarpį, teikiamo registruoti preparato ilgalaikis vartojimas pripažįstamas ir tuo atveju, jei preparatu buvo prekiaujama be specialios registracijos arba jei per šį laikotarpį vaistinio preparato sudedamųjų dalių skaičius ar kiekis buvo mažesni.

11. Jei preparatas Europos Bendrijoje buvo vartojamas trumpiau nei 15 metų, bet atitinka kitus kriterijus supaprastintai registravimo procedūrai taikyti, Tarnyba turi perduoti preparato svarstymą (kartu su reikalingais dokumentais) Europos vaistų agentūros Augalinių vaistinių preparatų komitetui (toliau – Augalinių vaistinių preparatų komitetas), kad būtų parengta Bendrijos augalo monografija.

12. Tarnyba, gavusi paraišką gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę taikant supaprastintą tradicinių augalinių preparatų registravimo procedūrą, gali kreiptis į Augalinių vaistinių preparatų komitetą, kad jis pateiktų nuomonę apie preparato arba jį atitinkančio preparato ilgalaikio vartojimo įrodymus. Tarnyba kartu su prašymu turi pateikti visus reikiamus dokumentus.

13. Tarnyba sprendimą dėl tradicinio augalinio preparato rinkodaros teisės suteikimo priima atsižvelgusi į:

13.1. Bendrijos augalų monografijas;

13.2. Bendrijos augalinių medžiagų, ruošinių ir derinių, naudojamų tradiciniuose augaliniuose vaistiniuose preparatuose, sąrašą;

13.3. jei nėra patvirtintų Bendrijos augalų monografijų, – rinkodaros teisės suteikimą kitoje EEE valstybėje, jei reikia – kitas monografijas, publikacijas ar duomenis.

14. Kai paskelbiama nauja Bendrijos augalo monografija, registracijos pažymėjimo turėtojas

turi spręsti, ar reikia tikslinti rinkodaros teisės suteikimo bylą ir, jei reikia, apie patikslinimus pranešti Tarnybai.

V. ATSISAKYMAS SUTEIKTI TRADICINIO AUGALINIO VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĘ

15. Tarnyba priima sprendimą nesuteikti tradicinio augalinio vaistinio preparato rinkodaros teisės nustačiusi bent vieną iš šių kriterijų:

- 15.1. preparatas neatitinka Aprašo 5 punkte nustatytų kriterijų;
- 15.2. pareiškėjas nėra įsteigtas Europos Bendrijoje;
- 15.3. paraiška ir (ar) dokumentai neatitinka Aprašo 6 ir 7 punkto nustatytų reikalavimų;
- 15.4. kokybinė ir (ar) kiekybinė sudėtis neatitinka deklaruojamos;
- 15.5. indikacijos neatitinka šio Aprašo 4.1 punkto nuostatų;
- 15.6. preparatas gali būti žalingas įprastomis vartojimo sąlygomis;
- 15.7. nepakanka duomenų apie preparato tradicinį vartojimą, ypač jei kyla abejonių dėl farmakologinio poveikio ar veiksmingumo priimtino pagrindimo ilgalaikiu vartojimu ir patirtimi;
- 15.8. nepakankamai įrodyta farmacinė kokybė.

16. Tarnyba turi informuoti pareiškėją, Europos Komisiją ir EEE valstybės įgaliotą instituciją, jai paprašius, apie sprendimus nesuteikti vaistinio preparato rinkodaros teisės taikant supaprastintą tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūrą.

17. Jei augalinė medžiaga, ruošinys ar derinys išbraukiami iš Bendrijos augalinių medžiagų, ruošinių ir derinių, naudojamų tradiciniuose augaliniuose vaistiniuose preparatuose, sąrašo, išduoto registracijos pažymėjimo galiojimas panaikinamas, išskyrus atvejus, kai pažymėjimo turėtojas per 3 mėnesius po atitinkamos augalinės medžiagos, ruošinio ar derinio išbraukimo iš minėto sąrašo pateikia Aprašo 7.3–7.5 punktuose nurodytą informaciją (duomenis) ir Tarnyba priima sprendimą nenaikinti išduoto registracijos pažymėjimo galiojimo.

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

VAISTINIŲ PREPARATŲ RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO TAIKANT SAVITARPIO PRIPAŽINIMO IR DECENTRALIZUOTĄ PROCEDŪRAS APRAŠAS

I. BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūras aprašas (toliau – Aprašas) nustato paraiškų gauti / atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje pagal savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą teikimo tvarką, jų nagrinėjimą, sprendimų priėmimą, klausimų, susijusių su vaistinio preparato rinkodaros teisės pripažinimu ar pagal šias procedūras jau registruotu vaistiniu preparatu, teikimą Europos Komisijos arbitražui, arbitražo sprendimų įgyvendinimą ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) pareigas, kai Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė.

2. Šiame Apraše vartojama sąvoka:

Pripažįstanti valstybė – Europos ekonominės erdvės (EEE) valstybė, kuri nagrinėja vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą paraišką, remdamasi referencinės EEE valstybės parengtu vaistinio preparato farmacinių, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatų vertinimo protokolu.

Kitos Taisyklėse vartojamos sąvokos atitinka Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) vartojamas sąvokas.

II. DOKUMENTAI, REIKALINGI SUTEIKTI VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĘ

3. Asmuo, norėdamas gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje (toliau – pareiškėjas) pagal savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą, Tarnybai pateikia paraišką ir dokumentus pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 4–15 punktų reikalavimus. Tarnybai pateikta vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo byla turi būti identiška byloms, pateiktoms kitoms pripažįstančioms valstybėms.

4. Pareiškėjas turi prašyti vieną valstybę būti referencine valstybe.

5. Pareiškėjas, pateikęs paraišką gauti rinkodaros teisę pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, turi prašyti referencinę valstybę, kad ji parengtų, o jei reikia, atnaujintų vaistinio preparato farmacinių, ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatų vertinimo protokolą (toliau – vertinimo protokolas).

6. Jei Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė, Tarnyba, gavusi Aprašo 5 punkte nurodytą prašymą, turi parengti ar, jei reikia, atnaujinti vertinimo protokolą per 90 dienų nuo paraiškos gauti rinkodaros teisę ir dokumentų, pateiktų pagal nustatytus reikalavimus, priėmimo dienos. Vertinimo protokolą kartu su patvirtinta preparato charakteristikų santrauka, pakuotės ženklavimo tekstu ir pakuotės lapeliu (jei yra) turi išsiųsti kitoms pripažįstančioms valstybėms bei pareiškėjui.

7. Pareiškėjas, pateikęs paraišką gauti rinkodaros teisę pagal decentralizuotą procedūrą, turi prašyti referencinę valstybę, kad ji parengtų vertinimo protokolo, preparato charakteristikų santraukos, pakuotės ženklavimo teksto ir pakuotės lapelio (jei yra) projektus.

8. Jei Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė, Tarnyba, gavusi Aprašo 7 punkte nurodytą prašymą, turi parengti prašomų dokumentų projektus per 120 dienų nuo paraiškos gauti rinkodaros teisę ir dokumentų, pateiktų pagal nustatytus reikalavimus, priėmimo dienos. Projektus

turi išsiųsti kitoms pripažįstančioms valstybėms bei pareiškėjui.

III. SPRENDIMŲ PRIĖMIMAS

9. Tarnyba, gavusi iš referencinės valstybės vertinimo protokolą, preparato charakteristikų santrauką, pakuotės ženklinimo tekstus, pakuotės lapelį (jei yra) ar jų projektus, per 90 dienų turi juos patvirtinti ir apie tai informuoti referencinę valstybę.

10. Jei Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė, Tarnyba, gavusi pripažįstančių valstybių informaciją apie vertinimo protokolo, preparato charakteristikų santraukos, pakuotės ženklinimo tekstų ir pakuotės lapelio (jei yra) patvirtinimą, registruoja pripažįstančių valstybių susitarimą, užbaigia rinkodaros teisės suteikimo procedūrą ir apie tai informuoja pareiškėją.

11. Tarnyba, gavusi iš referencinės valstybės pranešimą apie pripažįstančių valstybių susitarimą ir rinkodaros teisės suteikimo procedūros užbaigimą, remdamasi patvirtintais vertinimo protokolu, preparato charakteristikų santrauka, pakuotės ženklinimo tekstais ir pakuotės lapeliu (jei yra), turi priimti sprendimą suteikti vaistinio preparato rinkodaros teisę Lietuvos Respublikoje. Tarnyba sprendimą priima per 30 dienų nuo kokybiškų preparato charakteristikų santraukos, pakuotės ženklinimo teksto ir pakuotės lapelio (jei yra) vertimų į lietuvių kalbą pateikimo. Vertimus pareiškėjas Tarnybai privalo pateikti per 5 darbo dienas nuo rinkodaros teisės suteikimo procedūros užbaigimo. Laikas, per kurį pareiškėjas pateikia vertimus arba ištaiso netikslumus juose, į nurodytą 30 dienų terminą neįskaičiuojamas.

12. Jei Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė, Tarnyba, atlikusi Aprašo 10 punkte nustatytus veiksmus, turi per 30 dienų priimti sprendimą suteikti rinkodaros teisę.

IV. NESUTARIMŲ DERINIMAS IR ARBITRAŽAS

13. Jei Tarnyba per Aprašo 9 punkte nurodytą terminą negali patvirtinti vertinimo protokolo, preparato charakteristikų santraukos, pakuotės ženklinimo tekstų, pakuotės lapelio (jei yra) dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai, apie tai turi pranešti referencinei valstybei, kitoms pripažįstančioms valstybėms ir pareiškėjui, nurodydama išsamias priežastis, nulėmusias jos sprendimą.

14. Jei Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė, Tarnyba, gavusi pripažįstančios valstybės pranešimą dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai, kurio nepavyksta išspręsti per numatytą 90 dienų terminą, turi nedelsdama perduoti klausimus, dėl kurių nesutariama, Europos vaistų agentūros Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (toliau – Koordinavimo grupė).

15. Jei klausimai, dėl kurių nesutariama, perduodami Koordinavimo grupei, Tarnyba kartu su kitomis procedūroje dalyvaujančiomis valstybėmis, turi imtis visų priemonių susitarimui pasiekti. Turi būti leidžiama pareiškėjui žodžiu ir (ar) raštu pateikti papildomus aiškinimus ir (ar) informaciją.

16. Jei per 60 dienų Koordinavimo grupėje pasiekiamas susitarimas dėl Aprašo 15 punkte nurodytų klausimų, Tarnyba atlieka atitinkamus Aprašo 10–12 punktuose numatytus veiksmus.

17. Jei Koordinavimo grupėje per 60 dienų susitarimo nepasiekama, Tarnyba (kai Lietuvos Respublika yra referencinė valstybė) apie tai nedelsdama praneša Europos vaistų agentūrai (toliau – Agentūra), kad būtų pradėta arbitražo procedūra. Agentūrai pateikiamas pareiškimas, kuriame smulkiai išdėstomi ginčijami klausimai bei nesutarimo priežastys. Pareiškimo kopija pateikiama pareiškėjui.

18. Pareiškėjas, gavęs Aprašo 17 punkte nurodytą pareiškimo kopiją, nedelsdamas turi pateikti Agentūrai vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo bylą.

19. Jei paraiška gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę buvo ar yra pateikta daugiau nei vienai EEE valstybei ir šios valstybės priėmė skirtingus sprendimus dėl vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo, jos galiojimo sustabdymo, panaikinimo ar sąlygų keitimo, Tarnyba, kita EEE valstybė, Europos Komisija arba pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas gali kreiptis į

Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (toliau – Komitetas), kad būtų pradėta arbitražo procedūra. Kartu turi būti pateikti išsamūs klausimo aiškinimai ir susiję dokumentai.

20. Ypatingais atvejais, kai klausimas susijęs su Bendrijos interesais, dar nepriėmus sprendimo dėl vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo, rinkodaros ar registracijos pažymėjimo (toliau – rinkodaros pažymėjimo) galiojimo sustabdymo, panaikinimo arba būtinų (ypač atsižvelgiant į farmakologinio budrumo duomenis) rinkodaros pažymėjimo sąlygų keitimo, Tarnyba, pareiškėjas ar vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas gali kreiptis į Komitetą, kad būtų pradėta arbitražo procedūra.

21. Tarnyba, perduodama klausimą svarstyti Komitetui, turi aiškiai ir išsamiai išdėstyti arbitražui pateiktą klausimą ir apie tai pranešti pareiškėjui ar vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojui. Tarnyba, pareiškėjas ar vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas turi perduoti Komitetui visą turimą informaciją svarstomam klausimui.

22. Jei pareiškėjas ar vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas, gavęs iš Komiteto nuomonę dėl arbitražui pateikto vaistinio preparato, planuoja kreiptis dėl šios nuomonės pakartotinio svarstymo, jis turi per 15 dienų nuo nuomonės gavimo raštu pranešti apie tai Agentūrai ir per 60 dienų nuo nuomonės gavimo pateikti Agentūrai prašymą pakartotinai svarstyti klausimą su išsamia argumentacija.

23. Tarnyba, gavusi Europos Komisijos sprendimo dėl arbitraže svarstomo vaistinio preparato projektą, gali per 22 dienas, jei Europos Komisijos nenurodyta kitaip, pateikti savo pastabas arba prašyti, kad sprendimo projektas būtų svarstomas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų nuolatinio komiteto plenariniame posėdyje.

24. Tarnyba, gavusi Europos Komisijos galutinį sprendimą dėl arbitraže svarstyto vaistinio preparato, turi per 30 dienų nuo jo gavimo priimti sprendimą, įgyvendinantį Europos Komisijos sprendimą, ir atitinkamai suteikti vaistinio preparato rinkodaros teisę, panaikinti rinkodaros pažymėjimo galiojimą arba pakeisti rinkodaros pažymėjimo sąlygas. Tarnyba apie priimtą sprendimą turi pranešti Europos Komisijai ir Agentūrai.

25. Jei Tarnyba mano, kad dėl visuomenės sveikatos interesų būtina sustabdyti ar panaikinti vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimo, išduoto pagal savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą, galiojimą arba pakeisti jo sąlygas, ji turi nedelsdama perduoti šio klausimo svarstymą Agentūrai, kad būtų taikoma arbitražo procedūra.

26. Išimtiniais atvejais, kai būtini skubūs veiksmai visuomenės sveikatai apsaugoti, Tarnyba, nepažeisdama Aprašo 20 ir 21 punktų nuostatų, gali sustabdyti vaistinio preparato tiekimą Lietuvos Respublikos rinkai ir jo vartojimą, kol Europos Komisija priims galutinį sprendimą šiuo klausimu. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną ji turi pranešti Europos Komisijai ir kitoms EEE valstybėms apie tokio sprendimo priežastis.

27. Aprašo 17–24 punktų nuostatos netaikomos homeopatiniais vaistiniams preparatams, įregistruotiems taikant sveikatos apsaugos ministro patvirtinto Supaprastintos homeopatinųjų vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo nuostatas. Aprašo nuostatos netaikomos tradiciniams augaliniams vaistiniams preparatams, registruotiems pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtinto Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo nuostatas, išskyrus kai:

27.1. yra parengta Bendrijos augalo monografija;

27.2. registruoti teikiamą augalinį vaistinį preparatą sudaro augalinės medžiagos, ruošiniai ar deriniai, įrašyti į Bendrijos augalinių medžiagų, ruošinių ir derinių, naudojamų tradiciniuose augaliniuose vaistiniuose preparatuose, sąrašą.

V. RINKODAROS TEISĖS ATNAUJINIMAS

28. Rinkodaros teisės turėtojas, norėdamas atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę, kuri buvo suteikta pagal savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą, turi pateikti Tarnybai konsoliduotą bylą, kuri turi būti identiška kitoms pripažinusioms valstybėms pateiktoms byloms.

29. Teikiant paraišką atnaujinti vaistinio preparato rinkodaros teisę, kuri buvo suteikta pagal

savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą, ją nagrinėjant, priimant sprendimus ar perduodant klausimus arbitražui taikomos šio Aprašo nuostatos.

VI. BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

30. Kiekvienais metais Tarnyba turi parengti vaistinių preparatų, kurių charakteristikų santraukas siūlo harmonizuoti, sąrašą ir pateikti jį Koordinavimo grupei.

31. Tarnyba, sutarus su Agentūra ir atsižvelgdama į suinteresuotų šalių interesus, klausimus, susijusius su vaistiniais preparatais, įrašytais į Koordinavimo grupės parengtą ir Europos Komisijai pateiktą vaistinių preparatų, kurių charakteristikų santraukas siūloma harmonizuoti, sąrašą, gali perduoti svarstyti Komitetui pagal Aprašo 21 punktą.

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

VAISTINIŲ PREPARATŲ ANALITINIŲ, FARMAKOTOKSIKOLOGINIŲ IR KLINIKINIŲ TYRIMŲ STANDARTAI IR PROTOKOLAI

I. BENDRIEJI PRINCIPAI

1. Dokumentai ir informacija (duomenys), pateikiami vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo (registracijos) byloje, turi būti parengti ir pateikti vadovaujantis Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų (toliau – Vaistinių preparatų tyrimų standartai ir protokolai) reikalavimais, Europos Komisijos paskelbtų Vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių 2 B tomo (Informacija pareiškėjams, žmonėms skirti vaistiniai preparatai, dokumentų pateikimas ir turinys, Bendras techninis dokumentas (toliau – BTD) nuostatomis (BTD vertimą lietuvių kalba skelbia Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba). Vaistinių preparatų tyrimų standartai ir protokolai suderinti su 2003 m. birželio 25 d. Europos Komisijos direktyvos 2003/63/EB (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 31 tomas, p. 253), papildančios Direktyvą 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 27 tomas, p. 69), nuostatomis.

2. Dokumentai pateikiami penkiais moduliais: 1 modulyje pateikiama administracinė informacija; 2 modulyje – kokybės, ikiklinikinė ir klinikinė santraukos; 3 modulyje – cheminė, farmacinė ir biologinė informacija; 4 modulyje – ikiklinikiniai protokolai; 5 modulyje – klinikinių tyrimų protokolai. Toks reikalavimas taikomas visiems Tarptautinės techninių reikalavimų dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijos derinimo konferencijos regionams (Europos Bendrijai, Jungtinėms Amerikos Valstijoms, Japonijai). Šie penki moduliai pateikiami griežtai laikantis formos, turinio ir numeravimo sistemos, nustatytos Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 1 punkte nurodytų Vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių 2 B tomo nuostatomis.

3. Dokumentai ir informacija (duomenys) turi būti pateikti pagal BTD nepriklausomai nuo paraiškos tipo ir rinkodaros teisės suteikimo procedūros (savitarpio pripažinimo, decentralizuotos, nacionalinės) dėl įvairių grupių vaistinių preparatų, įskaitant preparatus, kurių sudėtyje yra naujų cheminių medžiagų, radiofarmacinius vaistinius preparatus, vaistinius preparatus iš plazmos, vakcinas, augalinius vaistinius preparatus ir kt.

4. Rengdamas paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę dokumentus, pareiškėjas taip pat atsižvelgia į mokslines rekomendacijas dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų kokybės, saugumo ir veiksmingumo, patvirtintas Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto ir paskelbtas Europos vaistų agentūros (toliau – EVA), bei kitas rekomendacijas dėl vaistinių preparatų Bendrijoje, paskelbtas Europos Komisijos įvairiuose Vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių tomuose.

5. Kokybės (cheminės, farmacinės ir biologinės) dokumentams taikomi visų Europos farmakopėjos monografijų, įskaitant bendrąsias monografijas ir bendruosius skyrius, reikalavimai.

6. Gamybos procesas turi atitikti Lietuvos Respublikos farmacijos įstatymo (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) (toliau – Farmacijos įstatymas) arba kitos Europos ekonominės erdvės valstybės (toliau – EEE valstybės) vidaus teisės aktų, suderintų su 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Komisijos direktyva Nr. 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus (su paskutiniais pakeitimais, padarytais 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/27/EB (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 34 tomas, p. 262) (toliau – Direktyva 2001/83/EB), su 2003 m. spalio 8 d. Europos Komisijos direktyva Nr. 2003/94/EB, nustatančia žmonėms skirtų vaistinių preparatų ir tiriamųjų vaistinių preparatų geros gamybos

praktikos principus ir taisykles (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 32 tomas, p. 424), reikalavimus bei Geros gamybos praktikos vadovą, Europos Komisijos paskelbtą Vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių 4 tome.

7. Į paraišką turi būti įtraukiama visa atitinkamo vaistinio preparato vertinimui svarbi informacija, nesvarbu, ar ji palanki, ar nepalanki. Ypač išsami informacija turi būti pateikiama apie vaistinio preparato farmakotoksikologinius ar klinikinius tyrimus, kurie dar nebaigti arba kuriuos baigti atsisakyta, ir (arba) užbaigtus tyrimus, kurie susiję su terapinėmis indikacijomis, nepateiktomis registravimui.

8. Klinikiniai tyrimai turi atitikti Farmacijos įstatymo arba kitos EEE valstybės vidaus teisės aktų, suderintų su 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistinių preparatų klinikinius tyrimus, suderinimo (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 26 tomas, p. 299) (toliau – Direktyva 2001/20/EB), reikalavimus. Vertinant paraišką turi būti atsižvelgta į geros klinikinės praktikos ir etikos principus, kuriais buvo vadovaujama atliekant (planuojant, vykdant ir rengiant protokolus) klinikinius tyrimus ne Europos Bendrijoje, jei jie susiję su vaistiniais preparatais, kuriuos numatoma vartoti Europos Bendrijoje. Šie principai turi atitikti Direktyvos 2001/20/EB nuostatas. Jie turi būti atlikti laikantis etinių principų, kurie įvardyti, pavyzdžiui, Helsinkio deklaracijoje.

9. Iki klinikiniai (farmakotoksikologiniai) tyrimai turi būti atliekami laikantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 1999 m. balandžio 12 d. įsakymu Nr. 155 „Dėl Geros laboratorinės praktikos (GLP) taisyklių neklinikinių (eksperimentinių) laboratorijų tyrimams“ (Žin., 1999, Nr. [35-1053](#)) bei Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymu Nr. 612/564/411 „Dėl Geros laboratorinės praktikos principų bei Geros laboratorinės praktikos principų laikymosi kontrolės ir įvertinimo tvarkos patvirtinimo“ (Žin., 2001, Nr. [102-3643](#)) ir bet kurioje EEE valstybėje pagal jos vidaus teisės aktų, suderintų su 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/10/EB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu ir jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikra, suderinimo (kodifikuota redakcija) (OL 2004 m. specialusis leidimas, 15 skyrius, 8 tomas, p. 82) (toliau – Direktyva 2004/10/EB) ir 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/9/EB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) tikrinimo ir patikros (kodifikuotasis variantas) (OL 2004 m. specialusis leidimas, 15 skyrius, 8 tomas, p. 65) (toliau – Direktyva 2004/9/EB) patvirtintų reikalavimų.

10. Su gyvūnais atliekami tyrimai turi atitikti Lietuvos Respublikos gyvūnų globos, laikymo ir naudojimo įstatymo (Žin., 1997, Nr. [108-2728](#)) ir bet kurioje EEE valstybėje pagal jos vidaus teisės aktų, suderintų su 1986 m. lapkričio 24 d. Tarybos direktyva 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsauga (OL 2004 m. specialusis leidimas, 15 skyrius, 1 tomas, p. 292) (su paskutiniais pakeitimais pagal 2003 m. liepos 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2003/65/EB (OL 2004 m. specialusis leidimas, 15 skyrius, 7 tomas, p. 609), reikalavimus.

11. Pareiškėjas, vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti Tarnybai bet kokią naują informaciją, kurios nėra rinkodaros teisės suteikimo byloje, ir visą farmakologinio budrumo informaciją, kad būtų galima kontroliuoti naudos ir rizikos vertinimą. Suteikus vaistinio preparato rinkodaros teisę, Tarnyba turi būti informuota apie bet kokius duomenų pakeitimus sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių, taip pat Komisijos skelbiamų Vaistinių preparatų reglamentavimo Europos Bendrijoje taisyklių 9 tome nustatyta tvarka.

12. Vaistinių preparatų standartai ir protokolai skirstomi į keturias dalis:

12.1. I dalyje aprašoma paraiškos forma, preparato charakteristikų santraukos, pakuotės ženklavimo, pakuotės lapelio ir standartinių paraiškų pateikimo reikalavimai (1–5 moduliai);

12.2. II dalyje pateikiami leidžiami nukrypimai rengiant specifines vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo bylas, t. y. pripažinto medicininio vartojimo, iš esmės panašių vaistinių preparatų, sudėtinių vaistinių preparatų, panašių biologinių preparatų, taip pat kai rengiamos

paraiškos išimtinėmis aplinkybėmis ir mišrios paraiškos (iš dalies bibliografinės, iš dalies pateikiant atliktų tyrimų duomenis);

12.3. III dalyje aprašomi specifiniai rinkodaros teisės suteikimo bylų reikalavimai biologiniams vaistiniams preparatams (pagrindinė plazmos byla; pagrindinė vakcinos antigeno byla), radiofarmaciniais, homeopatiniais, augaliniais ir retiesiems vaistiniams preparatams;

12.4. IV dalyje aprašomi rinkodaros teisės suteikimo bylos reikalavimai pažangios terapijos vaistiniams preparatams: genų terapijos vaistiniams preparatams (naudojant žmogaus autologinę ar alogeninę arba ksenogeninę sistemas), ląstelių (žmogaus ar gyvūninės kilmės) terapijos vaistiniams preparatams ir ksenogeniniams vaistiniams preparatams, skirtiems transplantacijai.

II. BENDRIEJI VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO BYLOS REIKALAVIMAI

1 modulis. Administracinė informacija

13. Turi būti parengta išsami rinkodaros teisės suteikimo bylos 1–5 modulio turinio lentelė.

14. Paraiškoje turi būti nurodyta:

14.1. vaistinio preparato – paraiškos objekto – pavadinimas ir veikliųjų medžiagų pavadinimai, farmacinė forma, vartojimo būdas, stiprumas ir prezentacijos, įskaitant pakuotę;

14.2. pareiškėjo pavadinimas ir adresas, visų gamintojų ir gamybos vietų, susijusių su įvairiais preparato gamybos etapais, įskaitant gatavo preparato ir veikliųjų medžiagų gamintojus, pavadinimai ir adresai, jei svarbu – importuotojo pavadinimas ir adresas.

15. Pareiškėjas nustato paraiškos tipą ir nurodo, kokius vaistinio preparato, tarpinių produktų ar kitų medžiagų pavyzdžius, jei tokių yra, jis pateikia kartu.

16. Prie administracinių duomenų pridedama: gamybos licencijų ar jas atitinkančių dokumentų, išduotų vadovaujantis Farmacijos įstatymo arba kitos EEE valstybės vidaus teisės aktų, suderintų su Direktyvos 2001/83/EB 40 straipsniu, nustatytais reikalavimais, kopijos kartu su sąrašu valstybių, kuriose tokia licencija (dokumentas) buvo išduota, visų preparato charakteristikų santraukų, parengtų pagal Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių arba kitos EEE valstybės vidaus teisės aktų, suderintų su Direktyvos 2001/83/EB 11 straipsniu, reikalavimus ir patvirtintų valstybių narių, kopijos ir šalių, kurioms paraiška buvo pateikta, sąrašas.

17. Kaip numatyta paraiškos formoje, pareiškėjas be kitos informacijos turi pateikti išsamią informaciją apie vaistinį preparatą – paraiškos objektą, teisinį paraiškos pagrindą, siūlomą rinkodaros teisės turėtoją ir gamintoją (-us), informaciją apie retojo vaistinio preparato statusą, mokslines rekomendacijas ir pediatriškas plėtojimo programas.

18. Pareiškėjas kartu su paraiška turi pateikti:

18.1. siūlomą preparato charakteristikų santrauką, parengtą pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 17 ir 18 punkto reikalavimus;

18.2. siūlomus vidinės ir išorinės pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio tekstus. Šie tekstai turi atitikti sveikatos apsaugos ministro patvirtintą Vaistinių preparatų pakuotės ženklinimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašą;

18.3. vaistinio preparato vidinių ir išorinių (jei yra) pakuočių spalvotus maketus arba išklotines bei pakuotės lapelį.

19. Prie paraiškos pridedama: visų preparato charakteristikų santraukų, parengtų Direktyvos 2001/83/EB 11 ir 21 straipsnių nustatyta tvarka ir patvirtintų valstybių narių, kopijos ir sąrašas šalių, kurioms paraiška buvo pateikta.

20. Informacija apie ekspertus.

Direktyvos 2001/83/EB 12 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka ekspertai pateikia išsamius protokolus, kuriuose išsako nuomonę apie vaistinio preparato 3, 4 ir 5 modulį dokumentus (atitinkamai cheminę, farmacinę ir biologinę, ikiklinikinę ir klinikinę informaciją). Ekspertai turi aptarti lemiamus vaistinio preparato kokybės ir tyrimų, atliktų su gyvūnais ir žmonėmis, klausimus,

išskiriant visus preparatui įvertinti svarbius duomenis. Minėti ekspertų protokolai pateikiami 2 modulyje.

21. Vykdamas Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 20 punkto reikalavimus, paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę 2 modulyje pateikiama bendra kokybės duomenų santrauka, ikiklinikinė (tyrimų su gyvūnais duomenys) ir klinikinė apžvalga. 1 modulyje pateikiama ekspertų pasirašyta deklaracija kartu su glausta informacija apie eksperto išsimokslinimą, kvalifikacijos kėlimą ir praktinę patirtį. Ekspertai turi turėti atitinkamą techninę arba profesinę kvalifikaciją. Turi būti deklaruoti profesiniai eksperto ir pareiškėjo ryšiai.

22. Specifiniai reikalavimai įvairių tipų paraiškoms nurodyti Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų III skyriuje.

23. Jei dėl vaistinio preparato vartojimo ir (arba) išmetimo galimas pavojus aplinkai, jis įvertinamas paraiškoje gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę ir pateikiami pasiūlymai dėl atitinkamos informacijos pakuotės ženklavime. Turi būti atkreiptas dėmesys į galimą pavojų aplinkai dėl vaistinių preparatų, turinčių arba sudarytų iš genetiškai modifikuotų organizmų (toliau – GMO), kaip apibrėžta Lietuvos Respublikos genetiškai modifikuotų organizmų įstatyme (Žin., 2001, Nr. [56-1976](#)) arba kitos EEE valstybės vidaus teisės aktuose, suderintuose su 2001 m. kovo 12 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/18/EB dėl apgalvoto GMO išleidimo į aplinką ir panaikinančios Tarybos direktyvą 90/220/EEB (OL 2004 m. specialusis leidimas, 15 skyrius, 6 tomas, p. 77) (toliau – Direktyva 2001/18/EB), 2 straipsniu (su paskutiniais pakeitimais, padarytais 2003 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentu (EB) Nr. 1830/2003 (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 32 tomas, p. 455).

24. Informacija apie pavojų aplinkai, kaip apibrėžta Lietuvos Respublikos genetiškai modifikuotų organizmų įstatyme arba kitos EEE valstybės vidaus teisės aktuose, suderintuose Direktyvos 2001/18/EB nustatyta tvarka, atsižvelgiant į visas Komisijos išleistas instrukcijas, susijusias su minėtos direktyvos įgyvendinimu, turi būti pateikta Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 1 modulio priede.

25. Informaciją apie pavojų aplinkai sudaro:

25.1. įvadas;

25.2. visų leidimų ir sutikimų apgalvotam GMO, naudojamų moksliniams tyrimams arba išvystymo tikslams, išleidimui į aplinką pagal Lietuvos Respublikos genetiškai modifikuotų organizmų įstatymą ir bet kurioje EEE valstybėje pagal jos vidaus teisės aktus, suderintus su Direktyvos 2001/18/EB B dalimi, kopijos;

25.3. informacija, kurios reikalaujama Direktyvos 2001/18/EB II ir IV priedais, įskaitant susekimo ir atpažinimo būdus bei duomenis apie unikalų GMO kodą, taip pat visa papildoma informacija apie GMO arba susijusį preparatą, galinti būti svarbi vertinant pavojaus aplinkai dydį;

25.4. pavojaus aplinkai vertinimo (toliau – PAV) apžvalga, parengta remiantis informacija, įvardyta Direktyvos 2001/18/EB III ir IV prieduose, ir laikantis Direktyvos 2001/18/EB II priede nurodytų reikalavimų;

25.5. atsižvelgiant į Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 25.1–25.3 punktuose nurodytą informaciją ir PAV apžvalgą, daromos išvados, kuriomis remiantis siūloma pavojaus aplinkai valdymo strategija, susijusi su GMO ir atitinkamu preparatu ir apimanti rinkos stebėjimo planą bei bet kokios specialios informacijos, kuri turi būti įrašyta į preparato charakteristikų santrauką, pakuotės ženklavimą ir pakuotės lapelį, identifikavimą;

25.6. atitinkamos visuomenės informavimo priemonės.

26. Prie informacijos, kuri turi būti pasirašyta autoriaus nurodant datą, pridedami duomenys apie autoriaus išsimokslinimą, kvalifikacijos kėlimą ir profesinę patirtį bei profesinius autoriaus ir pareiškėjo ryšius.

2 modulis. Santraukos

27. Šiame modulyje apibendrinami cheminiai, farmaciniai ir biologiniai, ikiklinikiniai ir klinikiniai duomenys, pateikiami 3, 4 ir 5 moduluose, taip pat pateikiami protokolai (apžvalgos),

aprašyti Direktyvos 2001/83/EB 12 straipsnyje.

28. Būtina atkreipti dėmesį į kritinius dalykus, kurie turi būti analizuojami. Pateikiamos rezultatų santraukos ir lentelės. Protokoluose pateikiamos nuorodos į lenteles arba į informaciją, pateiktą pagrindiniuose 3 modulio (cheminė, farmacinė ir biologinė informacija), 4 modulio (ikiklinikinė informacija) ir 5 modulio (klinikinė informacija) dokumentuose.

29. Informacija 2 modulio dokumentuose pateikiama laikantis formos, turinio ir numeravimo reikalavimų, nustatytų Europos Komisijos paskelbto leidinio „Informacija pareiškėjams“ 2 tome.

30. Apžvalgose ir santraukose, kurios turi atitikti keliamus reikalavimus, turi būti:

30.1. 2 modulio dokumentų turinys, t. y. 2–5 modulių dokumentuose pateiktų mokslinių dokumentų turinys;

30.2. įvadas, kuriame pateikiama informacija apie farmakologinę grupę, veikimo būdą ir siūlomą klinikinį vaistinio preparato, kurio rinkodaros teisę pageidaujama gauti, taikymą;

30.3. bendra kokybės santrauka – informacijos, susijusios su cheminiais, farmaciniais ir biologiniais duomenimis, apžvalga (akcentuojami pagrindiniai kritiniai kokybės parametrai ir rezultatai bei pateisinančios aplinkybės, kai nesilaikoma atitinkamų reikalavimų. Šis dokumentas turi atitikti išsamių duomenų, priskiriamų 3 dokumentų moduliui, mastą ir struktūrą);

30.4. ikiklinikinė apžvalga:

30.4.1. integruotas ir kritinis vaistinio preparato ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais ir *in vitro* įvertinimas. Nurodomas tyrimų strategijos ir atitinkamų reikalavimų nesilaikymo svarstymas ir pateisinamos aplinkybės;

30.4.2. priemaišų ir degradacijos produktų, išskyrus biologinių vaistinių preparatų, ir jų galimo farmakologinio ir toksikologinio poveikio įvertinimas. Aptariamos visos medžiagos, naudotos ikiklinikiniams tyrimams, ir pardavimui ruošiamo preparato neatitikimai: chiralizmo, cheminės formos ir priemaišų profilio skirtumai;

30.4.3. aprašant biologinius vaistinius preparatus, turi būti įvertintas medžiagos, naudotos ikiklinikiniams ir klinikiniams tyrimams, bei vaistinio preparato, ruošiamo rinkodarai, panašumas;

30.4.4. visos naujos pagalbinės medžiagos, kurios yra atskiras saugumo įvertinimo objektas;

30.4.5. vaistinio preparato charakteristikos, nustatytos atliekant ikiklinikinius tyrimus, ir vaistinio preparato saugumo, skyrus jį numatytam klinikiniam vartojimui, aptarimas;

30.5. klinikinė apžvalga:

30.5.1. kritinė klinikinių duomenų, įtrauktų į klinikinę santrauką ir 5 modulį, analizė. Pateikiama nuomonė apie klinikinį vaistinio preparato ištyrimą, įskaitant kritinį tyrimų plano, susijusių sprendimų ir tyrimų atlikimo įvertinimą;

30.5.2. trumpa klinikinių duomenų, remiantis klinikinių tyrimų išvadomis, apžvalga, įskaitant svarbius apribojimus ir naudos bei rizikos santykio vertinimą. Remiantis veiksmingumo ir saugumo duomenimis, turi būti aptartas siūlomos dozės ir indikacijų pagrįstumas ir įvertinta, kaip preparato charakteristikų santrauka ir kitos priemonės pasitarnaus racionaliam vartojimui ir padės nuspėti pavojus;

30.5.3. veiksmingumas arba saugumas, pastebėtas preparato tyrimo metu, taip pat klausimai, į kuriuos atsakymų nepavyko surasti;

30.6. ikiklinikinė santrauka. Farmakologinių, farmakokinetinių ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais ir *in vitro* rezultatai pateikiami faktais, išdėstytais santraukos tekste ir lentelėse, tokia tvarka:

30.6.1. įvadas;

30.6.2. farmakologinė santrauka;

30.6.3. farmakologinės santraukos lentelė;

30.6.4. farmakokinetinė santrauka;

30.6.5. farmakokinetinės santraukos lentelė;

30.6.6. toksikologinė santrauka;

30.6.7. toksikologinės santraukos lentelė;

30.7. klinikinė santrauka. Pateikiama išsami klinikinės informacijos apie vaistinį preparatą,

įtrauktos į 5 modulį, santrauka. Ji apima biofarmacijos tyrimų, klinikinių farmakologinių tyrimų ir klinikinių veiksmingumo bei saugumo tyrimų rezultatus. Pateikiamos trumpos atskirų tyrimų apžvalgos;

30.8. apibendrinta klinikinė informacija pateikiama tokia tvarka:

30.8.1. biofarmacijos ir susijusių analizės metodų santrauka;

30.8.2. klinikinių farmakologinių tyrimų santrauka;

30.8.3. klinikinio veiksmingumo santrauka;

30.8.4. klinikinio saugumo santrauka;

30.8.5. trumpos atskirų tyrimų apžvalgos.

3 modulis. Cheminė, farmacinė ir biologinė informacija apie vaistinius preparatus, kuriuose yra cheminių ir (arba) biologinių veikliųjų medžiagų

31. Duomenys pateikiami laikantis nustatytos formos ir tvarkos. Nurodoma:

31.1. 3 modulio struktūra:

31.1.1. turinys:

31.1.2. duomenys:

31.1.2.1. veiklioji medžiaga:

31.1.2.1.1. bendra informacija:

31.1.2.1.1.1. nomenklatūra;

31.1.2.1.1.2. struktūra;

31.1.2.1.1.3. bendrosios savybės;

31.1.2.1.2. gamyba:

31.1.2.1.2.1. gamintojas(-ai);

31.1.2.1.2.2. gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas;

31.1.2.1.2.3. medžiagų kontrolė;

31.1.2.1.2.4. kritinių gamybos etapų ir tarpinių produktų kontrolė;

31.1.2.1.2.5. proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir (arba) įvertinimas;

31.1.2.1.2.6. gamybos proceso plėtojimas;

31.1.2.1.3. apibūdinimas:

31.1.2.1.3.1. struktūros ir kitų charakteristikų patvirtinimas;

31.1.2.1.3.2. priemonės;

31.1.2.1.4. veikliosios medžiagos kontrolė:

31.1.2.1.4.1. specifikacija;

31.1.2.1.4.2. analizės metodikos;

31.1.2.1.4.3. analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija);

31.1.2.1.4.4. gamybos serijos analizės;

31.1.2.1.4.5. specifikacijų pagrindimas;

31.1.2.1.5. pamatiniai standartai ar medžiagos;

31.1.2.1.6. talpyklės uždarymo sistema;

31.1.2.1.7. stabilumas:

31.1.2.1.7.1. stabilumo santrauka ir išvados;

31.1.2.1.7.2. stabilumo protokolai ir įsipareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą;

31.1.2.1.7.3. stabilumo duomenys;

31.1.2.2. gatavas vaistinis preparatas:

31.1.2.2.1. vaistinio preparato aprašymas ir sudėtis;

31.1.2.2.2. farmacinis pagrįstumas:

31.1.2.2.2.1. vaistinio preparato sudedamosios dalys:

31.1.2.2.2.1.1. veiklioji medžiaga;

31.1.2.2.2.1.2. pagalbinės medžiagos;

31.1.2.2.2.2. vaistinis preparatas:

- 31.1.2.2.2.1. formuluotės sukūrimas;
 - 31.1.2.2.2.2. pertekliniai kiekiai;
 - 31.1.2.2.2.3. fizikocheminės ir biologinės savybės;
 - 31.1.2.2.2.3. gamybos proceso raida;
 - 31.1.2.2.2.4. talpyklės uždarymo sistema;
 - 31.1.2.2.2.5. mikrobiologiniai rodikliai;
 - 31.1.2.2.2.6. suderinamumas;
 - 31.1.2.2.3. gamyba:
 - 31.1.2.2.3.1. gamintojas (-ai);
 - 31.1.2.2.3.2. gamybos serijos formulė;
 - 31.1.2.2.3.3. gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas;
 - 31.1.2.2.3.4. kritinių gamybos etapų ir tarpinių produktų kontrolės aprašymas;
 - 31.1.2.2.3.5. proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir(arba) įvertinimas;
 - 31.1.2.2.4. pagalbinių medžiagų kontrolė:
 - 31.1.2.2.4.1. specifikacija (-os);
 - 31.1.2.2.4.2. analizės metodikos;
 - 31.1.2.2.4.3. analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija);
 - 31.1.2.2.4.4. specifikacijų pagrindimas;
 - 31.1.2.2.4.5. žmogaus ir gyvūninės kilmės pagalbinės medžiagos;
 - 31.1.2.2.4.6. naujos pagalbinės medžiagos;
 - 31.1.2.2.5. gatavo vaistinio preparato kontrolė:
 - 31.1.2.2.5.1. specifikacijos;
 - 31.1.2.2.5.2. analizės metodikos;
 - 31.1.2.2.5.3. analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija);
 - 31.1.2.2.5.4. gamybos serijos analizės;
 - 31.1.2.2.5.5. priemonių apibūdinimas;
 - 31.1.2.2.5.6. specifikacijos (-ų) pagrindimas;
 - 31.1.2.2.6. pamatiniai standartai ar medžiagos;
 - 31.1.2.2.7. talpyklės uždarymo sistema;
 - 31.1.2.2.8. stabilumas:
 - 31.1.2.2.8.1. stabilumo santrauka ir išvados;
 - 31.1.2.2.8.2. stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą;
 - 31.1.2.2.8.3. stabilumo duomenys;
 - 31.1.2.3. priedai:
 - 31.1.2.3.1. patalpos ir įranga (tik biologinių vaistinių preparatų);
 - 31.1.2.3.2. atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimas;
 - 31.1.2.3.3. pagalbinės medžiagos;
 - 31.1.2.4. papildoma Europos Bendrijos informacija:
 - 31.1.2.4.1. vaistinio preparato gamybos proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) schema;
 - 31.1.2.4.2. medicinos prietaisai;
 - 31.1.2.4.3. Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimas (-ai);
 - 31.1.2.4.4. vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra);
 - 31.1.3. bibliografinės nuorodos.
 - 32. Pagrindiniai 3 modulio turinio principai ir reikalavimai:
 - 32.1. Cheminiai, farmaciniai ir biologiniai duomenys turi apimti visą su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis) ir su gatavu vaistiniu preparatu susijusią informaciją: farmacinį pagrįstumą, gamybos procesą, apibūdinimą ir savybes, kokybės kontrolės procedūras ir reikalavimus, stabilumą, sudėties aprašymą ir gatavo vaistinio preparato prezentaciją.
- Šiame dokumente minima sąvoka „gatavas vaistinis preparatas“ atitinka Europos Komisijos

priimtame Geros gamybos praktikos vadove pateiktą sąvoką.

32.2. Pateikiami du pagrindiniai informacijos komplektai atitinkamai apie veikliąją (-iąsias) medžiagą (-as) ir gatavą vaistinį preparatą.

32.3. Papildomai turi būti pateikiama išsami informacija apie pradines medžiagas ir žaliavas, naudotas veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamybos procesų metu, ir apie pagalbines medžiagas, įtrauktas į gatavo vaistinio preparato formulotę.

32.4 Išsamiai aprašytos visos procedūros ir metodai, taikomi veikliosios medžiagos ir gatavo vaistinio preparato gamybai ir kontrolei, kad būtų galima juos pakartoti kompetentingos institucijos atliekamų kontrolinių tyrimų metu. Visos tyrimų metodikos turi atitikti mokslo pasiekimus ir būti patvirtintos (atliktas jų specialusis patvirtinimas (validacija). Reikia pateikti specialiojo patvirtinimo (validacijos) rezultatus. Jeigu atliekamų tyrimų metodikos įtrauktos į Europos farmakopėją, aprašymas pakeičiamas atitinkamomis išsamiomis nuorodomis į monografijas ir bendruosius skyrius.

32.5. Europos farmakopėjos monografijos taikomos visoms į jas įtrauktoms medžiagoms, ruošiniams ir farmacinėms formoms. Kitoms medžiagoms taikomos valstybės narės farmakopėjos.

Kai medžiaga, įtraukta į Europos farmakopėją arba valstybės narės farmakopėją, buvo pagaminta taikant metodą, dėl kurio susidaro priemonės, kurių kontrolė minėtų farmakopėjų monografijoje neaprašyta, turi būti pateikiama informacija apie šias priemaišas ir jų maksimalias leistinas vertes bei tinkamos priemaišų nustatymo metodikos aprašas. Tais atvejais, kai Europos farmakopėjos arba valstybės narės farmakopėjos specifikacija gali būti nepakankama medžiagos kokybei užtikrinti, Tarnyba gali reikalauti iš vaistinio preparato rinkodaros teisės gavėjo tikslesnių specifikacijų. Tarnyba informuoja atsakingą už atitinkamą farmakopėją organą. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti atsakingam už tą farmakopėją organui išsamią informaciją apie deklaruojamą specifikacijos neatitikimą ir papildomai taikytas specifikacijas.

Kai analizės metodikos yra aprašytos Europos farmakopėje, jų aprašas kiekviename atitinkamame skyriuje pakeičiamas tikslia nuoroda į monografiją (-as) ir bendrąjį (-uosius) skyrių(-us).

32.6. Kai pradinės medžiagos ir žaliavos, veiklioji(-iosios) medžiaga(-os) arba pagalbinės medžiagos neaprašytos nei Europos farmakopėje, nei valstybės narės farmakopėje, gali būti pripažintas atitiktis trečiosios šalies farmakopėjos monografijai. Tokiais atvejais pareiškėjas pateikia monografijos kopiją, analizės metodikų specialųjį patvirtinimą (validaciją) ir, jei reikia, šių dokumentų išverstą tekstą.

32.7. Kai veiklioji medžiaga ir (arba) žaliava ir pradinė medžiaga arba pagalbinės medžiagos yra Europos farmakopėjos monografijos objektas, pareiškėjas gali prašyti Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimo, kurį suteikia Europos vaistų kokybės ir sveikatos rūpybos direktoratas, ir pateikti jį atitinkamame šio dokumentų modulyje skirsnyje. Šie Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimai pakeičia atitinkamus duomenis šio modulyje skirsniuose. Gamintojas raštu laiduoja pareiškėjui, kad gamybos procesas, Europos vaistų kokybės ir sveikatos rūpybos direktoratui suteikus tinkamumo pažymėjimą, nebuvo keičiamas.

32.8. Tiksliai apibrėžiamos veikliosios medžiagos gamintojas arba pareiškėjas gali parengti atskirą:

32.8.1. išsamaus gamybos proceso aprašymo,

32.8.2. kokybės kontrolės gamybos metu, ir

32.8.3. proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) dokumentą, kurį pateikia Tarnybai kaip pagrindinę veikliosios medžiagos bylą. Tokiu atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis, kurių šiam gali prireikti priimanant atsakomybę už vaistinį preparatą.

Gamintojas raštu patvirtina pareiškėjui, kad jis užtikrins kiekvienos gamybos serijos vientisumą ir neįspėjęs pareiškėjo nekeis gamybos proceso arba medžiagos specifikacijų. Jei daromi pakeitimai, Tarnybai turi būti pateikiama paraiška su juos pagrindžiančiais dokumentais. Šie dokumentai, jei jie susiję su atvira pagrindinės veikliosios medžiagos bylos dalimi, taip pat pateikiami pareiškėjui.

32.9. Naudojamos specialiosios priemonės, skirtos gyvūnų spongiforminės encefalopatijos

(medžiagos iš atrajojančių gyvūnų) plitimo prevencijai: kiekvienu gamybos proceso etapu pareiškėjas parodo, kad naudotos medžiagos atitinka Rekomendacijų, kaip sumažinti gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per vaistinius preparatus riziką, ir jų atnaujintus variantus, Komisijos paskelbtus Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje. Norint įrodyti, kad medžiaga atitinka minėtas rekomendacijas, pateikiamas (teikiant pirmenybę) jos tinkamumo pagal atitinkamą Europos farmakopėjos monografiją pažymėjimas, kurį suteikia Europos vaistų kokybės ir sveikatos rūpybos direktoratas, arba pateikiami tokį tinkamumą įrodantys moksliniai duomenys.

32.10. Atitinkamuose nurodymuose, taip pat bendrose Europos farmakopėjos monografijose ir bendruosiuose skyriuose nustatyta tvarka pateikiama informacija apie galimo užteršimo virusinės ar nevirusinės kilmės atsitiktinėmis medžiagomis rizikos įvertinimą.

32.11. Pakankamai išsamiai aprašomi visi specialūs aparatai arba įranga, kuri gali būti naudojama bet kuriame vaistinio preparato gamybos proceso ir kontrolės etape.

32.12. Jei taikoma ir būtina, medicinos prietaisai pažymimi CE ženklu, kurio reikalauja Bendrijos teisės aktai.

33. Ypatingas dėmesys skiriamas šioms pasirinktoms sudedamosioms dalims:

33.1. veikliajai (-iosioms) medžiagai (-oms) pateikiama:

33.1.1. bendra ir papildoma informacija apie pradines medžiagas ir žaliavas, kurioje nurodoma:

33.1.1.1. informacija apie veikliosios medžiagos nomenklatūrinį žymėjimą, įskaitant rekomenduojamą INN pavadinimą, Europos farmakopėjos pavadinimą (jei reikia), cheminį pavadinimą (-us);

33.1.1.2. struktūrinė formulė, įskaitant santykinę ir absoliučiąją stereochemiją, molekulinė formulė ir santykinė molekulinė masė. Biotechnologinių vaistinių preparatų, jei reikia, pateikiama amino rūgščių sekos schema ir santykinė molekulinė masė;

33.1.1.3. fizikocheminių ir kitų atitinkamų veikliosios medžiagos savybių sąrašas, įskaitant biologinių vaistinių preparatų biologinį aktyvumą.

Šiame dokumente minimos pradinės medžiagos – tai visos medžiagos, iš kurių pagaminama arba ekstrahuojama veiklioji medžiaga.

Biologinių vaistinių preparatų pradinės medžiagos – tai biologinės kilmės medžiagos, pavyzdžiui, mikroorganizmai, augalų arba gyvūnų organai ir audiniai, žmogaus ar gyvūnų ląstelės ar skysčiai (įskaitant kraują ir plazmą) ir biotechnologiniu būdu sukurtos ląstelės (ląstelių substratai, nesvarbu, ar jie yra rekombinantiniai, ar ne, įskaitant pirmines ląsteles).

Biologinis vaistinis preparatas – tai preparatas, kurio veiklioji medžiaga yra biologinė medžiaga. Biologinė medžiaga – tai medžiaga, kuri pagaminta ar ekstrahuota iš biologinio šaltinio ir kuriai apibūdinti ir kokybei nustatyti yra svarbūs tiek fizikiniai, cheminiai, biologiniai tyrimai, tiek ir gamybos procesas bei jo kontrolė. Biologiniais vaistiniais preparatais laikomi šie preparatai: imuniniai vaistiniai preparatai ir kraujo vaistiniai preparatai, įvardyti Farmacijos įstatyme, vaistiniai preparatai, išvardyti 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 726/2004, nustatančio Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančio Europos vaistų agentūrą (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 34 tomas, p. 229) (toliau – Reglamentas (EB) Nr. 726/2004) priedo 1 dalyje; pažangios terapijos vaistiniai preparatai, įvardyti Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų V skyriuje.

Visos kitos medžiagos, naudojamos veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamybai arba ekstrakcijai, iš kurių veiklioji medžiaga tiesiogiai negaunama (pvz., reagentai, maitinamosios terpės, karvės vaisiaus serumas, priedai, buferinės medžiagos, naudojamos chromatografijoje ir kt.), priskiriamos žaliavoms;

33.1.2. Informacija apie veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamybos procesą:

33.1.2.1. Veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymas parodo pareiškėjo įsipareigojimą dėl veikliosios medžiagos gamybos. Kad gamybos procesas ir jo kontrolė būtų reikiamai aprašyti, atitinkama informacija turi būti pateikiama taip, kaip nurodyta EVA išleistose rekomendacijose.

33.1.2.2. Nurodomos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir koku

proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę, ar šios medžiagos atitinka standartus, atitinkančius jų naudojimo tikslą.

Išvardijamos žaliavos, dokumentuojama šių medžiagų kokybė ir kontrolė.

Nurodomas kiekvieno gamintojo, įskaitant rangovus, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, be to, kiekviena pasiūlyta gamybos vieta arba bazė, naudojamos medžiagoms gaminti arba tirti.

33.1.2.3. Biologiniams vaistiniams preparatams taikomi šie papildomi reikalavimai:

33.1.2.3.1. Aprašoma ir patvirtinama dokumentais pradinių medžiagų kilmė ir istorija.

33.1.2.3.2. Atsižvelgiant į specialiųjų priemonių, susijusių su gyvūnų spongiforminės encefalopatijos plitimo prevencija, taikymą, turi būti nurodyta, kad veiklioji vaistinė medžiaga atitinka Rekomendacijų, kaip sumažinti gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per vaistinius preparatus riziką ir jų atnaujintų variantų, Komisijos skelbiamų Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje, reikalavimus. Kai naudojami ląstelių bankai, nurodoma, kad ląstelių, jas perkeliančių gamybos procesą ar kitur, charakteristikos nepakinta.

33.1.2.3.3. Pasėliai, ląstelių bankai, serumo arba plazmos pulai, kitos biologinės kilmės medžiagos ir, jei įmanoma, medžiagos, iš kurių išvardytosios medžiagos gautos, turi būti ištirtos, ar jose nėra atsitiktinių agentų.

33.1.2.3.4. Jei potencialiai patogeniškų atsitiktinių agentų išvengti neįmanoma, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai užtikrinama, kad vėlesnio proceso metu šie agentai bus eliminuoti ir (ar) inaktyvuoti, ir tai turi būti specialiai patvirtinta (atlikta validacija). Kai įmanoma, vakcinos gamyba turi būti paremta pasėlių serijų sistema ir sudarytais ląstelių bankais. Gaminant bakterines ir virusines vakcinas, turi būti ištirtos pasėlių infekcinių veiksnių charakteristikos. Gyvoms vakcinoms papildomai turi būti įrodytas gyvų vakcinų pasėlių susilpnintų savybių stabilumas. Jei šio įrodymo nepakanka, silpnintos savybės taip pat turi būti patvirtintos gamybos metu.

33.1.2.3.5. Turi būti aprašyta ir patvirtinta dokumentais kraujo preparatų pradinių medžiagų kilmė ir kriterijai, surinkimo, transportavimo ir laikymo procedūros pagal Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų IV skyriaus reikalavimus.

33.1.2.3.6. Apibūdinamos gamybos patalpos ir įranga.

33.1.2.4. Pateikiami atitinkami duomenys apie atliktus kiekvienu kritiniu etapu tyrimus ir priimtinumo kriterijus, informacija apie tarpinių produktų kokybę ir kontrolę bei proceso specialųjį patvirtinimą (validaciją) ir (arba) įvertinimo tyrimus.

33.1.2.5. Jei potencialiai patogeniškų atsitiktinių agentų išvengti neįmanoma, atitinkama medžiaga naudojama tik tada, kai užtikrinama, kad vėlesnio proceso metu jie bus eliminuoti ir (arba) inaktyvuoti ir tai turi būti specialiai patvirtinta (atlikta validacija) ir pateikiama skirsnyje, kuriame kalbama apie saugumo nuo virusų įvertinimą.

33.1.2.6. Aprašomi ir aptariami svarbūs veikliosios medžiagos gamybos proceso pakeitimai jo plėtojimo metu ir (arba) gamybos vietos pakeitimai.

33.1.3. Pateikiami duomenys, apibūdinantys veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) struktūrą ir kitas charakteristikas. Remiantis fizikocheminiais ir (arba) imunocheminiais ir (arba) biologiniais metodais, patvirtinama veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) struktūra, taip pat pateikiama informacija apie priemaišas.

33.1.4. Pateikiama išsami informacija apie veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) specifikacijas, taikomas atliekant įprastus kontrolės tyrimus, šių specifikacijų pasirinkimo pateisinimas, analizės metodai ir jų specialusis patvirtinimas (validacija), taip pat atskirų serijų, pagamintų gamybos plėtojimo metu, kontrolės rezultatai.

33.1.5. Referenciniai preparatai ir standartai turi būti identifikuojami ir išsamiai aprašomi. Jei įmanoma, naudojama referencinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga.

33.1.6. Pateikiamas veikliosios medžiagos talpyklės ir uždarymo sistemos (-ų) aprašas ir specifikacijos.

33.1.7. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) stabilumas:

33.1.7.1. Sudaroma atliktų tyrimų, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų santrauka.

33.1.7.2. Tinkama forma pateikiami išsamūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analizės metodikas, taikytas duomenims gauti, šių metodikų specialusis

patvirtinimas (validacija).

33.1.7.3. Pateikiamas stabilumo protokolas ir įsipareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą. 33.2. Gatavam vaistiniam preparatui pateikiama:

33.2.1. Aprašymas ir sudėtis. Informacija apima farmacinės formos ir sudėties, įskaitant visas sudedamąsias gatavo vaistinio preparato dalis, aprašymą, jų kiekį farmacinės formos vienetė bei šių sudedamųjų dalių paskirtį:

33.2.1.1. veikliosios (-ių) medžiagos (-ų);

33.2.1.2. bet kokios kilmės ir kiekio pagalbinių medžiagų, įskaitant dažiklius, konservantus, adjuvantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, prieskonines, kvapiąsias medžiagas ir kt.;

33.2.1.3. geriamųjų ar kitokiu būdu vartojamų vaistinių preparatų apvalkalų (kietos kapsulės, minkštos kapsulės, tiesiosios žarnos kapsulės, dengtos tabletės, plėvele dengtos tabletės ir kt.) sudedamųjų medžiagų;

33.2.1.4. ši informacija papildoma duomenimis apie talpyklės tipą ir, jei reikia, jos uždarymo būdą, kartu pateikiant duomenis apie medicinos priemones, kurios naudojamos vartojant vaistinį preparatą ir kurios bus tiekiamos kartu su vaistiniu preparatu;

33.2.1.5. apibūdinant sudedamąsias vaistinio preparato dalis, vartojami įprasti terminai, nepaisant kitų sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 6.2 punkto reikalavimų:

33.2.1.5.1. medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, įvardijamos pagrindiniu pavadinimu atitinkamoje monografijoje su nuoroda į farmakopėją;

33.2.1.5.2. kitos medžiagos įvardijamos INN pavadinimais, kuriuos rekomenduoja Pasaulinė sveikatos organizacija (toliau – PSO), arba, jei jų nėra, tiksliais moksliniais pavadinimais; medžiagos, neturinčios tarptautinių prekės ženklu neregistruotų pavadinimų arba tikslių mokslinių pavadinimų, turi būti aprašomos nurodant, koku būdu ir iš ko jos pagamintos, papildytos, jei reikia, pateikiama ir kita svarbi informacija;

33.2.1.5.3. dažikliams žymėti naudojamas ženklas „E“, priskirtas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. rugpjūčio 28 d. įsakymu Nr. 455 „Dėl Dažiklių, leidžiamų naudoti vaistų gamyboje, sąrašo patvirtinimo“ (Žin., 2001, Nr. [76-2675](#));

33.2.1.6. nurodant gatavo vaistinio preparato veikliųjų medžiagų kiekybinę sudėtį, reikia, atsižvelgiant į farmacinę formą, nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos masę arba biologinio poveikio vienetų skaičių farmacinės formos vienetui, arba masės ar tūrio vienetui;

33.2.1.7. turi būti nurodytas veikliųjų medžiagų – junginių arba darinių bendras kiekis ir, jeigu tai būtina arba svarbu, molekulės aktyviosios dalies arba aktyviųjų dalių kiekis;

33.2.1.8. kai vaistinio preparato sudėtyje yra veikliosios medžiagos, kuri pirmą kartą yra paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę objektas bet kurioje valstybėje narėje ir ši medžiaga yra druska arba hidratas, jos kiekis turi būti išreikštas molekulės aktyviosios dalies arba aktyviųjų dalių kiekiu. Visų valstybėse narėse vėliau registruojamų vaistinių preparatų tos pačios veikliosios medžiagos kiekis turi būti nurodomas tokiu pat būdu;

33.2.1.9. biologinio poveikio vienetais turi būti išreiškiamas medžiagų, kurių kiekio neįmanoma išreikšti chemijoje taikomais vienetais, kiekis. Jei biologinio poveikio tarptautiniai vienetai yra nustatyti PSO, turi būti vartojami šie vienetai. Jei nenustatyti, turi būti išreiškiami taip, kad informacijos apie medžiagų aktyvumą nebūtų galima suprasti dviprasmiškai. Kai įmanoma, turi būti nurodomas masės vienetų biologinis aktyvumas.

33.2.2. Farmacinis pagrįstumas. Šiame skyriuje pateikiama informacija apie tyrimus, atliktus siekiant nustatyti, kad farmacinė forma, gamybos formuluotė ir procesas, talpyklės uždarymo sistema, mikrobiologiniai rodikliai ir vartojimo nurodymai yra tinkami, vartojant, kaip numatyta ir nurodyta paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę dokumentuose.

Šiame skyriuje aprašomi tyrimai skiriasi nuo įprastų kontrolės tyrimų, kai vertinama pagal specifikacijas. Identifikuojami ir apibūdinami kritiniai formuluotės parametrai ir procesų ypatumai, kurie gali būti svarbūs atgaminant serijas, vaistinio preparato funkcinėms savybėms ir kokybei. Jei reikia papildomų patvirtinamųjų duomenų, pateikiama nuoroda į atitinkamus paraiškos gauti

vaistinio preparato rinkodaros teisę 4 modulio (ikiklinikiniai protokolai) ir 5 modulio skirsnius (klinikinių tyrimų protokolai):

33.2.2.1. veikliosios medžiagos suderinamumo su pagalbinėmis medžiagomis dokumentai ir pagrindinės veikliosios medžiagos fizikocheminės charakteristikos, kurios gali turėti įtakos gatavo vaistinio preparato funkcinėms savybėms ir suderinamumui su kitomis veikliosiomis sudėtinųjų preparatų medžiagomis;

33.2.2.2. pagalbinių medžiagų parinkimo dokumentai, visų pirma – jų paskirties ir koncentracijos;

33.2.2.3. atsižvelgiant į planuojamą vartojimo būdą ir vartojimą, aprašomas gatavo vaistinio preparato kūrimo procesas;

33.2.2.4. turi būti pagrįsti visi pertekliniai kiekiai formuluotėje;

33.2.2.5. kiekvienas fizikocheminių ir biologinių gatavo vaistinio preparato savybių parametras, kuris susijęs su preparato veiksmingumu, turi būti aptartas ir patvirtintas dokumentais;

33.2.2.6. informacija apie gamybos proceso parinkimą ir optimizavimą, nurodant pradinių klinikinių tyrimų ir gatavo vaistinio preparato gamybos proceso skirtumus;

33.2.2.7. talpyklės ir jos uždarymo sistemos tinkamumo gatavam preparatui sandėliuoti, transportuoti ir vartoti dokumentai; jei reikia, nurodoma galima sąveika tarp vaistinio preparato ir talpyklės;

33.2.2.8. dokumentai apie nesterilių ir sterilių farmacinių formų mikrobiologines savybes, kurios turi atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus;

33.2.2.9. gatavo vaistinio preparato suderinamumo su skiedikliu (-iais) arba naudojamomis dozavimo priemonėmis dokumentai, kad atitinkamą informaciją būtų galima pateikti ant pakuotės.

33.2.3. Gatavo vaistinio preparato gamybos procesas:

33.2.3.1. gamybos metodo aprašyme, rengiamame pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 6.4 punkto, suderinto su Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalies d punktu, reikalavimus, pateikiant taikytų procedūrų apžvalgą turi būti nurodoma:

33.2.3.1.1. gamybos etapai, įskaitant procesų kontrolę ir atitinkamus priimtino kriterijus, kad būtų galima įvertinti, ar šie gamybos procesai galėjo sukelti nepageidaujamus gaminamos farmacinės formos sudedamųjų dalių pokyčius;

33.2.3.1.2. kai gamyba nenutrūksta – išsamiai apibūdintos atsargumo priemonės gatavo preparato homogeniškumui užtikrinti;

33.2.3.1.3. eksperimentiniai gamybos proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) tyrimai, jei taikomas nestandartinis gamybos metodas arba kai tai labai svarbu preparato kokybei;

33.2.3.1.4. išsami informacija apie sterilių vaistinių preparatų sterilizavimą ir (arba) aseptines procedūras;

33.2.3.1.5. tiksli gamybos serijos formulė;

33.2.3.1.6. kiekvieno gamintojo, įskaitant rangovus, pavadinimas, adresas, informacija apie jų atsakomybę, kiekvieną planuojamą gamybos arba kontrolės vietą, arba bazę;

33.2.3.2. išsamūs preparato kontrolinių tyrimų, kurie gali būti atliekami tarpiniu gamybos proceso etapu, siekiant užtikrinti gamybos proceso vienodumą, dokumentai.

Šie tyrimai ypač svarbūs tikrinant vaistinio preparato gamybos formulės atitiktį, kai išimtiniais atvejais pareiškėjas gatavam preparatui įvertinti pasiūlo analizės metodus, kurie apima ne visų veikliųjų medžiagų (arba pagalbinių medžiagų, kurioms taikomi tokie patys reikalavimai kaip ir veikliosioms medžiagoms) tyrimus.

Toks pat reikalavimas taikomas, kai gatavo preparato kokybės kontrolė priklauso nuo kontrolinių tyrimų gamybos proceso metu, ypač jei vaistinio preparato charakteristikos iš esmės lemia jo gamybos metodas.

Būtina pateikti kritinių etapų ar esminių analizės tyrimų, taikomų gamybos procese, aprašymą, dokumentus ir specialiojo patvirtinimo (validacijos) tyrimų rezultatus.

33.2.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė:

33.2.4.1. Nurodomos visos medžiagos, kurių reikia pagalbinių medžiagų gamybai, ir kokio

proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Informacijoje turi atsispindėti, ar šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų taikymą.

Dažikliai visais atvejais turi atitikti sveikatos apsaugos ministro 2001 m. rugpjūčio 28 d. įsakymo Nr. 455 reikalavimus, taip pat grynumo kriterijus, nustatytus sveikatos apsaugos ministro 2002 m. gruodžio 24 d. įsakymu Nr. 686 „Dėl Lietuvos higienos normos HN 53-2:2002 „Leidžiami vartoti maisto priedai. Specifiniai saldiklių, dažiklių ir kitų maisto priedų grynumo kriterijai“ patvirtinimo“ (Žin., 2003, Nr. 91-4135).

33.2.4.2. Pateikiamos išsamios kiekvienos pagalbinės medžiagos specifikacijos ir jų pagrįstumas. Analizės procedūros turi būti tinkamai specialiai patvirtintos (atlikta validacija).

33.2.4.3. Ypatingas dėmesys skiriamas žmogaus ar gyvūninės kilmės pagalbinėms medžiagoms:

33.2.4.3.1. Atsižvelgdamas į specialiųjų gyvūnų spongiforminės encefalopatijos plitimo prevencijos priemonių taikymą, pareiškėjas turi pagrįsti, kad ir vaistiniame preparate esančios pagalbinės medžiagos atitinka Rekomendacijų, kaip sumažinti gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per vaistinius preparatus riziką, ir jų atnaujintų variantų, Komisijos paskelbtų Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje, reikalavimus.

33.2.4.3.2. Įrodant, kad medžiaga atitinka minėtas rekomendacijas, pateikiamas (geriausia) jos tinkamumo pagal atitinkamą Europos farmakopėjos monografiją dėl užkrečiamosios spongiforminės encefalopatijos pažymėjimas arba tokį tinkamumą patvirtinantys moksliniai duomenys.

33.2.4.4. Naujos pagalbinės medžiagos, laikantis šių reikalavimų:

33.2.4.4.1. išsamūs pagalbinių medžiagų, pirmą kartą naudojamų vaistinio preparato gamybai arba skirtų naujam vartojimo būdai gamybos, apibūdinimo ir kontrolės duomenys ir nuorodos į patvirtinančius neklinikinius ir klinikinius saugumo duomenis, pateikiant juos tokia pačia forma kaip ir veikliosios medžiagos;

33.2.4.4.2. tiksli cheminė, farmacinė ir biologinė informacija. Ši informacija turi būti parengta taip pat, kaip 3 modulio dokumentų skirsnyje, skirtame veikliajai (-iosioms) medžiagai (-oms);

33.2.4.4.3. informacija apie naują (-as) pagalbines (-es) medžiagas (-as) gali būti pateikta atskiru ankstesniuose punktuose apibūdintos formos dokumentu. Tais atvejais, kai pareiškėjas ir pagalbinės medžiagos gamintojas yra skirtingi, minėtasis atskiras dokumentas pateikiamas pareiškėjui, kuris turi jį pateikti Tarnybai;

33.2.4.4.4. papildoma informacija apie naujos pagalbinės medžiagos toksiškumo tyrimus pateikiama 4 modelyje.

33.2.5. Gatavo vaistinio preparato kontrolė:

33.2.5.1. Vertinant gatavo preparato kokybę, vaistinio preparato serija suprantama kaip visi farmacinės formos vienetai, kurie yra pagaminti iš to paties pradinių medžiagų kiekio ir apdoroti ta pačia gamybos ir (ar) sterilizacijos operacijų seka arba nenutrūkstamo gamybos proceso atveju – visi vienetai, pagaminti per nustatytą laiką.

33.2.5.2. Išskyrus atvejus, kai tinkamai pagrįsta kitaip, didžiausias leistinas gatavo preparato veikliosios medžiagos kiekio nuokrypis gamybos metu negali būti didesnis kaip 5 proc.

33.2.5.3. Išsami informacija apie specifikacijas (išleidimo metu ir baigiantis tinkamumo vartoti laikui), jų pasirinkimo pagrįstumą, analizės ir jų specialiojo patvirtinimo (validacijos) metodus.

33.2.6. Pamatiniai standartai ar medžiagos.

Referenciniai preparatai ir pamatiniai standartai, naudojami gatavo vaistinio preparato tyrimams, identifikuojami ir išsamiai aprašomi, jei nebuvo pateikti skirsniuose, skirtuose veikliajai medžiagai.

33.2.7. Gatavo vaistinio preparato talpyklė ir uždarymo sistema.

Aprašoma talpyklė ir jos uždarymo sistema (-os), įskaitant vidinės pakuotės visų medžiagų identiškumą ir jų specifikacijas. Specifikacijos apima aprašymą ir identifikavimą. Jei reikia,

įtraukiami nefarmakopėjos metodai (tik specialiai patvirtinti, t. y. jei atlikta validacija).

Pateikiamas trumpas nefunkcionalių išorinės pakuotės medžiagų apibūdinimas, papildoma informacija apie funkcines išorinės pakuotės medžiagas.

33.2.8. Gatavo vaistinio preparato stabilumas:

33.2.8.1. Pateikiama atliktų tyrimų, naudotų protokolų ir tyrimų rezultatų santrauka.

33.2.8.2. Tinkama forma pateikiami išsamūs stabilumo tyrimų rezultatai, įskaitant informaciją apie analizės metodikas, naudotus duomenims gauti, ir šių metodų specialusis patvirtinimas (validacija); aprašant vakcinas, jei reikia, pateikiama informacija apie kumuliacinį stabilumą.

33.2.8.3. Pateikiamas stabilumo protokolas ir įsipareigojimai dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą.

4 modulis. Ikiklinikiniai protokolai

34. 4 modulio dokumentus sudaro:

34.1. turinys;

34.2. tyrimų protokolai:

34.2.1. farmakologija:

34.2.1.1. pagrindinė farmakodinamika;

34.2.1.2. kita farmakodinamika;

34.2.1.3. saugumo farmakologija;

34.2.1.4. farmakodinaminės sąveikos;

34.2.2. farmakokinetika:

34.2.2.1. analizės metodai ir specialiojo patvirtinimo (validacijos) protokolai;

34.2.2.2. absorbcija;

34.2.2.3. pasiskirstymas;

34.2.2.4. metabolizmas;

34.2.2.5. išskyrimas;

34.2.2.6. farmakokinetinės sąveikos (ikiklinikinės);

34.2.2.7. kiti farmakokinetikos tyrimai;

34.2.3. toksikologija:

34.2.3.1. vienos dozės toksiškumas;

34.2.3.2. kartotinių dozių toksiškumas;

34.2.3.3. genotoksiškumas:

34.2.3.3.1. *in vitro*;

34.2.3.3.2. *in vivo* (įskaitant patvirtinantį toksikologinės kinetikos įvertinimą);

34.2.3.4. kancerogeniškumas:

34.2.3.4.1. ilgalaikiai tyrimai;

34.2.3.4.2. trumpalaikiai arba vidutinės trukmės tyrimai;

34.2.3.4.3. kiti tyrimai;

34.2.3.5. toksinis poveikis reprodukcinei funkcijai ir vystymuisi:

34.2.3.5.1. poveikis vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi;

34.2.3.5.2. poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi;

34.2.3.5.3. poveikis priešgimdyminiam ir pogimdyminiam vystymuisi;

34.2.3.5.4. palikuonims (jaunikliams) duodamo vaistinio preparato poveikio įvertinimo tyrimai;

34.2.3.6. vietinis toleravimas;

34.2.3.7. kiti toksiškumo tyrimai:

34.2.3.7.1. antigeniškumas;

34.2.3.7.2. imuninis toksiškumas;

34.2.3.7.3. poveikio mechanizmą aiškinantys tyrimai;

34.2.3.7.4. priklausomybė;

- 34.2.3.7.5. metabolitai;
- 34.2.3.7.6. priemaišos;
- 34.2.3.7.7. kiti;
- 34.3. bibliografinės nuorodos.

35. 4 modulio dokumentų turinys turi būti pateikiamas laikantis nustatytų principų ir reikalavimų:

35.1. Ypatingas dėmesys skiriamas:

35.1.1. Farmakologiniams ir toksikologiniams tyrimams, kurie turi parodyti:

35.1.1.1. Galimą preparato toksiškumą ir bet kokią pavojingą arba kitą nepageidaujamą toksinį poveikį, kurį gali sukelti siūlomas įprastas vartojimas žmogui; toks poveikis turi būti įvertintas atsižvelgiant į konkrečią patologinę būklę.

35.1.1.2. Farmakologinės preparato savybės tiek kokybiniu, tiek kiekybiniu aspektu jas siejant su planuojamu taikymu žmogui. Tyrimų rezultatai turi būti patikimi ir bendrai taikytini. Kai reikia, planuojant eksperimentinius metodus ir vertinant gautus rezultatus, turi būti taikomos matematinės ir statistinės procedūros. Be to, būtina, kad gydytojui praktikui būtų pateikiama informacija apie preparato gydomąsias ir toksikologines savybes.

35.1.2. Biologiniams vaistiniams preparatams, tokiems kaip imuniniai vaistiniai preparatai ir kraujo vaistiniai preparatai, 4 modulio reikalavimai toksikologiniams ir farmakologiniams tyrimams turėtų būti pritaikyti kiekvienam preparatui atskirai. Pareiškėjas turi pagrįsti tokių tyrimų programą. Parenkant tyrimų programą būtina atsižvelgti į šiuos dalykus:

35.1.2.1. Visi tyrimai, kurių metu reikia pakartotinai vartoti preparatą, turi būti planuojami atsižvelgiant į galimą antikūnų gamybos indukciją ir interferenciją.

35.1.2.2. Turi būti ištirtas poveikis reprodukcinei funkcijai, toksiškumas embrionui / vaisiui ir Perinatalinis toksiškumas, galimas mutageninis ir kancerogeninis poveikis. Jei įtariama, kad tokius poveikius sukelia ne veikliosios medžiagos, bet kitos sudedamosios medžiagos, tokį ištirimą galima pakeisti jų pašalinimo specialiuoju patvirtinimu (validacija).

35.1.3. Turi būti ištirta pagalbinių medžiagų, pirmą kartą vartojamų vaistinių preparatų gamyboje, toksikologinis poveikis ir farmakokinetika.

35.1.4. Jei yra tikimybė, kad laikomas vaistinis preparatas gali žymiai suskilti, turi būti įvertintas skilimo produktų toksiškumas.

35.2. Farmakologija. Farmakologiniai tyrimai atliekami dviem kryptimis:

35.2.1. Pirma, tinkamai turi būti ištirtas ir aprašytas poveikis, kuriuo paremtas planuojamas preparato taikymas gydymo tikslais. Jei įmanoma, taikomi pripažinti ir specialiai patvirtinti (atlikta validacija) tyrimo tiek *in vivo*, tiek *in vitro* būdai. Nauji eksperimentiniai metodai turi būti aprašyti taip išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti. Rezultatai turi būti pateikiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant poveikio priklausomybės nuo dozės, poveikio priklausomybės nuo laiko kreives ir pan. Jei įmanoma, palyginama su panašaus terapinio poveikio medžiagos arba medžiagų duomenimis.

35.2.2. Antra, pareiškėjas turi ištirti galimą medžiagos nepageidaujamą farmakodinaminį poveikį fiziologinėms funkcijoms. Šie tyrimai turi būti atliekami sudarant ekspozicijas, kurios gali būti planuojamo terapinio vartojimo metu arba jas viršijančias. Eksperimentiniai metodai, išskyrus tuos atvejus, kai taikomos standartinės procedūros, turi būti aprašyti taip išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas privalo juos specialiai patvirtinti (atlikti validaciją). Turi būti ištirti bet kokie įtariami poveikio dėl pakartotinio tos pačios medžiagos vartojimo pokyčiai.

Veikliųjų medžiagų derinių tyrimus gali paskatinti farmakologinės arba terapinio poveikio prielaidos. Pirmuoju atveju derinio terapinė vertė turi būti įrodyta farmakodinaminiu tyrimu. Antruoju atveju, kai derinio mokslinio pagrindimo ieškoma terapinio eksperimento būdu, tyrimais turi būti nustatyta, ar siekiamą šio derinio poveikį galima pademonstruoti naudojant gyvūnus, taip pat turi būti įvertinta visų papildomų poveikių svarba.

35.3. Farmakokinetika. Taikomi šie reikalavimai:

35.3.1. Farmakokinetika reiškia veikliosios medžiagos ir jos metabolitų likimo organizme tyrinėjimą, kuris apima šių medžiagų absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo (biotransformacijos) ir išskyrimo įvertinimą.

35.3.2. Šios atskiros fazės gali būti tiriamos taikant fizikinius, cheminius, galimus biologinius metodus ir betarpiškai stebint pačios medžiagos farmakodinaminį poveikį.

35.3.3. Informacija apie pasiskirstymą ir eliminaciją privaloma visais atvejais, jei tokie duomenys būtini norint nustatyti dozavimą žmogui, taip pat chemoterapinių medžiagų (antibiotikų ir pan.) ir medžiagų, kurių vartojimas priklauso ne nuo jų, farmakodinaminio poveikio (pvz., daugelio diagnostinių medžiagų ir pan.), atveju.

35.3.4. Taip pat gali būti atliekami *in vitro* tyrimai, teikiant pirmenybę žmogaus kilmės medžiagų, lyginant su gyvūninės kilmės medžiagomis, panaudojimui (pvz., susijungimo su baltymais, metabolizmo, vaistų sąveikos tyrimai).

35.3.5. Būtinai visų farmakologiškai veiklių medžiagų farmakokinetikos ištyrimas. Tais atvejais, kai tiriami nauji žinomų medžiagų, kurios buvo iširtos pagal Direktyvos 2001/83/EB reikalavimų nuostatas, deriniai, farmakokinetinių tyrimų gali būti nereikalaujama, jeigu tai pagrindžiama toksiškumo tyrimais ir terapiniu eksperimentu.

35.3.6. Parengiama tokia farmakokinetikos programa, kad būtų galima palyginti gyvūnų ir žmonių tyrimų rezultatus ir atlikti ekstrapoliaciją.

35.4. Toksikologija. Nurodoma:

35.4.1. Vienos dozės toksiškumas.

Vienos dozės toksiškumo tyrimas yra kokybinis ir kiekybinis toksinių reakcijų, kurios gali kilti dėl veikliosios medžiagos ar kitų medžiagų, esančių vaistiniame preparate, vienos dozės, kurioje šios medžiagos yra proporcingai tiek pat ir tokio pat fizikinio ir cheminio būvio, kaip konkrečiame preparate, įvertinimas.

Vienos dozės toksiškumo tyrimas turi būti atliekamas, kaip nurodyta EVA išleistose rekomendacijose.

35.4.2. Kartotinių dozių toksiškumas.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai skirti visiems fiziologiniams ir (arba) patologiniams anatominiams pokyčiams, kuriuos gali sukelti pakartotinai vartojama tiriamoji veiklioji medžiaga arba tiriamasis veikliųjų medžiagų derinys, atskleisti bei nustatyti, kaip šie pokyčiai susiję su dozavimu.

Pageidautina, kad būtų atlikti du tyrimai: vienas trumpalaikis, trunkantis nuo dviejų iki keturių savaičių, kitas – ilgalaikis. Nustatant pastarojo trukmę turi būti atsižvelgiama į klinikinio vartojimo sąlygas. Jo tikslas – apibūdinti galimą nepageidaujamą poveikį, į kurį turėtų būti atkreiptas dėmesys atliekant klinikinius tyrimus. Tyrimų trukmė apibrėžta atitinkamose EVA išleistose rekomendacijose.

35.4.3. Genotoksiškumas.

Mutageninio ir klastogeninio potencialo tyrimų tikslas – atskleisti individų arba ląstelių genetinius pakitimus, kuriuos gali sukelti medžiaga. Mutageninės medžiagos gali būti pavojingos sveikatai, kadangi ekspozicija mutagenui sukelia germinacinių mutacijų, paveldimų sutrikimų ir somatinių mutacijų, įskaitant ir tas, dėl kurių išsivysto piktybinis navikas, riziką. Šie tyrimai privalomi visoms naujoms medžiagoms.

35.4.4. Kancerogeniškumas. Paprastai reikalaujama nustatyti:

35.4.4.1. Visų vaistinių preparatų, kuriuos pacientas vartoja ilgą gyvenimo laikotarpį tiek nuolat, tiek su pertraukomis.

35.4.4.2. Kai kurių vaistinių preparatų, jei kyla abejonių dėl jų kancerogeninių savybių, pvz., atsižvelgiant į tos pačios grupės arba panašios struktūros preparato tyrimų rezultatus arba remiantis kartotinių dozių toksiškumo tyrimų rezultatais.

35.4.4.3. Genotoksiškų junginių tyrimai nėra būtini, nes daroma prielaida, kad tai yra bendri visoms rūšims kancerogenai, pavojingi žmonėms. Jei tokį vaistinį preparatą ketinama žmogui skirti nuolat, gali reikėti nuolatinių tyrimų, kurie padėtų anksti nustatyti tumorogeninį poveikį.

35.4.5. Toksiškumas reprodukcinei funkcijai ir vystymuisi:

35.4.5.1. Atliekami atitinkami tyrimai, kuriais bandoma nustatyti galimą neigiamą poveikį patinų ir patelių reprodukcinei funkcijai, kartu tiriant žalingą poveikį palikuonims.

35.4.5.2. Šie tyrimai apima poveikio suaugusių patinų ir patelių reprodukcinei funkcijai

tyrimus, toksinio ir teratogeninio poveikio tyrimus visose vystymosi stadijose nuo apvaisinimo iki lytinės brandos, be to, latentinį poveikį, kai tiriamas vaistinis preparatas buvo skiriamas vaikingai patelei.

35.4.5.3. Jei šie tyrimai neatlikti, turi būti reikiamai pagrįsta.

35.4.5.4. Atsižvelgiant į nurodomą vaistinio preparato vartojimą, gali prireikti atitinkamų papildomų skiriamo vaistinio preparato įtakos jauniklių vystymuisi tyrimų.

35.4.5.5. Toksiškumo embrionui / vaisiui tyrimai paprastai turi būti atliekami su dviejų rūšių žinduoliais, viena iš jų turi būti negrauzikai. Perinataliniai ir pogimdyminiai tyrimai turi būti atliekami bent su vienos rūšies gyvūnais. Jei žinoma, kad vaistinio preparato metabolizmas tam tikros rūšies gyvūnų organizme yra panašus į metabolizmą žmogaus organizme, pageidautina į tyrimą įtraukti tą rūšį. Taip pat pageidautina, kad viena rūšis būtų ta pati, kuri naudota atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus.

35.4.5.6. Rengiant tyrimų metmenis atsižvelgiama į mokslo pasiekimus paraiškos pateikimo metu.

35.4.6. Vietinis toleravimas.

35.4.6.1. Vietinio toleravimo tyrimų tikslas – nustatyti, ar vaistiniai preparatai (veikliosios ir pagalbinės medžiagos) toleruojami tų kūno vietų, kurios gali liestis su vaistiniu preparatu, kai jis bus vartojamas klinikinėje praktikoje. Tyrimų strategija turi būti tokia, kad visas mechaninis arba fizinis ir cheminis vartojamo preparato poveikis galėtų būti atskiriami nuo toksikologinio arba farmakodinaminio.

35.4.6.2. Vietinio toleravimo tyrimai atliekami su žmonėmis sukurtais preparatais, kontrolinėje (-ėse) grupėje (-ėse) naudojant pagalbines medžiagas. Jei reikia, įtraukiamos teigiamo poveikio kontrolinės (referencinės) medžiagos.

35.4.6.3. Vietinio toleravimo tyrimų planavimas (pasirinktos rūšys, trukmė, dažnumas ir vartojimo būdas, dozės) priklauso nuo norimų tirti savybių ir planuojamų klinikinio vartojimo sąlygų. Jei reikia, atliekami vietinių pažeidimų išnykimo tyrimai.

35.4.6.4. Gyvūnų tyrimai gali būti pakeisti specialiai patvirtintais (atlikta validacija) *in vitro* tyrimais su sąlyga, kad tyrimų rezultatai, atsižvelgiant į saugumo įvertinimo reikalavimus, yra tokie pat kokybiški ir vertingi.

35.4.6.5. Odą įjautrinantis cheminių preparatų (pvz., vartojamų išoriškai, į tiesiąją žarną, į makštį) poveikis vertinamas laikantis bent vienos tyrimų sistemos (jūrų kiaulytės tyrimų rezultatai arba vietos limfmazgio tyrimų rezultatai).

5 modulis. Klinikinių tyrimų protokolai

36. 5 modulio dokumentai pateikiami nustatytos formos ir struktūros:

36.1. klinikinių tyrimų protokolų turinio lentelė;

36.2. visų klinikinių tyrimų sąrašo lentelė;

36.3. klinikinių tyrimų protokolai;

36.3.1. biofarmacinių tyrimų protokolai;

36.3.1.1. biologinio įsisavinamumo tyrimų protokolai;

36.3.1.2. lyginamųjų biologinio įsisavinamumo ir biologinio ekvivalentiškumo tyrimų protokolai;

36.3.1.3. *in vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimo protokolai;

36.3.1.4. biologinės analizės ir analizės metodų protokolai;

36.3.2. tyrimų, susijusių su farmakokinetika naudojant žmogaus kilmės biologines medžiagas, protokolai;

36.3.2.1. jungimosi su plazmos baltymais tyrimų protokolai;

36.3.2.2. metabolizmo kepenyse ir sąveikos tyrimų protokolai;

36.3.2.3. tyrimų, kuriems naudojamos kitos žmogaus kilmės biologinės medžiagos, protokolai;

36.3.3. žmogaus farmakokinetikos tyrimų protokolai;

- 36.3.3.1. sveiko žmogaus farmakokinetikos ir pradinio toleravimo tyrimų protokolai;
- 36.3.3.2. paciento farmakokinetikos ir pradinio toleravimo tyrimų protokolai;
- 36.3.3.3. vidinių farmakokinetikos veiksnių tyrimų protokolai;
- 36.3.3.4. išorinių farmakokinetikos veiksnių tyrimų protokolai;
- 36.3.3.5. populiacinių farmakokinetikos tyrimų protokolai;
- 36.3.4. žmonių farmakodinamikos tyrimų protokolai:
- 36.3.4.1. sveiko žmogaus farmakodinamikos ir farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšio tyrimų protokolai;
- 36.3.4.2. paciento farmakodinamikos ir farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšio tyrimų protokolai;
- 36.3.5. veiksmingumo ir saugumo tyrimų protokolai:
- 36.3.5.1. įteisinti pateiktos indikacijos, kontroliuojamų klinikinių tyrimų protokolai;
- 36.3.5.2. nekontroliuojamų klinikinių tyrimų protokolai;
- 36.3.5.3. daugiau nei vieno tyrimo duomenų analizės protokolai, įskaitant bet kokią formaliai integruotą analizę, meta- analizę ir jungiamąją analizę;
- 36.3.5.4. kitų tyrimų protokolai;
- 36.3.6. patirties patiekus vaistinių preparatą rinkai protokolai;
- 36.3.7. atskirų klinikinių atvejų pranešimų formos ir individualių pacientų atvejų sąrašas;
- 36.4. bibliografinės nuorodos.

37. 5 modulio dokumentai turi būti pateikiami laikantis šių principų ir reikalavimų: 37.1. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas:

37.1.1. Pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 6.9 punktą pateikiama klinikinė informacija turi būti tokia išsami, kad nekiltų abejonių pagrįstam ir moksliškai pripažintam sprendimui, kad vaistinis preparatas atitinka kriterijus, kuriais vadovaujantis suteikiama rinkodaros teisė, priimti. Svarbiausia, kad būtų pateikti visi: tiek palankūs, tiek ir nepalankūs klinikinių tyrimų rezultatai.

37.1.2. Prieš klinikinius tyrimus visuomet turi būti atlikti atitinkami farmakologiniai ir toksikologiniai tyrimai su gyvūnais pagal Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 4 modulio dokumentų reikalavimus. Tyrėjas privalo susipažinti su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų išvadomis, o tam pareiškėjas klinikiniam tyrimui turi pateikti bent tyrėjo brošiūrą, kurioje būtų visa svarbi iki klinikinio tyrimo sukaupta informacija, apimanti cheminius, farmacinius ir biologinius duomenis, toksikologinius, farmakokinetinius ir farmakodinaminčius gyvūnų tyrimų duomenis, taip pat ankstesnių klinikinių tyrimų rezultatus ir atitinkamus duomenis, pagrindžiančius pasiūlyto tyrimo pobūdį, mastą ir trukmę. Pareikalavus, turi būti pateikiami išsamūs farmakologiniai ir toksikologiniai protokolai. Prieš pradedant žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagų klinikinį tyrimą, turi būti panaudotos visos priemonės išvengti užkratų.

37.1.3. Rinkodaros teisės turėtojai turi parengti svarbiausius klinikinių tyrimų dokumentus (įskaitant duomenų anketos formas). Į šiuos dokumentus neįtraukiami įprasti paciento medicinos dokumentai. Šiuos duomenis savininkai turi saugoti:

- 37.1.3.1. ne trumpiau kaip 15 metų po to, kai tyrimas baigtas arba nutrauktas;
- 37.1.3.2. arba ne trumpiau kaip dvejus metus po to, kai Europos Bendrijoje paskutinį kartą suteikta vaistinio preparato rinkodaros teisė ir nėra laukiančių sprendimo arba svarstomų paraiškų gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę;
- 37.1.3.3. arba ne trumpiau kaip dvejus metus formaliai nutraukus klinikinį tiriamojo preparato ištyrimą;
- 37.1.3.4. įprasti paciento medicinos dokumentai turi būti saugomi kiek nustatyta teisės aktais ir ilgiausią sveikatos priežiūros įstaigos ar kitos institucijos leistą laikotarpį;
- 37.1.3.5. dokumentai gali būti saugomi ir ilgesnį laiką, jei tai nustatyta atitinkamais teisės aktais arba sutartimi su užsakovu. Užsakovas privalo pranešti sveikatos priežiūros įstaigoms ar kitoms institucijoms, nuo kada šių dokumentų saugoti nebereikia;
- 37.1.3.6. tyrimo užsakovas arba kitas duomenų savininkas turi saugoti visus kitus dokumentus, susijusius su tyrimu tol, kol galioja preparato registracija. Saugomiems dokumentams

priskiriami: protokolai, taip pat ir tyrimo pagrindimas, tikslai ir statistinis planas bei metodai, kartu su tyrimo vykdymo ir vadovavimo jam sąlygomis, išsami informacija apie tiriamąjį preparatą, vartotą palyginamąjį vaistinį preparatą ir (arba) placebą, standartinės veiklos procedūros; visos raštu pareikštos nuomonės apie protokolą ir procedūras; tyrėjo brošiūra; kiekvieno tiriamojo duomenų anketos formos; galutinis protokolai; audito pažymėjimas (-ai), jei yra. Galutinį protokolą tyrimo užsakovas arba vėlesnis savininkas turi saugoti penkerius metus po to, kai pasibaigia vaistinio preparato registracija;

37.1.3.7. jei tyrimai atlikti Europos Bendrijoje, rinkodaros teisės turėtojas, laikydamasis Direktyvos 2001/20/EB nuostatų ir rekomendacijų, turi pasirūpinti visomis papildomomis, su dokumentų kaupimu archyve susijusiomis, priemonėmis;

37.1.3.8. bet koks duomenų nuosavybės pasikeitimas turi būti dokumentuojamas;

37.1.3.9. visi duomenys ir dokumentai turi būti pateikiami, kai jų paprašo tokia teisė turinti institucija.

37.1.4. Išsami informacija apie kiekvieną klinikinį tyrimą turi būti pakankamai išsami, kad būtų galima priimti objektyvų sprendimą:

37.1.4.1. tyrimo protokolai, kuriame turi būti ir tyrimo pagrindimas, tikslai ir statistinis planas bei metodai, taip pat tyrimo vykdymo ir vadovavimo jam sąlygos bei išsami informacija apie tiriamąjį vaistinį preparatą;

37.1.4.2. audito pažymėjimas (-ai), jei yra;

37.1.4.3. tyrėjų sąrašas, kiekvieno tyrėjo vardas, pavardė, adresas, pareigos, kvalifikacija, pareigos atliekant klinikinį tyrimą ir valstybė, kurioje buvo atliktas tyrimas bei surinkta informacija apie kiekvieną pacientą individualiai, taip pat užpildytos kiekvieno tiriamojo duomenų anketos formos;

37.1.4.4. galutinė ataskaita, kurią pasirašo tyrėjas, o jeigu tyrimas daugiacentris – visi tyrėjai arba tyrėjas koordinatorius (pagrindinis tyrėjas).

37.1.5. Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 37.1.1–37.1.4 punktuose išvardyti klinikinių tyrimų duomenys turi būti perduoti Tarnybai. Tarnybai sutikus, pareiškėjas gali dalies nurodytos informacijos neįtraukti. Tačiau ši informacija turi būti nedelsiant pateikiama, jos paprašius.

Tyrimo išvadose tyrėjas turi pateikti savo nuomonę apie preparato saugumą jį vartojant įprastai, jo toleravimą, veiksmingumą bei visą naudingą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, taip pat ir visas specialiąsias atsargumo priemones, kurių turi būti imamasi gydymo metu bei klinikinius perdozavimo simptomus. Pateikdamas daugiacentrio tyrimo rezultatus, pagrindinis tyrėjas savo išvadose turi pareikšti nuomonę apie tiriamojo vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą visų centrų vardu.

37.1.6. Kiekvieno tyrimo klinikiniai stebėjimai turi būti apibendrinami, nurodant:

37.1.6.1. tirtų pacientų skaičių ir lytį;

37.1.6.2. pacientų parinkimą, jų pasiskirstymą pagal amžių tiriamosiose ir lyginamosiose grupėse ir palyginamuosius testus;

37.1.6.3. pacientų, anksčiau laiko atšauktų iš tyrimų, skaičių ir šio atšaukimo priežastis;

37.1.6.4. jei kontroliniai tyrimai buvo atlikti laikantis anksčiau nurodytų sąlygų, ar kontrolinė grupė:

37.1.6.4.1. nebuvo gydoma,

37.1.6.4.2. vartojo placebą,

37.1.6.4.3. vartojo kitus vaistinius preparatus, kurių poveikis žinomas,

37.1.6.4.4. buvo gydoma kitaip nei vartojant vaistinius preparatus;

37.1.6.5. pastebėtų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnumą;

37.1.6.6. išsamią informaciją apie pacientus, kurie galėjo priklausyti didesnės rizikos grupei, pvz., senyvo amžiaus žmonės, vaikai, nėščios moterys arba moterys menstruacijų metu arba kurių fiziologinei arba patologinei būklei įvertinti reikia specialaus tyrimo;

37.1.6.7. veiksmingumo parametrus arba įvertinimo kriterijus bei pagal šiuos parametrus gautus rezultatus;

37.1.6.8. statistinį duomenų įvertinimą, kai tai numatyta tyrimų plane, ir su vertinimu susijusius kintamuosius veiksniai;

37.1.7. be to, tyrėjas visuomet turi pateikti savo pastabas apie:

37.1.7.1. bet kokius pripratimo ir polinkio vartoti preparatą požymius arba sunkumus siekiant atpratinti pacientus nuo vaistinio preparato;

37.1.7.2. bet kokias tuo pat metu vartotų vaistinių preparatų sąveikas;

37.1.7.3. kriterijus, pagal kuriuos buvo nuspręsta pašalinti konkrečius pacientus iš tyrimų;

37.1.7.4. visus mirties atvejus tyrimo metu arba vėlesniu laikotarpiu.

37.1.8. Išsami informacija apie naują vaistinių medžiagų derinį turi atitikti informaciją, reikalaujamą apibūdinant naujus vaistinius preparatus. Privalu įrodyti, kad derinys saugus ir veiksmingas.

37.1.9. Neįtraukus visų duomenų arba jų dalies, privalu paaiškinti, kodėl. Tyrimų metu nustatytus netikėtų rezultatų, turi būti atliekami papildomi ir peržiūrimi atlikti ikiklinikiniai toksikologiniai ir farmakologiniai tyrimai.

37.1.10. Jei vaistinis preparatas yra skirtas vartoti ilgą laiką, turi būti pateikiama išsami informacija apie bet kokius farmakologinio poveikio pakitimus po pakartotino vartojimo, taip pat ir nustatytą ilgalaikį dozavimą.

37.2. Turi būti pateikiami biofarmacinių tyrimų protokolai: biologinio įsisavinamumo tyrimų protokolai, lyginamasis biologinio įsisavinamumo, biologinio ekvivalentiškumo tyrimų protokolai, *in vitro* ir *in vivo* koreliacijos tyrimų protokolai bei biologinės analizės ir analizės metodai.

Be to, kai reikia įrodyti biologinį ekvivalentiškumą vaistiniams preparatams, nurodytiems Farmacijos įstatymo 11 straipsnyje, turi būti įvertintas biologinis įsisavinamumas.

37.3. Pateikiami tyrimų, susijusių su farmakokinetika, naudojant žmogaus kilmės biologines medžiagas, protokolai. Šiame priede žmogaus kilmės biologinėmis medžiagomis laikomi bet kokie baltymai, ląstelės, audiniai ir kitos panašios

žmogaus kilmės medžiagos, kurios naudojamos *in vitro* arba *ex vivo* vaistinės medžiagos farmakokinetinėms savybėms įvertinti. Tam turi būti pateikiami plazmos baltymo surišimo tyrimų protokolai, kepenų metabolizmo ir veikliosios medžiagos sąveikos tyrimų protokolai, be to, kitų tyrimų, panaudojant žmogaus kilmės biologines medžiagas, protokolai.

37.4. Aprašomi žmogaus farmakokinetikos tyrimai:

37.4.1. aprašant farmakokinetiką, nurodoma:

37.4.1.1. rezorbcija (greitis ir dydis);

37.4.1.2. pasiskirstymas;

37.4.1.3. metabolizmas;

37.4.1.4. išskyrimas.

Turi būti apibūdintos kliniškai svarbios savybės, įtraukiant kinetinius duomenis dozavimo režimui nustatyti, ypač pacientams, priskiriamiems rizikos grupei, ir žmonių bei įvairių gyvūnų rūšių, naudotų ikiklinikiniuose tyrimuose, duomenų skirtumai.

Be standartinių daugelio mėginių farmakokinetikos tyrimų, klausimai dėl vidinių ir išorinių veiksnių įtakos dozės ir farmakokinetikos ryšių gali būti nagrinėjami ir populiacinės farmakokinetikos analizės būdu, paremtu išsklaidytu mėginių rinkimu klinikinių tyrimų metu. Turi būti pateikiami sveiko žmogaus ir ligonio farmakokinetikos ir pradinių tolerancijos tyrimų, farmakokinetikos tyrimų, įvertinančių vidinių ir išorinių veiksnių įtaką, ir populiacinės farmakokinetikos tyrimų protokolai.

37.4.2. Jei vaistinis preparatas paprastai vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, turi būti pateikiama išsami informacija apie bendro vartojimo tyrimus, atliktus siekiant nustatyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Turi būti ištirtos farmakokinetinės veikliosios medžiagos ir kitų vaistinių preparatų arba medžiagų sąveikos.

37.5. Aprašomi farmakodinamikos žmogaus organizme tyrimai:

37.5.1. farmakodinaminis poveikis ir jo koreliacija su veiksmingumu:

37.5.1.1. reakcijos priklausomybė nuo dozės bei jos kitimas laike;

37.5.1.2. dozavimo ir vartojimo pagrindimas;

37.5.1.3. veikimo būdas (jei įmanoma).

Turi būti aprašomas farmakodinaminis poveikis, nesusijęs su veiksmingumu.

Vien farmakodinaminio poveikio žmogaus organizmui atskleidimo nepakanka, kad būtų pagrįstas bet koks konkretus galimas terapinis poveikis.

37.5.2. Jei vaistinis preparatas paprastai vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, turi būti pateikiama išsami informacija apie bendro vartojimo tyrimus, atliktus siekiant nustatyti galimus farmakologinio poveikio pokyčius.

Turi būti ištirtos farmakodinaminės veikliosios medžiagos ir kitų vaistinių preparatų arba medžiagų sąveikos.

37.6. Veiksmingumo ir saugumo tyrimų protokolai:

37.6.1. Įteisinti pateiktos indikacijos kontroliuojamų klinikinių tyrimų protokolai pagal šiuos reikalavimus:

37.6.1.1. Jei įmanoma, klinikiniai tyrimai turi būti atliekami kaip kontroliuojami atsitiktinės atrankos būdu, ir pagal tai, jei reikia, lyginami su placebo ir su pripažintu įrodytos terapinės vertės vaistiniu preparatu; bet koks kitas būdas turi būti pagrįstas. Kontrolinių grupių gydymas atskirais atvejais gali skirtis, be to, jis priklauso ir nuo etinių nuostatų bei nuo terapinės srities. Todėl kai kuriais atvejais labiau tiktų palyginti naujo vaistinio preparato veiksmingumą su pripažinto, įrodytos terapinės vertės vaistinio preparato veiksmingumu, o ne tiriamąjį preparatą lyginti su placebo.

37.6.1.2. Kiek įmanoma, ypač atliekant tyrimus, kai preparato poveikio neįmanoma objektyviai nustatyti, turi būti imamasi priemonių, įskaitant atsitiktinės atrankos ir akluosius metodus, kad būtų išvengta subjektyvumo.

37.6.1.3. Tyrimų protokole turi būti išsamus taikytų statistinių metodų aprašas, nurodytas pacientų skaičius ir jų įtraukimo į tyrimą pagrindimas (taip pat ir tyrimo galios apskaičiavimas), statistinės svarbos laipsnio ir statistinio matavimo vienetų aprašai. Aprašomos priemonės, kurių imtasi siekiant išvengti subjektyvumo, ypač atsitiktinės atrankos metodai. Vien to, kad į tyrimą įtraukta daug asmenų, nepakanka, kad tyrimas būtų laikomas tinkamai kontroliuojamu.

37.6.1.4. Duomenys apie saugumą turi būti įvertinami atsižvelgiant į Komisijos išleistas rekomendacijas, ypatingai atkreipiant dėmesį į reiškinius, dėl kurių buvo keičiama dozė arba reikėjo skirti kitus vaistinius preparatus, galimus sunkius nepageidaujamus reiškinius ar reiškinius, dėl kurių pacientai buvo pašalinti iš tyrimo arba mirė. Turi būti nustatyti visi didesnės rizikos grupei priskiriami pacientai ar pacientų grupės, o ypatingas dėmesys skiriamas pažeidžiamiems pacientams, kurių gali dalyvauti nedaug, pvz., vaikams, nėščioms moterims, silpniems senyvo amžiaus asmenims, žymių metabolizmo arba išskyrimo sutrikimų turintiems žmonėms ir t. t. Aprašytas vaistinio preparato saugumas visais jo vartojimo atvejais.

37.6.2. Nekontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenų, gautų iš daugiau nei vieno tyrimo, analizės protokolai ir kitų klinikinių tyrimų protokolai.

37.7. Patirties išleidus vaistinį preparatą į rinką protokolas.

Jei vaistinis preparatas jau įteisintas trečiosiose šalyse, turi būti pateikiama informacija apie šio vaistinio preparato ir vaistinių preparatų, turinčių tos pačios veikliosios medžiagos ar medžiagų, sukeltą nepageidaujamą poveikį, jei įmanoma, susiejant ją su vaistinių preparatų suvartojimo apimtimis.

37.8. Tiriamųjų duomenų anketų formos ir pacientų sąrašai.

Laikantis EVA išleistose atitinkamose rekomendacijose nustatytos tvarkos, tiriamųjų duomenų anketų formos ir pacientų sąrašai turi būti pateikiami tokia pačia seka kaip ir klinikinių tyrimų protokolai ir žymimi atitinkamai pagal tyrimus.

III. SPECIFINĖS VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO BYLOS IR REIKALAVIMAI

38. Dėl ypatingų kai kurių vaistinių preparatų savybių visi šių Vaistinių preparatų tyrimų

standartų ir protokolų II skyriuje nurodyti reikalavimai turi būti atitinkamai pritaikyti vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo bylai. Atsižvelgdamas į konkrečias sąlygas, pareiškėjas turi pateikti tinkamai joms pritaikytą bylos turinį.

Pripažintas medicininis vartojimas

39. Veikliajai (-iosioms) vaistinių preparatų medžiagai (-oms), kurios (-ių) medicininis vartojimas pripažintas (pripažįstant jos (jų) veiksmingumą ir pakankamą saugumą), vadovaujantis Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 14 dalimi, turi būti taikomi specialūs reikalavimai.

40. Pareiškėjas turi pateikti 1, 2 ir 3 modulio dokumentus, kaip nurodyta Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų II skyriuje. 4 ir 5 modulio dokumentuose turi būti pateikta išsami mokslinė bibliografija, ikiklinikinės ir klinikinės charakteristikos.

41. Turi būti taikomi specialūs reikalavimai, leidžiantys įrodyti pripažintą medicininį vartojimą:

41.1. Kriterijai, į kuriuos reikia atsižvelgti nustatant, ar vaistinio preparato sudedamosioms dalims priskirtinas pripažintas medicininis vartojimas:

41.1.1. medžiagos vartojimo laikotarpis;

41.1.2. kiekybiniai medžiagos vartojimo aspektai;

41.1.3. medžiagos vartojimo mokslinė svarba, aprašyta mokslinėje literatūroje;

41.1.4. mokslinių įvertinimų darba.

Nors šiai kategorijai priskiriant atskiras medžiagas jų vartojimo laikotarpis gali skirtis, bet kuriuo atveju šis laikotarpis neturi būti trumpesnis kaip dešimt metų nuo pirmo sisteminio ir dokumentuoto tos medžiagos, kaip vaistinio preparato, vartojimo pradžios.

41.2. Pareiškėjo pateikti dokumentai turi apimti visus saugumo ir (arba) veiksmingumo vertinimo aspektus, atitinkamos literatūros apžvalgą arba nuorodas į ją, atsižvelgiant į prieš patiekiant vaistinį preparatą rinkai atliktus tyrimus, ir į mokslinę literatūrą apie vartojimą, remiantis atliktais epidemiologiniais ir ypač palyginamaisiais epidemiologiniais tyrimais. Turi būti pateikta visa – palanki ir nepalanki – informacija. Atsižvelgiant į nuostatas, taikomas pripažinto medicininio vartojimo kategorijai, ypač svarbu paaiškinti, kad ir bibliografinės nuorodos į kitus šaltinius (tyrimus, atliktus patiekus vaistinį preparatą rinkai, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), ne tik duomenys, susiję su testais ir tyrimais, gali būti laikomos svarių preparato saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei paraiškoje pakankamai išsamiai paaiškinami ir pagrįdžiami naudotos informacijos šaltiniai.

41.3. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas bet kokios informacijos trūkumui ir būtina pagrįsti, kodėl neatlikus kai kurių tyrimų galima pripažinti saugumą ir (arba) veiksmingumą.

41.4. Ikiklinikinėse ir (arba) klinikinėse apžvalgose turi būti paaiškinta, kuo svarbūs duomenys apie preparatą, kuris skiriasi nuo ketinamo pateikti rinkai. Turi būti nuspręsta, ar ištirtąjį preparatą, nepaisant skirtumų, galima laikyti panašiu į tą, dėl kurio rinkodaros teisės pateikta paraiška.

41.5. Ypač svarbi patirtis, susijusi su kitais į rinką jau pateiktais preparatais, turinčiais tokių pačių sudedamųjų medžiagų, ir pareiškėjas turėtų tai ypatingai pabrėžti.

Iš esmės panašūs vaistiniai preparatai

42. Paraiškose, pateiktose gauti vaistinio preparato, atitinkančio Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 16 dalies nuostatas, rinkodaros teisę, turi būti pateikti duomenys, nurodyti 1, 2 ir 3 moduliuose, o kai pareiškėjas yra gavęs originalaus vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojo sutikimą, gali būti pateikiamos nuorodos į 4 ir 5 modulius.

43. Paraiškose, pateiktose gauti vaistinio preparato, atitinkančio Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 5 dalies nuostatas, rinkodaros teisę, turi būti pateikti 1, 2 ir 3 moduliuose nurodyti duomenys kartu su duomenimis, įrodančiais biologinį prieinamumą ir biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistiniam preparatui tuo atveju, kai pastarasis nėra biologinis vaistinis preparatas.

44. Ikiklinikinėse ir klinikinėse šių preparatų apžvalgose bei santraukose ypatingas dėmesys turi būti skiriamas šiems dalykams:

44.1. tvirtinimo apie esminį panašumą pagrindams;

44.2. veikliosios medžiagos gamybos serijose ir gatavame vaistiniame preparate esančių priemonių (ir, kai reikia, skaidymosi produktų, susidarančių saugojimo metu), kurių buvimas numatytas registruoti pateikiamame preparate, santraukoms, bei šių priemonių įvertinimui;

44.3. biologinio ekvivalentiškumo tyrimų įvertinimui arba pagrindimui, kodėl tyrimai nebuvo atlikti, atsižvelgiant į Biologinio prieinamumo ir biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rekomendacijas;

44.4. paskelbtos literatūros, susijusios su medžiaga ir pateikta paraiška, atnaujinimui. Tai gali būti taikoma šiuo tikslu cituojamiems straipsniams iš kompetentingos redakcinės kolegijos redaguojamų žurnalų;

44.5. bet kokiam preparato charakteristikų santraukoje pateiktam nežinomam arba iš vaistinio preparato ir (arba) jo terapinės grupės savybių numanomam tvirtinimui, kuris turi būti aptartas ikiklinikinėse ir klinikinėse apžvalgose ir santraukose ir pagrįstas informacija iš paskelbtos literatūros ir (arba) papildomų tyrimų;

44.6. jei reikia, tvirtinant skirtingų nei įteisintos veikliosios medžiagos druskų, esterių arba darinių esminį panašumą, papildomiems duomenims, įrodantiems saugumo ir veiksmingumo savybių ekvivalentiškumą.

Papildomi duomenys, būtini specifinėmis sąlygomis

45. Kai iš esmės panašaus vaistinio preparato veiklioji medžiaga turi tokį patį gydomąjį elementą kaip ir atitinkamas originalus registruotas preparatas, bet susietą su kitokia druska, esterio kompleksu, dariniu, turi būti įrodyta, kad nėra jokių šios dalies farmakokinetinių, farmakodinaminių ir (arba) toksiškumo pakitimų, kurie turėtų įtakos saugumui ir veiksmingumui. Jei tokių įrodymų nėra, šis susiejimas turi būti vertinamas kaip nauja veiklioji medžiaga.

46. Kai vaistinį preparatą planuojama vartoti kitoms terapinėms indikacijoms arba pateikti kitokia farmacinė forma, arba skirti kitais būdais, skirtingomis dozėmis ar skirtingu dozavimo režimu, turi būti pateikiami atitinkamų toksikologinių ir farmakologinių tyrimų ir (arba) klinikinių tyrimų rezultatai.

Panašūs biologiniai vaistiniai preparatai

47. Biologiniams vaistiniams preparatams, atitinkantiems Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 11 dalies nuostatas, reikalavimai gali būti nepakankami. Jei informacija apie iš esmės panašius (generinius) preparatus neįrodo dviejų biologinių vaistinių preparatų panašumo, turi būti pateikiami papildomi duomenys, visų pirma, apibūdinantys juos toksikologiniu ir klinikiniu požiūriu.

48. Kai nepriklausomas pareiškėjas, pasibaigus duomenų išimtinumo laikui, pateikia paraišką gauti biologinio vaistinio preparato, apibrėžto Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 32 punkte, ir kuris susijęs su Bendrijoje registruotu referenciniu vaistiniu preparatu, turi būti taikomi šie reikalavimai:

48.1. Pateikiama informacija neturi apsiriboti 1, 2 ir 3 dokumentų moduliais (farmaciniais, cheminiais ir biologiniais duomenimis); ji papildoma duomenimis apie biologinį įsisavinamumą ir biologinį ekvivalentiškumą. Atsižvelgiant į atitinkamas mokslines rekomendacijas, kiekvienu atveju atskirai nustatomas papildomų duomenų (t. y. toksikologinių ir kitų ikiklinikinių ir atitinkamų klinikinių duomenų) pobūdis ir kiekis.

48.2. Dėl biologinių vaistinių preparatų įvairovės 4 ir 5 moduliuose numatytų tyrimų poreikį pateikia Tarnyba, atsižvelgusi į ypatingas kiekvieno konkretaus vaistinio preparato charakteristikas.

49. Bendrieji taikytini principai išdėstyti EVA paskelbtose rekomendacijose ir taikomi atsižvelgiant į kiekvieno konkretaus vaistinio preparato charakteristikas. Jei originalus įteisintas vaistinis preparatas turi daugiau nei vieną indikaciją, tvirtinimas, kad vaistinio preparato

veiksmingumas ir saugumas yra panašus, turi būti pagrįstas arba, jei reikia, įrodytas pagal kiekvieną įteisinti pateiktą indikaciją.

Sudėtiniai vaistiniai preparatai

50. Paraiškos gauti vaistinio preparato, kuris atitinka Farmacijos įstatymo 11 straipsnio 15 dalies nuostatas, turi būti skirtos naujiems vaistiniams preparatams, pagamintiems bent jau iš dviejų veikliųjų medžiagų, kurios anksčiau nebuvo registruotos kaip sudėtinis vaistinis preparatas.

51. Su šiomis sudėtiniam vaistiniam preparatui skirtomis paraiškomis turi būti pateikiama visa byla (1–5 moduliai). Jei reikia – informacija apie gamybos vietas ir papildomus veiksnius, saugumą.

Paraiškų išimtinėmis aplinkybėmis dokumentai

52. Vaistinis preparatas gali būti įregistruotas suteikus specialius įpareigojimus, jei, kaip apibrėžta Direktyvos 2001/83/EB 22 straipsnyje, pareiškėjas gali įrodyti, kad jis nepajėgus pateikti išsamių duomenų apie veiksmingumą ir saugumą įprastomis vartojimo sąlygomis, nes:

52.1. svarstomų vaistinio preparato indikacijų pasitaiko taip retai, kad iš pareiškėjo pagrįstai negalima tikėtis, jog bus pateikta išsamių įrodymų, arba

52.2. išsamių įrodymų negalima pateikti dėl mokslo pasiekimų, arba

52.3. tokios informacijos rinkimas prieštarautų pripažintiems medicinos etikos principams.

53. Tokie įpareigojimai gali būti:

53.1. Per Tarnybos nustatytą laikotarpį pareiškėjas turi baigti nustatytą tyrimų programą, kurios rezultatai turi sudaryti pakartotinio naudos ir rizikos savybių įvertinimo pagrindą.

53.2. Svarstomas vaistinis preparatas gali būti išduodamas (parduodamas) tik pateikus receptą ir tam tikrais atvejais gali būti skiriamas tik griežtos medicininės priežiūros sąlygomis, geriausia stacionarinėje sveikatos priežiūros įstaigoje, o radiofarmacinių preparatų atveju – sveikatos priežiūros įstaigoje, turinčioje veiklos su jonizuojančiosios Spinduliuotės šaltiniais licenciją.

53.3. Pakuotės lapelis ir bet kokia kita farmacinė informacija turi atkreipti gydytojo dėmesį į aplinkybę, kad turima informacija apie šį vaistinį preparatą kol kas, tam tikrais konkrečiais atvejais, gali būti netiksli.

Mišrios paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę

54. Mišrios paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę – tai paraiškų bylos, kurių 4 ir (arba) 5 moduliai sudaro pareiškėjo atliktų ribotų ikiklinikinių ir (arba) klinikinių tyrimų protokolai ir bibliografinės nuorodos. Visi kiti moduliai pateikiami šių Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų II skyriuje nustatyta tvarka. Tarnyba turi pripažinti kiekvienu atveju atskirai pareiškėjo pateiktą konkrečiam atvejui pasiūlytą formą.

IV. VAISTINIŲ PREPARATŲ GRUPĖS

55. Ši dalis nustato specifinius reikalavimus šiame skyriuje nurodytoms vaistinių preparatų grupėms.

Biologiniai vaistiniai preparatai

Vaistiniai preparatai iš plazmos

56. Vaistinių preparatų, gautų iš žmogaus kraujo arba plazmos, nukrypstant nuo 3 modulio, rinkodaros teisės suteikimo bylos reikalavimai pateikti informaciją apie pradines medžiagas ir

žaliavas pagal Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 32 punktą, pradinėms medžiagoms, pagamintoms iš žmogaus kraujo arba plazmos, gali būti pakeisti Pagrindine plazmos byla, pripažinta tinkama laikantis Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 57–59 punktų reikalavimų.

57. Svarbiausi Pagrindinės plazmos bylos principai:

57.1. Pagrindinė plazmos byla – tai atskiras dokumentas, neįtraukiamas į paraiškos gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę bylą ir pateikiantis išsamią informaciją apie visą žmogaus plazmą, naudojamą kaip pradinę medžiagą ir (arba) žaliava dalinėms ar tarpinėms frakcijoms pagaminti, taip pat apie pagalbinių ir veikliųjų medžiagų sudedamąsias dalis, kurios yra vaistinio preparato arba medicinos prietaiso dalys pagal 2000 m. lapkričio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2000/70/EB (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 26 tomas, p. 72), iš dalies keičiančią Tarybos direktyvą 93/42/EB dėl medicinos prietaisų, kuriuose yra stabilų žmogaus kraujo arba žmogaus plazmos darinių (OL 2004 m. specialusis leidimas, 13 skyrius, 12 tomas, p. 82).

57.2. Kiekvienas centras arba įstaiga, kurioje frakcionuojama ar perdirbama žmogaus plazma, turi parengti ir saugoti atnaujintos išsamios informacijos, susijusios su Pagrindine plazmos byla, rinkinį.

57.3. Asmuo, teikiantis paraišką gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę (toliau – pareiškėjas), arba rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti EVA arba Tarnybai Pagrindinę plazmos bylą. Jei pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas nėra Pagrindinės plazmos bylos turėtojas, jie turi turėti Pagrindinę plazmos bylą savo žinioje ir pateikti ją Tarnybai. Bet kokių atveju pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas turi priimti atsakomybę už vaistinį preparatą.

57.4. Tarnyba, svarstydamą paraišką gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę, prieš priimdama sprendimą dėl rinkodaros teisės suteikimo, turi sulaukti EVA pažymėjimo.

57.5. Bet kokioje rinkodaros teisės suteikimo byloje, kurioje yra duomenų apie sudedamąsias dalis iš žmogaus plazmos gautų darinių, duomenys apie plazmą, naudojamą kaip pradinę medžiagą ar žaliavą, turi būti paremti atitinkama Pagrindine plazmos byla.

58. Pagrindinės plazmos bylos turiniui taikomi šie reikalavimai:

58.1. laikantis Direktyvos 2001/83/EB109 straipsnio nuostatų, kurioje pateikti reikalavimai dėl donorų tinkamumo ir medžiagos, gautos iš donorų, tikrinimo, į Pagrindinę plazmos bylą turi būti įtraukiama informacija apie plazmą, naudojamą kaip pradinę medžiagą arba žaliavą, ypač:

58.1.1. plazmos kilmė:

58.1.1.1. informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose renkamas kraujas ar plazma, įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis, taip pat epidemiologinius duomenis apie infekcines ligas, perduodamas per kraują;

58.1.1.2. informacija apie centrus arba įstaigas, kuriose tikrinama iš donorų paimta medžiaga, ir plazmos bankus, įskaitant inspekcijų ir patvirtinimo duomenis;

58.1.1.3. kraujo ar plazmos donorų atrankos ar atmetimo kriterijai;

58.1.1.4. sistema, kuri leidžia atsekti kiekvieną medžiagos paėmimo iš donoro atvejį nuo kraujo ar plazmos surinkimo iki pat gatavų produktų ir *vice versa*;

58.1.2. plazmos kokybė ir saugumas:

58.1.2.1. atitiktis Europos farmakopėjos monografijoms;

58.1.2.2. donorų kraujo ar plazmos ir kraujo ar plazmos bankų tyrimas dėl infekcinių veiksnių, įskaitant informaciją apie tyrimų metodus, ir plazmos bankų atveju – taikomų tyrimų specialiojo patvirtinimo (validacijos) duomenys;

58.1.2.3. maišelių kraujui ir plazmai rinkti techninės charakteristikos, įskaitant informaciją apie naudojamų antikoagulantų tirpalus;

58.1.2.4. plazmos transportavimo ir laikymo sąlygos;

58.1.2.5. bet kokios inventoriaus laikymo ir (arba) karantino procedūros;

58.1.2.7. plazmos banko apibūdinimas;

58.1.3. sistema, kuri nustatyta gautų iš plazmos vaistinių preparatų gamintojo ir (arba) plazmos frakcionuotojo/ perdirbėjo, iš vienos pusės, ir kraujo/plazmos rinkimo ir tyrimo centrų arba

įstaigų, iš kitos pusės, bendradarbiavimo sąlygas ir sutartas specifikacijas.

58.1.4. Pagrindinėje plazmos byloje turi būti pateikiamas sąrašas tų vaistinių preparatų, kuriems galioja ši byla; sąrašas turi apimti tiek vaistinius preparatus, kuriems jau suteikta rinkodaros teisė, tiek ir tuos, kurių paraiška gauti rinkodaros teisę dar tik svarstoma, įskaitant ir vaistinius preparatus, nurodytus Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl geros klinikinės praktikos įdiegimo vykdant žmonių vartojamų vaistinių preparatų klinikinius tyrimus 2 straipsnyje.

59. Įvertinimas ir pažymėjimas. Taikomi šie reikalavimai:

59.1. Jei vaistinis preparatas dar neįteisintas, pareiškėjas pateikia Tarnybai visą bylą, prie kurios pridėdama atskira Pagrindinė plazmos byla, jei tokios bylos dar nėra.

59.2. Pagrindinė plazmos byla yra mokslinio ir techninio įvertinimo, atliekamo EVA, objektas. Įvertinus teigiamai, išduodamas Pagrindinės plazmos bylos atitikties Bendrijos teisės aktams pažymėjimas, prie kurio pridėdama vertinimo protokolas. Išduotas pažymėjimas galioja visoje Bendrijoje.

59.3. Pagrindinė plazmos byla turi būti kasmet atnaujinama ir kasmet turi būti išduodamas pažymėjimas.

59.4. Pagrindinės plazmos bylos turinio pakeitimai vertinami pagal procedūrą, kuri nustatyta 2003 m. birželio 3 d. Komisijos reglamentu (EB) Nr. 1085/2003 dėl leidimo prekiauti žmonėms skirtais ir veterinariniais vaistais, išduoto pagal tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2309/93, sąlygų keitimo nagrinėjimo (OL 2004 specialusis leidimas, 13 skyrius, 31 tomas, p. 231) (toliau – Reglamentas (EB) Nr. 2309/93).

59.5. Tarnyba, nagrinėdama paraišką gauti vaistinio preparato rinkodaros teisę arba kai jau suteikta vaistinio preparato rinkodaros teisė, turi atsižvelgti į atitinkamo (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) Pagrindinei plazmos bylai išduotą atitikties pažymėjimą, pakartotiną pažymėjimą ar pakeitimą.

59.6. Jeigu, nesilaikant Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 59.2 punkto nuostatų, pagal kurias Pagrindinė plazmos byla susijusi tik su iš kraujo ar plazmos gautais vaistiniais preparatais, kurių rinkodaros teisė galioja tik vienoje valstybėje narėje, mokslinį ir techninį minėtos Pagrindinės plazmos bylos įvertinimą atlieka Tarnyba.

Vakcinos

60. Žmonėms skirtoms vakcinoms, nukrypstant nuo 3 modulio dokumentų nuostatų dėl veikliosios (-ių) medžiagos (-ų), kai informacija apie veikliąją (-iąsias) medžiagą (-as) pateikiama remiantis Pagrindinės vakcinos antigeno bylos sistema, turi būti taikomi Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 61–64 punktų reikalavimai.

61. Į kitos nei žmogaus gripo vakcinos rinkodaros teisės suteikimo bylą dėl kiekvieno antigeno, kuris yra tos vakcinos veiklioji medžiaga, turi būti įtraukiama Pagrindinė vakcinos antigeno byla.

62. Pagrindinės vakcinos antigeno bylos principai:

62.1. Pagrindinė vakcinos antigeno byla – tai atskira byla, įtraukta į vakcinos rinkodaros teisės suteikimo bylą ir pateikianti visą reikiamą biologinę, farmakologinę ir cheminę informaciją apie kiekvieną veikliąją medžiagą, kuri yra vaistinio preparato dalis. Šis dokumentas gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentinėms ir (arba) sudėtinėms vakcinoms, kai jį pateikia vienas pareiškėjas arba rinkodaros teisės turėtojas.

62.2. Vakcinos sudėtyje gali būti vienas arba daugiau skirtingų antigenų. Veikliųjų medžiagų skaičius yra lygus vakcinoje esančių antigenų skaičiui.

62.3. Į sudėtinių vakcinų sudėtį įeina bent du skirtingi antigenai, kurių tikslas – apsaugoti nuo vienos arba daugiau infekcinių ligų.

62.4. Monovalentinė vakcina – tai vakcina, į kurios sudėtį įeina vienas vakcinos antigenas, kurio tikslas – apsaugoti nuo vienos infekcinės ligos.

63. Pagrindinė vakcinos antigeno byla turi apimti informaciją, išrinktą iš atitinkamo 3 modulio dokumentų („Veiklioji medžiaga“) skyriaus „Kokybės duomenys“, kaip apibrėžta šių

Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų II skyriuje. Turi būti pateikta:

63.1. bendra informacija, įskaitant atitiktį atitinkamai (-oms) Europos farmakopėjos monografijai (-joms);

63.2. informacija apie veikliosios medžiagos gamybą turi apimti gamybos procesą, pradines medžiagas ir žaliavas, specialiąsias priemones, skirtas TSE ir atsitiktinių veiksnių saugumui įvertinti, patalpas ir įrangą;

63.3. veikliosios medžiagos apibūdinimas;

63.4. veikliosios medžiagos kokybės kontrolė;

63.5. pamatiniai standartai ir medžiagos;

63.6. veikliosios medžiagos talpyklė ir jos uždarymo sistema;

63.7. veikliosios medžiagos stabilumas.

64. Įvertinimas ir pažymėjimas. Taikomi šie reikalavimai:

64.1. Pristatydamas naujas vakcinas, į kurių sudėtį įeina nauji vakcinų antigenai, pareiškėjas turi pateikti Tarnybai visą rinkodaros teisės suteikimo bylą, įskaitant kiekvieno konkretaus antigeno pagrindines bylas, jei iki tol tokių bylų nebuvo. Pagrindinės vakcinos antigeno bylos mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka EVA Įvertinus teigiamai, išduodamas kiekvienos Pagrindinės vakcinos antigeno bylos atitikties Bendrijos teisės aktams pažymėjimas, prie kurio pridedamas vertinimo protokolas. Pažymėjimas galioja visoje Bendrijoje.

64.2. Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 64.1 punkto nuostatos taikomos kiekvienai vakcinai, kuri sudaryta iš naujų vakcinos antigenų derinių nepriklausomai nuo to, ar vienas ar daugiau šių vakcinos antigenų įeina į vakcinų, kurių rinkodaros teisė Bendrijoje jau suteikta, sudėtį.

64.3. Pakeisdama įteisintos Bendrijoje vakcinos Pagrindinės vakcinos antigeno bylos turinį, EVA atlieka mokslinį ir techninį įvertinimą Reglamento (EB) Nr. 1085/2003 nustatytų procedūrų tvarka. Įvertinusi teigiamai, EVA išduoda Pagrindinės vakcinos antigeno bylos atitikties Bendrijos teisės aktams pažymėjimą. Pažymėjimas galioja visoje Bendrijoje.

64.4. Jeigu, nukrypstant nuo Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 64.1–64.3 punktų nuostatų, Pagrindinė vakcinos antigeno byla susijusi tik su vakcina, dėl kurios nebuvo (ar nebus) suteikta rinkodaros teisė laikantis Bendrijos procedūrų ir jeigu įteisintos vakcinos sudėtyje yra antigenų, kurie nebuvo įvertinti laikantis Bendrijos procedūrų, mokslinį ir techninį minėto Pagrindinės vakcinos antigeno bylos įvertinimą bei jo vėlesnius pakeitimus turi atlikti Tarnyba, jei vakcinos rinkodaros teisė suteikiama Lietuvos Respublikoje.

64.5. Tarnyba, nagrinėdama paraišką gauti vakcinos rinkodaros teisę, arba, kai rinkodaros teisė jau suteikta, turi atsižvelgti į atitinkamo (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) Pagrindinei vakcinos antigeno bylai išduotą pažymėjimą, pakartotinį pažymėjimą ar pakeitimą.

Radiofarmaciniai vaistiniai preparatai ir jų pirmtakai

65. Teikiant paraišką gauti radiofarmacinio vaistinio preparato rinkodaros teisę vadovaujantis Farmacijos įstatymo 8 straipsnio 2 dalimi ir sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 8 punktu kartu pateikiama visa rinkodaros teisės suteikimo byla, kurioje turi būti tokia specifinė informacija:

65.1. 3 modulio dokumentuose nurodoma:

65.1.1. Radiofarmacinių vaistinių preparatų rinkinių, kurių radioaktyvumas turi būti pažymėtas talpyklės etiketėje gamintojui jį nurodžius, veikliąja medžiaga yra laikoma ta produkto dalis, kuri skirta pernešti ar sujungti radionuklidą. Radiofarmacinių vaistinių preparatų rinkinių gamybos metodo aprašyme turi būti pateikta išsami informacija apie rinkinio gamybą bei rekomenduojamas galutines procedūras ruošiant iš jo radioaktyvųjį vaistinį preparatą. Turi būti pateikta informacija apie būtinąsias radionuklido specifikacijas, jei reikia – atitinkamai pagal bendrinius ar specifinius Europos farmakopėjos straipsnius. Be to, turi būti pateikta informacija apie visus junginius, kurie yra svarbūs radioaktyviai pažymint rinkinį. Taip pat turi būti apibūdinama pažymėtų radioizotopais junginių struktūra.

Pateikiant radionuklidų rinkodaros teisės suteikimo bylas, turi būti aptartos branduolinės reakcijos. Radionuklidų generatorių veikliosiomis medžiagomis yra laikomas ir pirminis, ir antrinis radionuklidas.

65.1.2. Radionuklido rūšis, izotopo tapatybė, galimos priemonės, nešiklis, vartojimas ir specifinis aktyvumas.

65.1.3. Į pradines medžiagas įeina ir švitinimo taikinio medžiagos.

65.1.4. Cheminio ir radiocheminio grynumo ir ryšio su biologiniu pasiskirstymu svarstymai.

65.1.5. Radionuklido grynumas, radiocheminis grynumas ir specifinis aktyvumas.

65.1.6. Informacija apie pirminio ir antrinio radionuklidų tyrimą. Generatorių eliuatų atveju – ir informacija apie pirminių radionuklidų bei generatoriaus sistemos kitų komponentų tyrimus.

65.1.7. Reikalavimas išreikšti veikliosios medžiagos kiekį aktyviųjų dalelių kiekiu turi būti taikomas tik radiofarmacinių vaistinių preparatų rinkiniams. Radionuklidų radioaktyvumas turi būti išreiškiamas bekereliais, nurodant konkrečią datą ir, jei reikia, laiką su nuoroda į laiko zoną. Turi būti nurodytas radiacijos tipas.

65.1.8. Aprašant rinkinius, gatavo preparato specifikacijose turi būti pateikti preparatų tyrimų, atliktų po to, kai jis buvo radioaktyviai pažymėtas, rezultatai. Taip pat turi būti aprašyti radioaktyviai pažymėtų junginių atitinkami radiocheminio bei radionuklidinio grynumo kontrolės tyrimai. Visos medžiagos, svarbios radioaktyviai žymint preparatą, turi būti identifikuotos ir kiekybiškai ištytos.

65.1.9. Informacija apie radionuklidų generatorių, radionuklidų rinkinių ir radioaktyviai pažymėtų preparatų stabilumą. Radiofarmacinių vaistinių preparatų, kurie pateikiami daugkartinių dozių flakonuose, turi būti nurodytas stabilumas jų vartojimo metu.

65.2. 4 modulio dokumentuose: pripažįstama, kad radiofarmacinių vaistinių preparatų toksiškumas gali priklausyti nuo spindulinės dozės. Diagnostikoje – tai nepageidaujama radiofarmacinių vaistinių preparatų vartojimo pasekmė, terapijoje – pageidaujama savybė. Todėl vertinant radiofarmacinių vaistinių preparatų saugumą ir veiksmingumą turi būti atsižvelgiama į reikalavimus radiofarmaciniams vaistiniams preparatams ir radiacinės dozimetrijos aspektus. Organo ir audinio apšvita turi būti dokumentuojama. Absorbuotos spindulių dozės dydis turi būti apskaičiuojamas pagal tiksliai nustatytą, tarptautiniu mastu pripažintą sistemą, atsižvelgiant į konkretų vartojimo būdą.

65.3. 5 modulio dokumentuose: jei reikia, turi būti pateikti klinikinių tyrimų rezultatai, jei ne – jų nebuvimas pagrįstas klinikinėse apžvalgose.

66. Radiofarmacinių vaistinių preparatų pirmtakams taikomi šiuo punktu nustatyti reikalavimai. Kai radiofarmacinių vaistinių preparatų pirmtakas išimtinai skirtas radioaktyviai pažymėti medžiagas, svarbiausia pateikti informaciją, kuri apibūdintų galimas nepakankamo žymėjimo radioizotopais veiksmingumo arba radioizotopais žymėto junginio disociacijos *in vivo* pasekmes, t. y. aptarti padarinius, kuriuos dėl laisvų radionuklidų patyrė pacientas. Be to, reikia pateikti atitinkamą informaciją apie profesinę riziką, t. y. ligoninių personalo ir aplinkos apšvitą radioaktyviaisiais spinduliais.

Jei įmanoma, visų pirma turi būti pateikiama ši informacija:

66.1. 3 modulio dokumentuose: suteikiant rinkodaros teisę radiofarmacinių vaistinių preparatų pirmtakams, kur reikia, turi būti taikomi 3 modulio dokumentų reikalavimai Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 65.1 punkto nustatyta tvarka.

66.2. 4 modulio dokumentuose:

66.2.1. Aprašant vienos dozės ir kartotinių dozių toksiškumą, jei nepagrindžiama kitaip, turi būti pateikiami tyrimų, atliktų laikantis geros laboratorinės praktikos nuostatų, kaip apibrėžta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro, aplinkos ministro ir žemės ūkio ministro 2001 m. lapkričio 23 d. įsakymu Nr. 612/564/411, suderintu su Europos Parlamento ir Tarybos direktyvomis 2004/10/EB ir 2004/9/EB, rezultatai.

Manoma, kad tokiu atveju radionuklidų mutageniškumo tyrimai nėra naudingi.

66.2.2. Turi būti pateikiama informacija apie cheminį toksiškumą ir atitinkamą „šaltojo“ nuklido pasiskirstymą.

66.3. 5 modulio dokumentuose: manoma, kad klinikinė informacija gauta atlikus pirmtakų klinikinius tyrimus nėra svarbi radiofarmacinių vaistinių preparatų pirmtako, naudojamo išimtinai radioaktyviam žymėjimui, atveju.

Tačiau turi būti pateikiama informacija, įrodanti radiofarmacinio vaistinio preparato pirmtako, prijungto prie atitinkamų nešėjo molekulių, klinikinę naudą.

Homeopatiniai vaistiniai preparatai

67. Paraiškų gauti rinkodaros teisę dėl homeopatinų vaistinių preparatų, apibūdintų Farmacijos įstatymo 2 straipsnio 18 dalyje, 3 ir 4 modulio dokumentų turiniui taikomos šios specifinės nuostatos:

67.1. 3 modulio dokumentams:

67.1.1. 3 modulio dokumentų nuostatos su toliau išvardytais pakeitimais turi būti taikomos dokumentams, pateikiamiems gauti rinkodaros teisę pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintą supaprastintą homeopatinų vaistinių preparatų registravimo procedūrą, taip pat dokumentams, pateikiamiems gauti homeopatinio vaistinio preparato rinkodaros teisę pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintų Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių 6 punktą.

67.1.2. Sąvokos: lotyniškas homeopatinės žaliavos pavadinimas, nurodytas homeopatinio vaistinio preparato registravimo byloje, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Jei reikia, turi būti pateiktas tradicinis, kiekvienoje valstybėje narėje vartojamas (-i) preparato pavadinimas (-ai).

67.1.3. Pradinių medžiagų kontrolė:

67.1.3.1. Išsami informacija apie pradinių medžiagų, t. y. visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei tarpinius produktus iki galutinio skiedimo, panaudotų gatavo vaistinio preparato gamybai, ir dokumentai turi būti pridėti prie paraiškos kaip papildoma medžiaga apie homeopatinę žaliavą.

67.1.3.2. Bendri kokybės reikalavimai turi būti taikomi visoms pradinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpiniams gamybos proceso etapams iki galutinio skiedimo, panaudotoms gatavo vaistinio preparato gamybai. Jeigu įmanoma, reikalaujama atlikti tyrimus tuo atveju, kai yra toksinių komponentų, ir tada, kai galutinio skiedinio kokybės kontrolė negalima dėl didelio skiedimo laipsnio. Kiekvienas gatavo vaistinio preparato gamybos proceso etapas, nuo pradinių medžiagų iki galutinio skiedimo, turi būti išsamiai aprašytas.

Jei skiedžiama, turi būti laikomasi homeopatinės gamybos metodų, nurodytų atitinkamame Europos farmakopėjos straipsnyje arba, jei tokio nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėje.

67.1.4. Gatavo vaistinio preparato kontroliniai tyrimai: visiems gataviems homeopatiniais vaistiniais preparatais turi būti taikomi bendri kokybės reikalavimai, bet kokią nukrypimą nuo jų pareiškėjas privalo tinkamai pagrįsti.

Turi būti identifikuotos ir ištirtos visos svarbios toksinės sudedamosios dalys. Jeigu galima pagrįsti, kad visų svarbių toksinių sudedamųjų dalių identifikavimas ir (ar) tyrimai neįmanomi, pavyzdžiui, dėl jų skiedimo gatavame vaistiniame preparate, kokybę turi patvirtinti gamybos ir skiedimo procesų specialusis patvirtinimas (validacija).

67.1.5. Stabilumo tyrimai: turi būti atskleistas gatavo vaistinio preparato stabilumas. Homeopatinės žaliavos stabilumo duomenys paprastai taikomi iš jo gautiems skiediniams arba tritracijoms. Jeigu veikliosios medžiagos identifikuoti ar tyrimų atlikti neįmanoma dėl skiedimo laipsnio, gali būti įvertinti farmacinės formos stabilumo duomenys.

67.2. 4 modulio dokumentų nuostatos turi būti taikomos homeopatiniais vaistiniais preparatais, kurių rinkodaros teisė suteikiama pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintą supaprastintą homeopatinų vaistinių preparatų registravimo procedūrą.

Turi būti pagrįsta, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, kodėl saugumo lygis gali būti laikomas priimtiniu, nors ir trūksta kai kurių tyrimo duomenų.

Augaliniai vaistiniai preparatai

68. Kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintą supaprastintą tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūrą turi būti pateikiama visa registravimo byla, parengta laikantis šių reikalavimų. Rengiant 3 modulio dokumentus, turi būti vadovaujamas 3 modulio dokumentų nuostatomis, tarp jų ir atitikimu Europos farmakopėjos straipsniui (-iams). Pateikiant paraišką, turi būti atsižvelgiama į mokslo pasiekimus ir į šiuos aspektus:

68.1. Augalinėms medžiagoms ir augaliniams preparatams taikomi šie reikalavimai:

68.1.1. Šiame dokumente terminai „augalinės medžiagos ir preparatai“ turi būti laikomi terminų „augaliniai vaistai ir augaliniai vaistiniai preparatai“, apibrėžtų Europos farmakopėje, atitikmenimis.

68.1.2. Pateikiant augalinių medžiagų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (jei taikytina), augalo dalys, augalinės medžiagos apibūdinimas, kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

68.1.3. Pateikiant augalinių preparatų nomenklatūrą, turi būti nurodytas dvinaris mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, atmaina ir autorius) ir chemotipas (jei taikytina), augalo dalys, augalinio preparato apibūdinimas, augalinės medžiagos santykinis kiekis augaliniame preparate, ekstrahavimo tirpiklis (-iai), kiti pavadinimai (sinonimai, minimi kitose farmakopėjose) ir laboratorinis kodas.

68.1.4. Dokumento skyriuje, skirtame augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų) struktūrai, jei taikytina, turi būti pateikti šie duomenys: fizinė forma, sudedamųjų dalių, kurių terapinis poveikis ar žymenys (molekulinė formulė, santykinė molekulinė masė, struktūrinė formulė, taip pat ir santykinės bei absoliučiosios stereocheminės savybės, molekulinė formulė, santykinė molekulinė masė) žinomi, taip pat ir kita (-os) sudedamoji (-osios) dalis (-ys).

68.1.5. Dokumento skyriuje, skirtame augalinių medžiagų gamintojui, jei įmanoma, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno tiekėjo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma vieta ar įrenginiai, reikalingi augalinei medžiagai gaminti, surinkti ar tirti.

68.1.6. Dokumento skyriuje, skirtame augalinio preparato gamintojui, jei įmanoma, turi būti pateikti šie duomenys: kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas, adresas ir atsakomybė, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi augaliniam preparatui gaminti ar tirti.

68.1.7. Aprašant augalinės medžiagos gamybos procesą ir jo proceso kontrolę, turi būti išsamiai apibūdinta augalų produkcija ir surinkimas, apimant ir geografinius vaistinių augalų šaltinius bei kultivavimo, derliaus nuėmimo, džiovinimo ir saugojimo sąlygas.

68.1.8. Aprašant augalinio preparato gamybos procesą ir proceso kontrolę, turi būti išsamiai apibūdintas augalinių preparatų gamybos procesas, apimant patį procesą, tirpiklius ir reagentų rūšis, valymo etapus ir standartizaciją.

68.1.9. Aprašant gamybinių procesų pagrindimą, jei taikytina, atsižvelgiant į siūlomą vartojimo būdą ir ypatybes, turi būti pateikiama trumpa augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų) gavimo ir apdirbimo santrauka. Jei įmanoma, turi būti aptarti augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų) sudėties taikomos (-ų) bylos (-ų) bibliografiniams duomenims pagrįsti bei paraiškoje pateiktos augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų), sudarančio (-ių) augalinio vaistinio preparato veikliąją (-iąsias) medžiagą (-as), fitocheminės sudėties palyginimo duomenų rezultatai.

68.1.10. Aprašant augalinės medžiagos struktūros ir kitų charakteristikų ištyrimo lygį, turi būti pateikiama informacija apie botanines, makroskopines, mikroskopines, fitochemines savybes ir, jei būtina, apie biologinį aktyvumą.

68.1.11. Jei įmanoma, turi būti pateikiamos augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų) specifikacijos.

68.1.12. Jei įmanoma, turi būti aprašomos analizės metodikos, naudojamos tiriant augalinę (-es) medžiagą (-as) ir augalinį (-ius) preparatą (-us).

68.1.13. Aprašant analizės metodiką specialųjį patvirtinimą (validaciją), turi būti pateikiama analizės specialiojo patvirtinimo (validacijos) informacija, įskaitant eksperimentinius duomenis apie analizės metodikas, taikytas augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų) tyrimams.

68.1.14. Aprašant gamybos serijų analizes, turi būti pateikiami augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų), įskaitant ir farmakopėjinių medžiagų, gamybos serijų aprašas ir gamybos serijų analizės rezultatai.

68.1.15. Jei įmanoma, turi būti pagrindžiamos (-ų) augalinės (-ių) medžiagos (-ų) ir augalinio (-ių) preparato (-ų) specifikacijos.

68.1.16. Jei įmanoma, turi būti pateikiama informacija apie patvirtintus etalonus ir patvirtintas medžiagas, naudotas tiriant augalinę (-es) medžiagą (-as) ir augalinį (-ius) preparatą (-us).

68.1.17. Tuo atveju, kai augalinė (-ės) medžiaga (-os) ir augalinis (-iai) preparatas (-ai) yra Europos farmakopėjos straipsnio objektas, pareiškėjas gali prašyti tinkamumo pažymėjimo, kurį išduoda Europos vaistų kokybės ir sveikatos rūpybos direktoratas.

68.2. Aprašant augalinių vaistinių preparatų formuluotės plėtojimą, atsižvelgiant į siūlomą vartojimo būdą ir ypatybes, turi būti pateikta trumpa augalinio vaistinio preparato plėtojimo santrauka. Jei įmanoma, turi būti aptarti augalinių preparatų, taikomų registravimo bylos bibliografiniams duomenims pagrįsti, bei paraiškoje pateikto augalinio vaistinio preparato fitocheminės sudėties palyginimo duomenų rezultatai.

Retieji vaistiniai preparatai

69. 1999 m. gruodžio 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos Reglamentu (EB) Nr. 141/2000 dėl retųjų vaistų (OL 2004 m. specialusis leidimas, 15 skyrius, 5 tomas, p. 21) (toliau – Reglamentas (EB) Nr. 141/2000) nustatytiems retiesiems vaistiniams preparatams taikomos šio Reglamento II dalies 6 straipsnio bendrosios nuostatos (išskirtinės sąlygos). Ikiklinikinėse ir klinikinėse santraukose pareiškėjas turi pagrįsti priežastis, dėl kurių neįmanoma pateikti išsamios informacijos, ir pagrįsti retųjų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį.

70. Kai pareiškėjas retajam vaistiniam preparatui registruoti taiko Direktyvos 2001/83/EB 10a punkto nuostatas, svarstomos medžiagos sistemingas ir dokumentais patvirtintas vartojimas, nukrypstant nuo nuostatų, gali būti paremtas Direktyvos 2001/83/EB 5 straipsnyje apibrėžtu vartojimu.

V. PAŽANGIOS TERAPIJOS VAISTINIAI PREPARATAI

71. Pažangios terapijos vaistinių preparatų gamybos pagrindas yra procesai, kurių metu daugiausia dėmesio skiriama įvairioms genų perkėlimo būdu gaminamoms biologinėms molekulėms ir (arba) biologiškai pažangioms terapinėms modifikuotoms ląstelėms, kaip veikliajai medžiagai arba veikliosios medžiagos daliai.

72. Šių vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo byla turi atitikti Vaistinių preparatų tyrimų standartų ir protokolų 1 modulio dokumentų formai keliamus reikalavimus.

73. Turi būti taikomos 1-5 modulio nuostatos. Sąmoningai paskleidžiant į aplinką GMO, turi būti atkreiptas dėmesys į GMO išlikimą recipiento organizme ir paskleistų į aplinką GMO replikavimosi ir (ar) modifikavimosi galimybę. Informacija apie galimą riziką aplinkai turi būti pateikta 1 modulio priede.

Genų terapijos vaistiniai preparatai (žmogaus ir ksenogeniniai)

74. Genų terapijos vaistiniu preparatu laikomas preparatas, gautas atlikus kompleksą gamybinių procesų, skirtų tiek *in vivo*, tiek *ex vivo* būdu perkelti diagnostinį ar terapinį geną (pvz., nukleininės rūgšties dalį) į žmogaus ar gyvūno ląsteles ir jam toliau ekspresuoti *in vivo*. Genų

perkėlimas apima pristatymo sistemoje, vadinamoje vektoriumi, esančią ekspresinę sistemą. Vektorius gali būti tiek virusinės, tiek ir nevirusinės kilmės. Vektorius taip pat gali būti įterptas į žmogaus ar gyvūnų ląsteles.

75. Genų terapijos vaistinių preparatų įvairiapusiškumas:

75.1. Genų terapijos vaistiniai preparatai pagaminti alogeninių ar ksenogeninių ląstelių pagrindu. Jiems būdinga:

75.1.1. Vektorius, prieš perkeliant jį į priimančias ląsteles, yra paruoštas vartoti ir saugomas.

75.1.2. Ląstelės yra paimamos iš anksto ir gali būti perdirbtos į riboto gyvybingumo ląstelių banką (surenkant į banką arba sukuriant banką iš įsigytų pirminių ląstelių).

75.1.3. Vektoriumi genetiškai modifikuotos ląstelės atstovauja veikliajai medžiagai.

75.1.4. Norint išgauti gatavą preparatą, gali prireikti papildomų veiksmų. Iš esmės toks vaistinis preparatas yra skiriamas tam tikram pacientų skaičiui.

75.2. Genų terapijos vaistiniai preparatai, gaunami panaudojus autologines žmogaus ląsteles. Jiems būdinga:

75.2.1. Veiklioji medžiaga – paruošto vartoti vektoriaus gamybos serija, saugoma iki jo perkėlimo į autologines žmogaus ląsteles.

75.2.2. Norint gauti gatavą preparatą, gali prireikti papildomų veiksmų.

75.2.3. Šie preparatai gaunami panaudojant vieno paciento ląsteles. Tuo tikslu ląstelės genetiškai modifikuojamos, naudojant iš anksto paruoštą vartoti, veikliosios medžiagos turintį vektorių su atitinkamu genu. Preparatas sušvirškšamas atgal tam pačiam pacientui ir taikomas tik jam vienam. Visas gamybos procesas nuo paciento ląstelių surinkimo iki sušvirškštimo atgal turi būti laikomas viena intervencija.

75.3. Paruoštų vartoti vektorių su įterpta (profilaktine, diagnostine ar terapine) genetinė medžiaga skyrimas. Šiuo atveju veiklioji medžiaga – tai vartoti paruošto vektoriaus serija.

Norint išgauti gatavą vaistinį preparatą, gali prireikti papildomų veiksmų. Šio tipo vaistiniai preparatai skiriami keliems pacientams. Genetinė medžiaga gali būti perkelta paruoštą vartoti vektorių tiesiogiai sušvirškšiant recipientui.

76. Specifiniai 3 modulio dokumentams keliami reikalavimai:

76.1. Genų terapijos vaistiniai preparatai:

76.1.1. gryna nukleino rūgštis,

76.1.2. sudėtinė nukleino rūgštis arba nevirusiniai vektoriai,

76.1.3. virusiniai vektoriai,

76.1.4. genetiškai modifikuotos ląstelės.

76.2. Kaip ir kitų vaistinių preparatų atveju, galima išskirti tris pagrindinius gamybos proceso elementus:

76.2.1. pradinės medžiagos: medžiagos, iš kurių gaminama veiklioji medžiaga, t. y. pageidaujamas genas, gaminančiosios plazmidės, ląstelių bankai ir virusų fondai arba nevirusinis vektorius;

76.2.2. veiklioji medžiaga: rekombinantinis vektorius, virusas, grynos arba sudėtinės plazmidės, virusus gaminančios ląstelės, *in vitro* genetiškai modifikuotos ląstelės;

76.2.3. gatavas vaistinis preparatas: veiklioji medžiaga, tiesiogiai paruošta naudoti medicinos tikslais ir tinkamai supakuota. Atsižvelgiant į genų terapijos vaistinio preparato rūšį, skyrimo būdą ir vartojimo sąlygas, gali prireikti apdoroti paciento ląsteles *ex vivo* (75.2 punktą).

76.3. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas šiems klausimams:

76.3.1. Turi būti pateikiama informacija apie atitinkamas genų terapijos vaistinio preparato charakteristikas, įskaitant jo savybių atkūrimą pasirinktoje ląstelių populiacijoje, informacija, susijusi su geno kodo sekos šaltiniu, konstrukcija, apibūdinimu ir verifikavimu, įskaitant jo vientisumą ir stabilumą. Be terapinio geno, turi būti pateikiama visa kitų genų seka, reguliavimo elementai ir vektoriaus pagrindas.

76.3.2. Turi būti pateikiama informacija, apibūdinanti vektorių, naudojamą genui perkelti. Vektorius turi būti apibūdinamas fizikiniu ir cheminiu ir (arba) biologiniu (imuniniu) požūriais.

Turi būti pateikiami vaistinių preparatų, kuriems gaminti naudojami mikroorganizmai,

pavyzdžiui, bakterijos arba virusai, palengvinantys genų perkėlimą (biologinis genų perkėlimas), duomenys: apie pradinio kamieno patogenezę ir specifinių audinių ir ląstelių rūšių tropizmą, taip pat ląstelių sąveikos cikliškumą.

Taip pat duomenys apie vaistinių preparatų, kuriems gaminti naudojamos nebiologinės priemonės, palengvinančios genų perkėlimą, atskirų sudėtinių dalių ir jų kombinacijų fizines ir chemines savybes.

76.3.3. Ląstelių bankų arba pasėlių fondo kūrimo ir apibūdinimo principai turi būti taikomi ir genų terapijos vaistiniams preparatams.

76.3.4. Turi būti pateikiamas ląstelių, kuriose įkurdintas rekombinantinis vektorius, šaltinis, žmogiškojo šaltinio duomenys, t. y. amžius, lytis, mikrobiologinių ir virusinių tyrimų rezultatai, pašalinimo kriterijai ir kilmės šalis. Išsamioje informacijoje apie gyvūninės kilmės ląsteles turi būti nurodoma:

76.3.4.1. gyvūnų kilmė;

76.3.4.2. gyvulininkystė ir gyvulių priežiūra;

76.3.4.3. transgeniniai gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų genų rūšis);

76.3.4.4. infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams;

76.3.4.5. infekcinių medžiagų nustatymo sistema;

76.3.4.6. patalpos;

76.3.4.7. pradinių medžiagų ir žaliavų kontrolė.

Turi būti pateikiami ląstelių paėmimo metodikos, įskaitant informaciją apie buvimo vietą, audinio rūšį, darbo procesą, transportavimą, sandėliavimą ir atsekamumą, taip pat kontrolę imant ląsteles, dokumentai.

76.3.5. Būtinai pateikiami dokumentai, įrodantys saugumo nuo virusų vertinimą ir preparato atsekamumą nuo donoro iki gatavo vaistinio preparato, t. y. turi būti išvengta replikacinio viruso patekimo į nereplikacinių virusinių vektorių koloniją.

Somatinių ląstelių terapijos vaistiniai preparatai (žmogaus ir ksenogeniniai)

77. Somatinių ląstelių terapijos vaistiniai preparatai – tai žmonėms skirtos autologinės (kilusios iš paties paciento), alogeninės (paimtos iš kitų žmonių) arba ksenogeninės (paimtos iš gyvūnų) somatinės gyvos ląstelės, kurias perdirdant jų biologinės charakteristikos iš esmės pakeičiamos, kad būtų galima metabolinėmis, farmakologinėmis ir imuninėmis priemonėmis sukelti terapinį, diagnostinį arba profilaktinį poveikį. Šis perdirdimas apima autologinių ląstelių populiacijų išplėtimą arba suaktyvinimą *ex vivo* (pvz., adoptyvinė imunoterapija), alogeninių ir ksenogeninių ląstelių naudojimą kartu su medicinos priemonėmis *ex vivo* arba *in vivo* (pvz., mikrokapsulės, vidinių matricių laikikliai, biologiškai suardomi arba nesuardomi).

78. Specifiniai 3 modulio dokumentų reikalavimai, susiję su ląstelių terapijos vaistiniais preparatais:

78.1. Somatinių ląstelių terapijos vaistiniai preparatai apima:

78.1.1. manipuliuotas ląsteles, kurios turi kiekybiškai arba kokybiškai pakeisti imunines, metaboles arba kitas funkcines savybes;

78.1.2. surūšiuotas, atrinktas ir manipuliuotas ląsteles ir vėlesnį gamybos procesą gatavam vaistiniam preparatui sukurti;

78.1.3. manipuliuotas ir kombinuotas su neląsteliniais komponentais (pvz., biologinės arba inertinės matricos arba medicinos prietaisai) ir turinčias gatavo vaistinio preparato veikimo savybes ląsteles;

78.1.4. autologinių ląstelių derivatus, sukurtus *in vitro* specialiomis auginimo sąlygomis;

78.1.5. genetiškai modifikuotas arba kitaip manipuliuotas, siekiant sukurti naujas homologines ir nehomologines funkcines savybes, ląsteles.

78.2. Visas gamybos procesas nuo ląstelių paėmimo iš paciento (autologinis būdas) iki pakartotinio sušvirkštimo pacientui laikomas viena intervencija.

78.3. Kaip ir kitų vaistinių preparatų atveju, galima išskirti tris pagrindinius gamybos proceso elementus, t. y.:

78.3.1. pradinės medžiagos: medžiagos, iš kurių gaminama veiklioji medžiaga, t. y. organai, audiniai, kūno skysčiai arba ląstelės;

78.3.2. veiklioji medžiaga: manipuluotos ląstelės, ląstelių fragmentai, proliferuotos ląstelės ir ląstelės, naudojamos kartu su inertinėmis matricomis arba medicinos prietaisais;

78.3.3. gatavas vaistinis preparatas: veiklioji medžiaga, paruošta tiesiogiai naudoti medicinos tikslams ir tinkamai supakuota;

78.4. Bendra informacija apie veikliąją (-iąsias) medžiagą (-as). Taikomi šie reikalavimai:

78.4.1. Ląstelių terapijos vaistinių preparatų veikliąsias medžiagas sudaro ląstelės, kurios, apdorotos *in vitro*, įgauna kitų, nei pirminių fiziologinių arba biologinių ląstelių, profilaktinių, diagnostinių arba terapinių savybių.

78.4.2. Aprašomos rūpimų ląstelių ir kultūrų rūšys. Pateikiama audinių, organų arba biologinių skysčių, iš kurių ląstelės yra išskirtos, kilmė, taip pat autologinė, alogeninė arba ksenogeninė donorystės rūšys ir jų geografinė kilmė. Išsami informacija apie ląstelių paėmimą, atranką ir saugojimą iki jų apdorojimo. Aprašant alogenines ląsteles, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas pačiam pirmajam proceso etapui, per kurį atrenkami donorai. Pateikiama informacija apie taikytą manipuliavimo rūšį ir ląstelių, kurios naudojamos kaip veiklioji medžiaga, fiziologines funkcijas.

78.5. Informacija, susijusi su veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) pradinėmis medžiagomis:

78.5.1. Žmogaus somatinių ląstelių:

78.5.1.1. Žmogaus somatinių ląstelių terapijos vaistiniai preparatai pagaminti iš apibrėžto skaičiaus (fondo) gyvybingų ląstelių, kurios gamybos proceso metu išskiriamos iš žmogaus organų arba audinių arba paimamos iš gerai organizuoto ląstelių banko, kurio ląstelių fondas priklauso nuo jų giminingumo nenutrūkstamumo. Šiame skyriuje veiklioji medžiaga – tai pirminių žmogaus ląstelių fondas, o gatavas vaistinis preparatas – tai pirminių žmogaus ląstelių fondas, parengtas naudoti numatytu medicininio būdu.

78.5.1.2. Dokumentuose turi būti pateikiama išsami informacija apie pradines medžiagas ir kiekvieną gamybos proceso etapą, taip pat apie apsaugos nuo virusų priemones.

78.5.1.3. Žmogaus kilmės organų, audinių, kūno skysčių ir ląstelių dokumentuose:

78.5.1.3.1. turi būti pateikiamos žmogaus šaltinio charakteristikos, t. y. amžius, lytis, mikrobiologinių ir virusinių tyrimų rezultatai, pašalinimo kriterijai ir kilmės šalis;

78.5.1.3.2. turi būti pateikta informacija apie ląstelių atrinkimą, įskaitant informaciją apie buvimo vietą, rūšį, darbo procesą, fondo sudarymą, transportavimą, saugojimą ir atsekamumą, taip pat ląstelių atrinkimo kontrolę.

78.5.1.4. Ląstelių banko sistemos. Ląstelių banko sistemos paruošimo ir kokybės kontrolei turi būti taikomi Vaistinių preparatų standartų ir protokolų II skyriuje aprašyti reikalavimai, visų pirma – alogeninėms ir ksenogeninėms ląstelėms.

78.5.1.5. Papildomos medžiagos arba papildomi medicinos prietaisai.

Turi būti pateikiama informacija apie visų žaliavų (pvz., citokinetinių, augimo veiksmų, kultūrų terpių) naudojimą arba apie galimus papildomus produktus ir medicinos prietaisus, pvz., ląstelių rūšiavimo prietaisus, biologiškai suderinamus polimerus, matricas, skaidulas, lašelius, apibūdinant jų biologinį suderinamumą, naudingumą, taip pat užteršimo infekcinėmis medžiagomis riziką.

78.5.2. Gyvūnų somatinių (ksenogeninių) ląstelių:

78.5.2.1. išsamioje informacijoje apie gyvūninės kilmės somatines ląsteles turi būti nurodoma:

78.5.2.1.1. gyvūnų kilmė;

78.5.2.1.2. gyvūnų banda ir priežiūra;

78.5.2.1.3. genetiškai modifikuoti gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų arba pašalintų (išmuštų) genų rūšis);

78.5.2.1.4. infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams;

78.5.2.1.5. infekcinių medžiagų nustatymo, įskaitant vertikaliai perduodamus mikroorganizmus (taip pat endogeninius retrovirusus) sistema;

78.5.2.1.6. ląstelių banko sistema;

78.5.2.1.7. patalpos;

78.5.2.1.8. pradinių medžiagų ir žaliavų kontrolė.

78.5.3. Informacija apie veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ir gatavo preparato gamybos procesą: dokumentuose turi būti pateikiami duomenys apie įvairius gamybos proceso etapus, pavyzdžiui, organų (audinių) disociaciją, reikiamų ląstelių populiacijų parinkimą, *in vitro* ląstelių kultūras, ląstelių transformaciją tiek fizinėmis ir cheminėmis medžiagomis, tiek ir genų perkėlimu.

78.5.4. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) apibūdinimas. Turi būti pateikiama visa svarbi informacija, apibūdinanti dominančių ląstelių populiacijų tapatumą (organizmų, iš kurių jos paimitos, rūšis, citogenetines sąsajas, morfologinę analizę), grynumą (atsitiktines mikrobus ir yrančių ląstelių medžiagas), stiprumą (apibrėžtą biologinį aktyvumą) ir tinkamumą (kariologiniai ir tumorogeniškumo bandymai) jas naudoti numatytu medicininiu būdu.

78.5.5. Farmakologinis gatavo vaistinio preparato tobulinimas. Turi būti pateikiama informacija ne tik apie naudojamus specifinius vaistinių preparatų vartojimo būdus (intraveninė infuzija, vietinė injekcija, transplantacinė chirurgija), bet ir apie galimus papildomus medicinos prietaisus (biologiškai suderinamus polimerus, matricas, skaidulas, ląseles), apibūdinant jų biologinį suderinamumą ir patvarumą.

78.5.6. Atsekamumas. Turi būti pateikiamas smulkus žemėlapis, užtikrinantis medžiagų atsekamumą nuo donoro iki gatavo vaistinio preparato.

Specifiniai reikalavimai 4 ir 5 modulio dokumentams dėl genų terapijos ir somatinių ląstelių terapijos (žmogaus ir ksenogeninių) vaistinių preparatų

79. Reikalavimai 4 modulio dokumentams:

79.1. Įprasti reikalavimai, nustatyti 4 modulio dokumentuose ikiklinikiniams vaistinių preparatų tyrimams, ne visuomet tinka genų ir somatinių ląstelių terapijos vaistiniams preparatams dėl jų unikalių ir įvairių struktūrinių ir biologinių savybių, įskaitant ypatingą rūšių specifiką, objektų specifiką, imuninius barjerus ir pleiotropines reakcijas.

79.2. 2 modulio dokumentuose turi būti tinkamai pagrįsta ikiklinikinė plėtra ir kriterijai, pagal kuriuos pasirenkamos atitinkamos rūšys ir modeliai.

79.3. Gali prireikti identifikuoti arba sukurti naujus gyvūnų modelius, kad būtų galima padėti ekstrapoliuoti specifinius duomenis apie preparatų funkcines ribas ir *in vivo* vyksmų toksinį poveikį žmonėms. Konceptijos veiksmingumui patvirtinti ir įrodyti šių gyvūnų modelių naudojimas turi būti moksliskai pagrįdžiamas.

80. Reikalavimai 5 modulio dokumentams:

80.1. Pažangios terapijos vaistinių preparatų veiksmingumas turi būti įrodytas, kaip aprašyta 5 modulio dokumentuose. Deja, kai kurių preparatų ir terapinių indikacijų įprastais klinikiniais tyrimais gali nepavykti to padaryti. Bet koks nukrypimas nuo reikalavimų turi būti pagrįdžiamas 2 modulio dokumentuose.

80.2. Klinikinis pažangios terapijos vaistinių preparatų kūrimas turi keletą ypatybių, susijusių su veikliųjų medžiagų sudėtingumu ir nepastovumu. Reikia atkreipti dėmesį į ląstelių gyvybingumo, dauginimosi, migracijos ir diferenciacijos (terapija somatinėmis ląstelėmis) ypatumus, specifinių klinikinių preparatų vartojimo sąlygas arba specialius poveikio būdus taikant genų ekspresiją (terapija somatiniais genais).

80.3. Teikiant paraišką gauti rinkodaros teisę pažangios terapijos vaistiniams preparatams, reikia atkreipti dėmesį į tam tikrą su šiais preparatais susijusią riziką, kylančią dėl galimo jų užteršimo infekcinėmis medžiagomis.

80.4. Reikia skirti ypatingą dėmesį tiek ankstyviesiems kūrimo etapams, įskaitant donorų pasirinkimą ląstelių terapijos vaistinių preparatų gamybai, tiek ir terapinei intervencijai kaip visumai, įskaitant tinkamą preparato paruošimą ir skyrimą.

80.5. Siekiant išvengti infekcinių medžiagų pernešimo ir sumažinti visuomenės sveikatai kylančią riziką, 5 modulio dokumentuose turėtų būti pateikti atitinkami duomenys apie gyvų ląstelių recipiente veiklos ir vystymosi tyrimo ir kontrolės priemones.

80.6. Klinikiniai farmakologiniai ir veiksmingumo tyrimai su žmonėmis:

80.6.1. Farmakologiniai tyrimai su žmonėmis turi atskleisti būsimus poveikio būdus, laukiamą veiksmingumą, pagrįstą nustatytomis ribomis, biologiniu pasiskirstymu, tinkama doze, skyrimo tvarkaraščiu ir būdais arba pageidaujamo būdo taikymo veiksmingumo tyrimais.

80.6.2. Įprasti farmakokinetikos tyrimai kai kuriems pažangios terapijos preparatams gali netikti. Kartais sveikų savanorių tyrimai nėra įmanomi, todėl klinikinių tyrimų metu sunku nustatyti tinkamą dozę ir kinetikos savybes. Svarbu *in vivo* tirti preparato pasiskirstymą ir poveikį, įskaitant ląstelių proliferaciją ir ilgalaikį poveikį, taip pat genų preparatų apimtį, pasiskirstymą ir pageidaujamo genų ekspresijos trukmę. Ląstelių preparatui arba ląstelėms su pageidaujamu specialiu genu žmogaus organizme susekti ir perkeltų ląstelių funkcijoms kontroliuoti turi būti taikomi ir, jei reikia, sukuriama atitinkami tyrimų metodai.

80.6.3. Pažangios terapijos vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo įvertinimas turi apimti išsamų terapinių procedūrų, kaip visumos, įskaitant skyrimo būdus (pvz., ląstelių *ex vivo* transfekciją, *in vitro* manipuliaciją arba intervencinės metodikos naudojimą), apibūdinimą ir visų galimų susijusių režimų tyrimus (įskaitant imunosupresinį, antivirusinį, citotoksinį gydymą).

80.6.4. Visa procedūra turi būti išbandyta atliekant klinikinius tyrimus ir apibūdinta informacijoje apie preparatą.

80.7. Saugumas:

80.7.1. Turi būti atsižvelgiama į saugumo klausimus, susijusius su imuninėmis reakcijomis į vaistinį preparatą arba į sukurtą baltymą, imunine atmetimo reakcija, imunosupresija ir imunoizoliacinių įtaisų gedimais.

80.7.2. Tam tikruose pažangios genų terapijos ir somatinių ląstelių terapijos vaistiniuose preparatuose (pvz., ksenogeninė ląstelių terapija ir tam tikri perkeltų genų preparatai) gali būti replikacinių dalelių ir (arba) infekcinių medžiagų. Iki rinkodaros teisės suteikimo ir (arba) po jos suteikimo gali tekti stebėti pacientus dėl galimų infekcijų ir (arba) jų patologinių pasekmių; tokia priežiūra gali būti taikoma ir dažnai bendraujantiems su pacientu žmonėms, įskaitant sveikatos priežiūros specialistus.

80.7.3. Naudojant tam tikrus somatinių ląstelių terapijos vaistinius preparatus ir perkeliama genų vaistinius preparatus, neįmanoma visiškai išvengti užteršimo užkrečiamomis medžiagomis. Riziką galima sumažinti laikantis 3 modulio dokumentuose išvardytų nurodymų.

80.7.4. Įtrauktos į gamybos procesą priemonės turi būti papildytos atitinkamais tyrimų metodais, kokybės kontrolės procesais ir atitinkamais priežiūros plėtros metodais 5 modulio dokumentuose nustatyta tvarka.

80.7.5. Tam tikrų somatinių ląstelių terapijos vaistinių preparatų naudojimas gali būti laikinai arba nuolat apribotas ir leidžiamas tik įstaigose, turinčiose dokumentais patvirtintą įvertinimą ir infrastruktūrą, garantuojančią pacientų saugumą. Panašus požiūris tikslingas ir naudojant tam tikrus genų terapijos vaistinius preparatus, kai yra didelė užsikrėtimo infekcinių medžiagų replikacinėmis dalelėmis rizika.

80.7.6. Jei reikia, turi būti apsvarstytas ir į dokumentus įtrauktas vėlyvų komplikacijų ilgalaikės stebėsenos klausimas.

80.7.7. Jei reikia, pareiškėjas turi pateikti išsamų rizikos kontrolės planą, apimantį klinikinius ir laboratorinius paciento duomenis, epidemiologinius duomenis ir, jei reikia, duomenis iš archyvų apie donoro ir recipiento audinių mėginius. Tokia sistema reikalinga vaistinio preparato atsekamumui ir greitai terapinei pagalbai įtartinų neigiamų pasekmių atveju užtikrinti.

Specifiniai reikalavimai ksenotransplantaciniais vaistiniams preparatams

81. Ksenotransplantacija – tai bet kokia procedūra, kurios metu žmogui recipientui transplantuojama, implantuojama arba infuzuojama gyvų ląstelių arba organų, paimtų iš gyvūnų,

žmogaus kūno skysčių, ląstelių, audinių arba organų, kurie *ex vivo* lietsi su gyvomis nepriklausančiomis žmonėms gyvūnų ląstelėmis, audiniais arba organais.

82. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas pradinėms medžiagoms. Todėl, laikantis specialių reikalavimų, pateikiamoje išsamioje informacijoje turi būti nurodoma:

82.1. gyvūnų kilmė;

82.2. gyvūnų banda ir priežiūra;

82.3. genetiškai modifikuoti gyvūnai (kūrimo metodai, transgeninių ląstelių apibūdinimas, įterptų arba pašalintų (išmuštų) genų rūšis);

82.4. infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonės, taikomos gyvūnams donorams;

82.5. infekcinių medžiagų nustatymo sistema;

82.6. patalpos;

82.7. pradinių medžiagų ir žaliavų kontrolė;

82.8. atsekamumas.

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO
REIKALAVIMŲ APRAŠAS****I. BENDROSIOS NUOSTATOS**

1. Vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašas (toliau – Aprašas) nustato vaistinių preparatų, dėl kurių suteikta rinkodaros teisė Lietuvos Respublikoje, pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimus.

2. Ženklinant vaistinių preparatų pakuotes ir rengiant pakuotės lapelius turi būti laikomasi šio Aprašo reikalavimų, Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) patvirtintų farmacinių formų, talpyklių, uždorių, vartojimo įtaisų, vartojimo būdų, laikymo sąlygų, tinkamumo laiko ir kitų standartinių terminų, Europos farmakopėjos terminų bei atsižvelgiama į Europos Komisijos Farmacijos komiteto Žmonėms skirtų vaistinių preparatų ženklavimo ir pakuotės lapelio suprantamumo gaires ir kitus Europos Sąjungos institucijų skelbiamus dokumentus. Rengiant bendras pakuotes Lietuvos Respublikos, Estijos Respublikos ir Latvijos Respublikos rinkoms gali būti atsižvelgiama į Estijos valstybinės vaistų agentūros, Latvijos valstybinės agentūros ir Tarnybos parengtas Bendrąsias Baltijos pakuotės gaires, paskelbtas Tarnybos interneto svetainėje.

Jei terminai nurodomi vadovaujantis Tarnybos patvirtintais standartiniais terminais ir jie gali būti pilni ir trumpieji, vartojami pilni terminai, išskyrus atvejus, kai Apraše nurodyta kitaip.

3. Pakuočių ženklavimas ir pakuotės lapelis turi būti pateikti lietuvių kalba, suprantami vartotojui. Rinkodaros teisės turėtojo ir gamintojo pavadinimai bei adresai (išskyrus valstybės pavadinimą) į lietuvių kalbą neverčiami. Ta pati informacija gali būti pateikta ir kita (-omis) kalba (-omis).

4. Informacija ant pakuotės ir pakuotės lapelyje turi būti įskaitytoma, aiški ir nenusitrinanti. Šrifto dydis ant pakuočių turi būti ne mažesnis kaip 7 spaustuviniai punktai (arba tokio dydžio, kad mažoji raidė būtų ne žemesnė kaip 1,4 mm), pakuotės lapelyje – ne mažesnis kaip 8 spaustuviniai punktai. Tarpas tarp eilučių bazinių linijų turi būti ne mažesnis kaip 3 mm.

5. Šiame Apraše vartojamos sąvokos:

Gamintojas – vaistinio preparato gamybos licencijos, suteikiančios teisę išleisti vaistinio preparato serijas į Europos ekonominės erdvės (EEE) valstybių rinką, turėtojas.

Stacionaro vaistiniai preparatai – vaistiniai preparatai, kurie skirti tik sveikatos priežiūros įstaigoms, išorinėmis ar vidinėmis pakuotėmis tiesiogiai neišduodami (neparduodami) pacientui ir atitinka nors vieną iš šių kriterijų:

1) receptiniai vaistiniai preparatai, kurie dėl galimo tiesioginio ar netiesioginio pavojaus paciento sveikatai gali būti vartojami tik sveikatos priežiūros įstaigose;

2) vaistiniai preparatai, kurių dozuočių skaičius vienoje pakuotėje yra didesnis nei reikia vienam gydymo kursui arba viršija Vaistų receptų rašymo ir vaistų išdavimo (pardavimo) gyventojams taisyklėmis, patvirtintomis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. kovo 8 d. įsakymu Nr. 112 (Žin., 2002, Nr. [28-1013](#)), nustatytą vienu kartu leidžiamą išrašyti didžiausią dozuočių skaičių.

Vaistinio preparato dozuotė – vaistinio preparato vienetas (tabletė, kapsulė, ampulė ir kt.), turintis nustatytą veikliosios medžiagos kiekį.

Vartojimo instrukcija – trumpa informacija ant išorinės nereceptinio vaistinio preparato pakuotės (jei jos nėra – ant vidinės pakuotės), kaip tinkamai dozuoti ir vartoti vaistinį preparatą.

Kitos šiame Apraše vartojamos sąvokos atitinka Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) vartojamas sąvokas.

II. IŠORINĖS VAISTINIO PREPARATO PAKUOTĖS ŽENKLINIMAS

6. Ant išorinės vaistinio preparato pakuotės (jei jos nėra – ant vidinės) turi būti nurodyta ši informacija:

6.1. vaistinio preparato pavadinimas (dokumentuose vaistinio preparato pavadinimo negalima kaitalioti, pvz., lietuvininti), stiprumas ir farmacinė forma, taip pat prireikus – ar jis skirtas kūdikiams, vaikams ar suaugusiems:

6.1.1. pavadinimas turi atitikti Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto Rekomendacijas dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų, registruojamų taikant centralizuotą procedūrą, pavadinimų priimtinumą;

6.1.2. stiprumas:

6.1.2.1. vienos dozės, kuri visa suvartojama vienu kartu, preparato stiprumas yra veikliosios medžiagos kiekis vienoje dozuotėje, pvz., 200 mg, 5 TV, 4 mg/4 ml;

6.1.2.2. vienos dozės, kuri visa vienu kartu nesuvartojama, preparato stiprumas yra veikliosios medžiagos kiekis vienoje dozuotėje arba koncentracija mililitre (pvz., 1 mg/ml), grame (pvz., 250 mg/g) ar procentais;

6.1.2.3. daugelio dozių dozuoto preparato stiprumas yra veikliosios medžiagos kiekis vienoje dozuotėje, nedozuoto – koncentracija mililitre, grame arba procentais;

6.1.2.4. vienos dozės miltelių tirpalui arba suspensijai ruošti stiprumas yra veikliosios medžiagos kiekis vienoje dozuotėje;

6.1.2.5. koncentrato tirpalui ruošti stiprumas yra jo koncentracija prieš skiedžiant;

6.1.2.6. transderminio pleistro stiprumas yra vidutinis veikliosios medžiagos kiekis per laiko vienetą (pvz., valandą ar parą), atpalaiduojamas iš pleistro;

6.1.2.7. žodžių „mikrogramai“ ir „nanogramai“ trumpinti negalima;

6.1.2.8. visi stiprumai rašomi tuo pačiu būdu (pvz., 250 mg, 500 mg, 750 mg), prieš kablelį rašomi ne daugiau kaip 3 ženklai; kablelis nerašomas, jei jį lengva pašalinti (pvz., turi būti 250 mg, o ne 0,25 g);

6.1.3. farmacinė forma;

6.1.4. jei vaistinio preparato sudėtyje yra iki trijų veikliųjų medžiagų, veikliųjų medžiagų tarptautiniai, jei jų nėra – bendriniai pavadinimai;

6.2. bendriniai veikliųjų medžiagų pavadinimai ir jų kiekiai vienoje dozuotėje arba, atsižvelgiant į paruošto vartoti vaistinio preparato farmacinę formą, – atitinkamame tūryje arba masėje;

6.3. pagalbinių medžiagų sąrašas (jei pagalbinė medžiaga turi E numerį, pakanka nurodyti tik jį):

6.3.1. parenteraliai, vietiskai, į akis arba inhaliacijoms vartojamiems vaistiniams preparatams – visos pagalbinės medžiagos;

6.3.2. kitiems vaistiniams preparatams – pagalbinės medžiagos, kurių poveikis yra žinomas. Nurodomos medžiagos, įrašytos į sveikatos apsaugos ministro patvirtintą Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašą (toliau – Sąrašas);

6.4. farmacinė forma (gali būti vartojamas Tarnybos patvirtintas trumpasis standartinis terminas) ir kiekis (masė, tūris arba dozių skaičius);

6.5. vartojimo metodas ir būdas; paliekama vietos paskirtai dozei įrašyti; nuoroda „Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį“;

6.6. specialus įspėjimas „Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje“;

6.7. jei reikia, kitas (-i) specialus (-ūs) įspėjimas (-ai);

6.8. tinkamumo vartoti laikas (metai ir mėnuo) (jei yra galimybė – ir Brailio raštu):

6.8.1. metai nurodomi keturiais arabiškais skaitmenimis, mėnuo – dviem, pvz., „Tinka iki 2005 01“. Kai pakuotė ženklinama keliomis kalbomis, data gali būti rašoma remiantis tarptautinių dokumentų nuostatomis. Vaistinis preparatas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos;

6.8.2. jeigu vaistinio preparato tinkamumo vartoti laikas po pirmojo talpyklės atidarymo, tirpinimo arba skiedimo sutrumpėja, reikia nurodyti ir jį, tačiau, jei pastarasis priklauso nuo vaistinio preparato ruošimo, pakanka nuorodos „Tinkamumo laikas paruošus vartoti nurodytas pakuotės lapelyje“. Jei reikia, pradėto vartoti preparato, pvz., radiofarmacinio arba vakcinos, tinkamumo laikas (data ir valanda) nurodomi tiksliai;

6.9. jei yra, specialios laikymo sąlygos;

6.10. specialios atsargumo priemonės dėl nesuvartoto vaistinio preparato ar jo atliekų tvarkymo (jei reikia); nurodoma atliekų surinkimo sistema (jei yra);

6.11. rinkodaros teisės turėtojo pavadinimas ir adresas (jei yra galimybė – telefono ir telefakso numeriai, elektroninio pašto adresas) bei, jei yra galimybė, jo atstovo Lietuvos Respublikai pavadinimas (jei yra galimybė – adresas, telefono ir telefakso numeriai, elektroninio pašto adresas);

6.12. rinkodaros / registracijos pažymėjimo numeris;

6.13. gamintojo serijos numeris;

6.14. pardavimo (išdavimo) tvarka: receptinis, nereceptinis. Jei vaistinis preparatas ar atitinkama jo pakuotė priskirtina stacionariam vaistiniam preparatui, nurodoma: „Skirtas tik sveikatos priežiūros įstaigoms“;

6.15. jeigu vaistinis preparatas nereceptinis – vartojimo instrukcija (indikacijos, dozavimo rekomendacijos, prireikus – kiti išpėjimai, kontraindikacijos);

6.16. informacija, nurodyta Aprašo 6.1 punkte, Brailio raštu (negali būti naudojamas trumparaštis ir santrumpos), atsižvelgiant į reikalavimus, paskelbtus Europos Komisijos Rekomendacijose dėl pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio Brailio raštu. Jei nėra galimybės Brailio raštu pateikti visos informacijos:

6.16.1. gali būti nurodomas tik vaistinio preparato pavadinimas ir stiprumas;

6.16.2. gali būti nurodomas tik vaistinio preparato pavadinimas, kai yra registruotas tik vienas vaistinio preparato stiprumas;

6.16.3. augaliniam vaistiniam preparatui gali būti nurodomas tik jo pavadinimas; jei pavadinimą sudaro veiklioji (-sios) medžiaga (-os), gali būti nurodomas tik augalo pavadinimas ir augalo dalis (jei yra registruotų vaistinių preparatų iš skirtingų to paties augalo dalių);

6.16.4. jei maža pakuotė (talpyklė ne didesnė nei 10 ml) ir nepakanka vietos visai informacijai nurodyti, gali būti pridedama papildoma etiketė;

6.16.5. ant stacionaro vaistinių preparatų pakuotės informacijos Brailio raštu galima nenurodyti pateikus argumentuotą paaiškinimą.

7. Ant išorinės pakuotės gali būti simbolių ar piktogramų, paaiškinančių šiame skyriuje pateiktą ir kitą pacientui naudingą informaciją, atitinkančią preparato charakteristikų santrauką. Šioje informacijoje negali būti reklamos.

8. Ant stacionaro vaistinio preparato išorinės pakuotės gali būti pateikiama tik informacija, nurodyta Aprašo 6.14, 10.2 ir 11 punktuose.

III. VIDINĖS PAKUOTĖS ŽENKLINIMAS

9. Vidinės pakuotės ženklavimas turi atitikti Aprašo 6 punkte nurodytą išorinės pakuotės ženklavimą arba atitinkamai 8 punkte nurodytą pakuotės ženklavimą, išskyrus Aprašo 10 ir 11 punktuose nurodytus atvejus.

10. Ant lizdinės plokštelės arba dvisluoksnės juostelės, įdėtos į išorinę pakuotę, kuri atitinka Aprašo 6 ir 7 punktų arba atitinkamai 8 punkto reikalavimus, turi būti nurodyta bent ši informacija:

10.1. vaistinio preparato pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma (gali būti vartojamas Tarnybos patvirtintas trumpasis standartinis terminas), veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) pavadinimas (-ai), laikantis Aprašo 6.1.1–6.1.4 punktų reikalavimų; leidžiama santrumpa „/μg“, jei visas žodis „mikrogramai“ netelpa ir nekyla pavojaus supainioti mato vienetus;

10.2. rinkodaros teisės turėtojo pavadinimas (gali būti vartojamas pilnas arba sutrumpintas);

10.3. tinkamumo vartoti laikas;

10.4. serijos numeris.

11. Ant mažos vidinės pakuotės, jei neįmanoma sutalpinti visos informacijos, atitinkančios šių taisyklių 6 punkto reikalavimus, turi būti nurodyta bent ši informacija:

11.1. vaistinio preparato pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma, veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) pavadinimas (-ai), laikantis Aprašo 10.1 punkto reikalavimų, ir vartojimo būdas;

11.2. vartojimo metodas;

11.3. tinkamumo vartoti laikas;

11.4. serijos numeris;

11.5. kiekis (masė, tūris arba vienetai).

IV. PAKUOTĖS LAPELIS

12. Į vaistinio preparato išorinę pakuotę turi būti įdėtas pakuotės lapelis, išskyrus atvejį, kai visa šio Aprašo 13 ir 15 punktuose nurodyta informacija nurodoma ant išorinės ar vidinės pakuotės.

13. Vaistinio preparato pakuotės lapelis rengiamas preparato charakteristikų santraukos pagrindu. Jame pateikiama ir toliau nurodyta tvarka išdėstoma ši informacija:

13.1. vaistinio preparato identifikavimo informacija:

13.1.1. pavadinimas, stiprumas ir farmacinė forma laikantis Aprašo 6.1.1–6.1.3 punktų reikalavimų, prireikus – ar jis skirtas kūdikiams, vaikams ar suaugusiems;

13.1.2. bendrinis pavadinimas, jei vaistinio preparato sudėtyje yra viena veiklioji medžiaga, o jo pavadinimas sugalvotas;

13.1.3. farmakoterapinė grupė arba veikimo pobūdis (pacientui suprantamais žodžiais);

13.2. terapinės indikacijos;

13.3. informacija, kurią svarbu žinoti prieš pradėdant vartoti vaistinį preparatą:

13.3.1. kontraindikacijos;

13.3.2. atsargumo priemonės vartojant vaistinį preparatą;

13.3.3. sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika (pvz., su alkoholiu, tabaku, maistu), kuri gali turėti įtakos vaistinio preparato poveikiui;

13.3.4. specialūs įspėjimai;

13.4. būtina tinkamo vartojimo instrukcija:

13.4.1. dozė;

13.4.2. vartojimo metodas ir būdas;

13.4.3. vartojimo dažnis (prireikus nurodyti laiką, kuriuo galima ar būtina vartoti vaistinį preparatą);

13.4.4. jei reikia (atsižvelgiant į vaistinio preparato rūšį):

13.4.4.1. vartojimo trukmė (jei ji ribojama);

13.4.4.2. ką daryti perdozavus vaistinio preparato (simptomai, skubi pagalba);

13.4.4.3. ką daryti užmiršus suvartoti vieną ar kelias dozes;

13.4.4.4. nutraukimo simptomų pavojus, jei reikia;

13.4.4.5. speciali rekomendacija pasitarti su gydytoju arba vaistininku, jei kiltų abejonių dėl vaistinio preparato vartojimo;

13.5. tinkamai vartojant vaistinį preparatą galimas šalutinis poveikis ir (prireikus) ką daryti jam pasireiškus. Būtina nuoroda „Jeigu pasireiškia šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui“;

13.6. nuoroda į ant pakuotės pateiktą tinkamumo laiką ir kita informacija:

13.6.1. įspėjimas, kad nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, preparato vartoti negalima;

13.6.2. jei yra, specialios laikymo sąlygos;

13.6.3. jei reikia, įspėjimas, kad preparato vartoti negalima atsiradus matomiems gedimo požymiams;

13.6.4. visa kokybinė sudėtis (veikliosios ir pagalbinės medžiagos) ir veikliųjų medžiagų kiekiai (bendriniiais pavadinimais, kiekvienam stiprumui ir farmacinei formai atskirai);

13.6.5. farmacinė forma ir kiekis (masė, tūris arba vienetai) (kiekvienam vaistinio preparato

stiprumui ir farmacinei formai atskirai), nurodant (jei yra) stacionaro vaistinio preparato pakuotės;

13.6.6. rinkodaros teisės turėtojo pavadinimas ir adresas (jei yra galimybė – telefono ir telefakso numeriai, elektroninio pašto adresas) bei, jei yra, jo atstovo Lietuvos Respublikai pavadinimas (jei yra galimybė – adresas, telefono ir telefakso numeriai, elektroninio pašto adresas);

13.6.7. gamintojo pavadinimas ir adresas:

13.6.7.1. gamintojas EEE teritorijoje, atsakingas už serijų išleidimą;

13.6.7.2. jei už serijų išleidimą atsakingi keli gamintojai, Tarnybai teikiamame pakuotės lapelyje jie nurodomi visi, o į Lietuvos Respublikos rinkai tiekiamo preparato pakuotę įdėtame pakuotės lapelyje – konkrečią seriją išleidęs gamintojas;

13.7. pavadinimų kiekvienoje valstybėje sąrašas, jei taikant savitarpio pripažinimo ar decentralizuotą procedūrą, EEE valstybėse vaistinis preparatas registruotas skirtingais pavadinimais;

13.8. pakuotės lapelio paskutinio tvirtinimo data;

13.9. jei reikia, informacija, skirta sveikatos priežiūros specialistams.

14. Pateikiant 13.3 punkto informaciją, nurodoma:

14.1. specialioms pacientų grupėms (vaikams, nėščioms ir žindančioms moterims, senyviams ir tam tikromis ligomis sergantiems žmonėms) skiriamų vaistinių preparatų vartojimo ypatybės;

14.2. jei reikia, poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus;

14.3. pagalbinių medžiagų, apie kurias žinoti svarbu, kad vaistinio preparato vartojimas būtų saugus ir veiksmingas, sąrašas. Nurodomos į Sąrašą įrašytos medžiagos (medžiagos pavadinimas rašomas kartu su E numeriu) ir jame pateikta atitinkama informacija.

15. Pakuotės lapelyje gali būti simbolių ar piktogramų, paaškinančių pateikiamą informaciją ar kitą pacientui naudingą informaciją, atitinkančią preparato charakteristikų santrauką, tačiau neturinčią reklaminio pobūdžio.

16. Pakuotės lapelis rengiamas:

16.1. atsižvelgiant į konsultacijų su atitinkamomis pacientų grupėmis rezultatus ir užtikrinant, kad jis būtų suprantamas, aiškus ir lengvai naudojamas;

16.2. vartotojui suprantamais žodžiais, kad jis, remdamasis šiuo tekstu, galėtų tinkamai vartoti vaistinį preparatą, prireikus pasitarti su gydytoju ar vaistininku;

16.3. be reklaminio pobūdžio informacijos;

16.4. papildomai (pacientų organizacijoms paprašius) – akliesiems ir silpnaregiams suprantama forma.

V. SPECIALŪS REIKALAVIMAI KAI KURIOMS VAISTINIŲ PREPARATŲ GRUPĖMS

17. Ant homeopatinio vaistinio preparato pakuotės (vidinės, išorinės) ir pakuotės lapelio aiškiai ir įskaitomai turi būti nurodyta „Homeopatinis vaistinis preparatas“. Šis reikalavimas netaikomas Aprašo 18 punkte nurodytiems homeopatiniams vaistiniams preparatams.

18. Ant homeopatinų vaistinių preparatų, registruojamų pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintą Supaprastintos homeopatinų vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašą, pakuotės (vidinės, išorinės) ir pakuotės lapelyje turi būti tik tokia informacija:

18.1. homeopatinės žaliavos (žaliavų) mokslinis pavadinimas ir praskiedimo laipsnis, nurodomas po pavadinimo. Laipsnį galima žymėti Europos farmakopėjoje, o jei joje nėra, oficialiose galiojančiose Europos Sąjungos valstybių narių farmakopėse nurodytais simboliais. Jei homeopatinio vaistinio preparato sudėtyje yra dvi ar daugiau žaliavų, ant pakuotės (vidinės, išorinės) kartu su moksliniais žaliavų pavadinimais gali būti nurodytas ir sugalvotas pavadinimas;

18.2. rinkodaros teisės turėtojo, jei reikia – homeopatinio vaistinio preparato gamintojo, pavadinimas ir adresas (jei yra galimybė – telefono ir telefakso numeriai, elektroninio pašto adresas);

18.3. vartojimo būdas;

18.4. tinkamumo vartoti laikas pagal Aprašo 6.8 punkto reikalavimus;

18.5. farmacinė forma (gali būti vartojamas Tarnybos patvirtintas trumpasis standartinis terminas) ir preparato kiekis pakuotėje;

18.6. specialios laikymo sąlygos (jei yra);

18.7. ypatingi išpėjimai (jei būtina);

18.8. serijos numeris;

18.9. registracijos pažymėjimo numeris;

18.10. užrašas „Homeopatinis vaistinis preparatas be patvirtintų terapinių indikacijų“;

18.11. nurodymai:

18.11.1. „Prieš vartodami preparatą pasitarkite su gydytoju homeopatu“;

18.11.2. „Jei vartojant preparatą simptomai išlieka, kreipkitės į bendrosios praktikos gydytoją“.

19. Aprašo 18 punkto reikalavimai taikomi ir antroposofiniams preparatams, išskyrus 18.10 punkto, nes vietoj termino „homeopatinis vaistinis preparatas“ turi būti nurodoma „antroposofinis vaistinis preparatas“.

20. Ant tradicinių augalinių vaistinių preparatų, kurių rinkodaros teisės suteikiama pagal sveikatos apsaugos ministro patvirtintą Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašą, pakuotės (vidinės, išorinės) ir pakuotės lapelyje papildomai turi būti šios nuorodos:

20.1. „Tradicionis augalinis vaistinis preparatas, kurio indikacijos pagrįstos tik ilgalaikiu vartojimu“;

20.2. „Jei preparato vartojimas neveiksmingas arba sukelia šalutinį poveikį, nepamirėta ant pakuotės ar pakuotės lapelyje, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku“.

21. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra radionuklidų, išorinė pakuotė (kartono dėžė ir talpyklė) turi būti ženklinama pagal Tarptautinės atominės energetikos agentūros radioaktyviųjų medžiagų saugaus transportavimo reglamentą. Be to, ženklimas turi atitikinti 22 ir 23 punktų nuostatas.

22. Radiofarmacinių preparatų etiketėje ant išorinės pakuotės (skydo) papildomai turi būti:

22.1. išsamiai paaiškinti ant buteliuko nurodyti kodai;

22.2. vienos dozės ar buteliuko radioaktyvumas, jei būtina, nustatytu laiku ir data;

22.3. kapsulių skaičius, o jeigu tai skystis, – mililitrų kiekis talpyklėje.

23. Ant buteliuko turi būti pateikta tokia informacija:

23.1. vaistinio preparato pavadinimas arba kodas, tarp jų ir radionuklido pavadinimas arba cheminis simbolis;

23.2. serijos numeris bei tinkamumo vartoti laikas;

23.3. tarptautinis radioaktyvumą žymintis simbolis;

23.4. gamintojo pavadinimas ir adresas;

23.5. radioaktyvumo kiekis, kaip nurodyta 22.2 punkte.

24. Prie radiofarmacinių preparatų, radionuklidų generatorių, radiofarmacinių preparatų komplektų ar radionuklidų pirmtakų pakuočių turi būti pridėtas išsamus pakuotės lapelis. Jame papildomai turi būti nurodytos visos atsargumo priemonės, kurių būtina imtis darbuotojui ir pacientui vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo metu, ir specialios atsargumo priemonės, kurių reikia imtis sunaikinant pakuotę bei jos nepanaudotą turinį.

25. Retuosius vaistinius preparatus, įrašytus į Bendrijos vaistinių preparatų registrą, leidžiama platinti pakuotėmis, paženklintomis anglų, prancūzų ar vokiečių kalba.

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
Ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

**PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ, KURIOS TURI BŪTI NURODOMOS ANT VAISTINIO
PREPARATO PAKUOTĖS IR PAKUOTĖS LAPELYJE, SĄRAŠAS**

Pavadinimas		E nume ris	Vartojimo būdas	Minimalus pagalbinės medžiagos kiekis, kai reikia ją nurodyti	Informacija pakuotės lapelyje	Komentarai
lietuvių kalba	atitikmuo anglų kalba					
Aprotininas	<i>Aprotinin</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti padidėjusio jautrumo ar sunkių alerginių reakcijų.	Šiuo atveju vietinis vartojimo būdas siejamas su vietomis, iš kurių vaistinis preparatas gali patekti į kraują (pvz., žaizdomis, kūno ertmėmis).
Žemės riešutų aliejus	<i>Arachis oil (peanut oil)</i>		Visi	Bet koks	Vaisto sudėtyje yra žemės riešutų aliejaus. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, šio vaisto Jums vartoti negalima.	Išgryninto žemės riešutų aliejaus sudėtyje gali būti žemės riešutų baltymo. Europos farmakopėjos (PhEur) monografijose baltymo pėdsakų mėginio nėra. Preparato charakteristikų santraukoje (SPC) - kontraindikacija.
Aspartamas	<i>Aspartame</i>	E951	Geriamasis	Bet koks	Sudėtyje yra medžiagos, iš kurios susidaro fenilalaninas. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.	
Azodažikliai, pvz., tartrazinas, saulėlydžio geltonasis FCF, azorubinas, karmosinas, amarantas, ponso 4R, kochinelas raudonasis A,	<i>Azo colouring agents: for example, tartrazine, sunset yellow FCF, azorubine, carmoisine, amaranth,</i>	E102 E110 E122 E123 E124	Geriamasis	Bet koks	Gali sukelti alerginių reakcijų.	

briliantinis juodasis BN, juodasis PN	<i>ponceau 4R, cochineal red A, brilliant black BN, black PN</i>	E151				
Benzalkonio chloridas	<i>Benzalkonium chloride</i>		Akims	Bet koks	Gali sudirginti akis. Turi nepatekti ant minkštųjų kontaktinių lęšių. Prieš vartojimą kontaktinius lęšius reikia išimti (vėl juos galima įdėti ne anksčiau kaip po 15 min.). Keičia minkštųjų kontaktinių lęšių spalvą.	
			Vietinis		Dirgina, gali sukelti odos reakcijų.	
			Įkvepiamas	10 mikrogramų palenkančioje dozėje	Gali sukelti bronchų spazmą.	
Benzilo alkoholis	<i>Benzyl alcohol</i>		Parenterinis	Mažiau kaip 90 mg/kg per parą	Negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams. Kūdikiams ir vaikams iki 3 metų gali sukelti toksinių ir alerginių reakcijų.	SPC – „anafilaktoidinių“ vietoj „alerginių“. Informaciniame lapelyje ir SPC nurodomas benzilo alkoholio kiekis (mg) <tūryje>.
				90 mg/kg per parą	Negalima skirti neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams. Dėl mirtinų toksinių reakcijų pavojus suvartojus daugiau kaip 90 mg/kg benzilo alkoholio per parą šio vaisto negalima skirti kūdikiams ir vaikams iki 3 metų.	Informaciniame lapelyje ir SPC nurodomas benzilo alkoholio kiekis <tūryje>.
Benzoinė rūgštis ir benzoatai, pvz.,	<i>Benzoic acid and benzoates,</i>	E210 E211 E212	Vietinis	Bet koks	Truputį dirgina odą, akis ir gleivinę	
benzoinė rūgštis, natrio benzoatas, kalio benzoatas	<i>for example, benzoic acid, Sodium benzoate, potassium benzoate</i>		Parenterinis	Bet koks	Gali didinti naujagimių geltos riziką.	
Bergamočių aliejus Bergaptenas	<i>Bergamot oil Bergapten</i>		Vietinis	Bet koks	Gali didinti jautrumą ultravioletinei (natūraliai ir dirbtinei saulės) šviesai.	Nurodyti nereikia, kai aliejaus sudėtyje bergapteno nėra.

Bronopolis	<i>Bronopol</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	
Butilintas hidroksianizolas	<i>Butylated hydroxyanisole</i>	E320	Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą) ar sudirginti akis ir gleivinę.	
Butilintas hidroksitoluenas	<i>Bbutylated hydroxytoluene</i>	E321	Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą) ar sudirginti akis ir gleivinę.	
Cetostearilo alkoholis, įskaitant cetilo alkoholį	<i>Cetosteryl alcohol including Cetyl alcohol</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	
Chlorokrezolis	<i>Chlorocresol</i>		Vietinis Parenterinis	Bet koks	Gali sukelti alerginių reakcijų.	
Cukrus (sacharozė)	<i>Sucrose</i>		Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius
				5g	Dozėje yra x g cukraus (sacharozės). Cukriniu diabetu sergantiems pacientams būtina į tai atsižvelgti	
				Bet koks	Gali kenkti dantims.	Informaciją būtina pateikti, tik kai vaistinis preparatas gali būti skirtas vartoti ilgai (pvz., 2 savaites ar ilgiau).
Dimetilsulfoksidas	<i>Dimethyl sulphoxide</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sudirginti odą.	

Etanolis	<i>Ethanol</i>		Geriamasis Parenterinis	Mažiau kaip 100 mg dozėje	Šio vaisto sudėtyje yra mažas etanolio kiekis (mažiau kaip 100 mg <dozėje>) etanolio (alkoholio).	Teiginys skirtas tėvams ir vaikams nurašyti, kad alkoholio kiekis preparato sudėtyje yra mažas.
				100 mg – 3 g dozėje	Šio vaisto sudėtyje yra.... tūrio % etanolio (alkoholio), t. y. iki.... mg dozėje (atitinka.... ml alaus,.... ml vyno). Kenksmingas sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindymams, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.	Informaciniame lapelyje būtina nurodyti ekvivalentinį alaus ir vyno tūrį, apskaičiuotą laikant, kad aluje yra 5 %, vyne – 12 % etanolio. Skirtingose informacinio lapelio dalyse gali tekti pateikti atskirus įspėjimus.
				3 g dozėje	Šio vaisto sudėtyje yra.... tūrio % etanolio (alkoholio), t. y. iki.... mg dozėje (atitinka... ml alaus,... ml vyno). Kenksmingas sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindymams, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams. Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali keisti kitų vaistų poveikį. Alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, gali trikdyti gebėjimą vairuoti ar dirbti su technika.	
Fenilalaninas	<i>Phenylalanine</i>		Visi	Bet koks	Šio vaisto sudėtyje yra fenilalanino. Gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija.	

Formaldehidas	<i>Formaldehyde</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	
			Geriamasis	Bet koks	Gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.	
Fruktozė	<i>Fructose</i>		Geriamasis Parenterinis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.
				5g	Dozėje yra x g fruktozės. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.	
			Geriamasis (skysčiai, kietosios pastilės, kramtomosios tabletės)	Bet koks	Gali kenkti dantims.	Informaciją būtina pateikti, tik kai vaistinis preparatas gali būti skirtas vartoti ilgai (pvz., 2 savaites ar ilgiau).
Galaktozė	<i>Galactose</i>		Parenterinis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, pvz., galaktozemija.
			Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės

			Geriamasis Parenterinis	5g	Dozėje yra x g galaktozės. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.	netoleravimas, pvz., galaktozėmija arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.
Glicerolis	<i>Glycerol</i>		Geriamasis	10 g dozėje	Gali sukelti galvos skausmą, skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.	
			Į tiesiąją žarną		Gali truputį laisvinti vidurius.	
Gliukozė	<i>Glucose</i>		Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.
			Geriamasis Parenterinis	5g	Dozėje yra x g gliukozės. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.	
			Geriamasis (skysčiai, kietosios pastilės, kramtomosios tabletės)	Bet koks	Gali kenkti dantims.	Informaciją būtina pateikti, tik kai vaistinis preparatas gali būti skirtas vartoti ilgai (pvz., 2 savaites ar ilgiau).
Heparinas (kaip pagalbinė medžiaga)	<i>Hepar (as an excipient)</i>		Parenterinis	Bet koks	Gali sukelti alerginių reakcijų ir kraujo ląstelių kiekio sumažėjimą bei dėl to sutrikdyti kraujo krešėjimą. Jei yra buvę heparino sukeltų alerginių reakcijų, negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje jo yra.	
Hidrintas gliukozės sirupas (arba skystasis maltitolis)	<i>Hydrogenated Glucose syrup (or Maltitol Liquid)</i>		Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

				10 g	Gali truputį laisvinti vidurius. 1 g hidrinto gliukozės sirupo energinė vertė – 2,3 kcal.	
Invertuotasis cukrus	<i>Invert sugar</i>		Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.
				5g	Dozėje yra x g fruktozės ir gliukozės mišinio. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.	
			Geriamasis (skysčiai, kietosios pastilės, kramtomosios tabletės)	Bet koks	Gali kenkti dantims.	Informaciją būtina pateikti, tik kai vaistinis preparatas gali būti skirtas vartoti ilgai (pvz., 2 savaites ar ilgiau).
Kalis	<i>Potassium</i>		Parenterinis	Mažiau kaip 1 mmol <dozėje>	Šio vaisto <dozėje> yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.	Informacija apie suminį K ⁺ kiekį vaistinio preparato sudėtyje.
			Parenterinis Geriamasis	1 mmol dozėje	Šioje vaisto <dozėje> yra x mmol (arba y mg) kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.	Ypač svarbu pediatri-nėmis dozėmis vartojamiems preparatams, siekiant informuoti jų skiriančius gydytojus ir nuraminti tėvus, kad K ⁺ kiekis mažas.
			Parenterinis (į veną)	30 mmol/1	Gali sukelti skausmą injekcijos vietoje.	
Ksilitolis	<i>Xylitol</i>		Geriamasis	10 g	Gali laisvinti vidurius. 1 g ksilitolio energinė vertė – 2,4 kcal.	

Kviečių krakmolą	<i>Wheat Starch</i>		Geriamasis	Bet koks	Tinka sergantiems celiakija. Šio vaisto negalima vartoti kviečiams alergiškiems pacientams (ši liga skiriasi nuo celiakijos).	Kviečių krakmolo sudėtyje gali būti glitimo, tačiau tik pėdsakai, todėl jis laikomas saugiu sergantiems celiakija (glitimo kiekis kviečių krakmole nustatomas bendro baltymo kiekio nustatymo tyrimu, aprašytu Ph Eur monografijoje).
Laktitolis	<i>Lactitol</i>	E966	Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, galaktozės netoleravimas, galakto-zemija arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.
				10 g	Gali truputį laisvinti vidurius. 1 g laktitolio energinė vertė – 2,1 kcal.	
Laktozė	<i>Lactose</i>		Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – <i>Lapp</i> laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

				5g	Dozėje yra x g laktozės (x/2 g gliukozės ir x/2 g galaktozės). Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.	
Lanolinas (žr. vilnų riebalai)	<i>Lanolin (see Wool Fat)</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	
Lateksas Natūrali guma (lateksas)	<i>Latex Natural Rubber (latex)</i>		Visi	Bet koks	Šioje vaisto talpyklės sudėtyje yra lateksi-nės gumos. Gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.	Nėra tipinė pagalbinė medžiaga, tačiau įspėjimas laikomas būtinu.
Makrogolglicerolio ricinoleatas Makrogolgli-cerolio hidroksistearatas	<i>Castor oil polyoxyl Castor oil polyoxyl hydrogenated</i>		Parenterinis	Bet koks	Gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.	
			Geriamasis	Bet koks	Gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą	
			Vietinis	Bet koks	Gali sukelti odos reakcijų.	
Maltitolis Izomaltitolis Skystasis maltitolis (žr. hidrintą gliukozės sirupą)	<i>Maltitol Isomaltitol Maltitol liquid (see Hydrogenated Glucose Syrup)</i>	E965 E953	Geriamasis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.
				10 g	Gali truputį laisvinti vidurius. 1 g maltitolio (izomaltitolio) energinė vertė – 2,3 kcal.	
Manitolis	<i>Mannitol</i>	E421	Geriamasis	10 g	Gali truputį laisvinti vidurius.	
Natris	<i>Sodium</i>		Parenterinis	Mažiau kaip 1 mmol<dozėje>	Šio vaisto <dozėje> yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.	Informacija apie suminį Na ⁺ kiekį vaistinio preparato sudėtyje. Ypač svarbu pediatri-nėmis dozėmis vartojamiems preparatams, siekiant informuoti jų skiriančius gydytojus ir nuraminti tėvus, kad Na ⁺ kiekis mažas.

			Geriamasis Parenterinis	1 mmol <dozėje>	Šioje vaisto <dozėje> yra x mmol (arba y mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.	
Organiniai gyvsidabrio junginiai, pvz., tiomersalis, fenilgyvsidabrio acetatas, fenilgyvsidabrio boratas, fenilgyvsidabrio nitratas	<i>Organic Mercury compounds, for example, thiomersal, phenylmercuric acetate, phenylmercuric borate, phenylmercuric nitrate</i>		Akims	Bet koks	Gali sukelti alerginių reakcijų.	
			Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų, pvz., kontaktinį dermatitą, ir pakeisti odos spalvą.	
			Parenterinis	Bet koks	Šio vaisto sudėtyje yra konservanto (tio-mersalio). Jums / Jūsų vaikui gali pasireikšti alerginė reakcija. Jei Jums / Jūsų vaikui nustatyta alergija, pasakykite gydytojui. Jei Jums / Jūsų vaikui yra buvę sveikatos sutrikimų po skiepų, pasakykite gydytojui.	Žr. Europos vaistų agentūros pranešimą visuomenei, 1999-07-08. Nuoroda: EMEA/20962/99.
Parahidroksibenzoatai ir jų esteriai, pvz., etilhidroksibenzoatas, propilhidroksibenzoatas,	<i>Parahydroxybenzoates and their esters, for example, ethyl hydroxybenzoate,</i>	E214	Geriamasis Akims Vietinis	Bet koks	Gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.	
propilhidroksibenzoatas, natrio propilhidroksibenzoatas, metilhidroksibenzoatas, natrio metilhidroksibenzoatas	<i>propylhydroxybenzoate, sodium propylhydroxybenzoate, methylhydroxybenzoate, sodium methylhydroxybenzoate</i>	E216 E217 E218 E219	Parenterinis Įkvepiamasis	Bet koks	Gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos, ir išimtiniais atvejais bronchų spazmą.	
Peru balzamas	<i>Balsam of Peru</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti odos reakcijų.	
Propilenglikolis ir jo esteriai	<i>Propylene glycol and esters</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sudirginti odą.	
			Geriamasis Parenterinis	Suaugusiesiems 400 mg/kg Vaikams 200 mg/kg	Gali sukelti panašių simptomų kaip alkoholis.	
Sezamų aliejus	<i>Sesame oil</i>		Visi	Bet koks	Retais atvejais gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.	

Sojų aliejus (įskaitant hidrintą)	<i>Soya oil (and Hydrogenated Soya oil)</i>		Visi	Bet koks	Vaisto sudėtyje yra sojų aliejaus. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums Šio vaisto vartoti negalima.	Kaip žemės riešutų aliejui. SPC – kontraindikacija
Sorbitolis	<i>Sorbitol</i>	E420	Geriamasis Parenterinis	Bet koks	Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Šį vaistą.	Rekomendacija SPC: Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.
			Geriamasis	10 g	Gali laisvinti vidurius. 1 g sorbitolio energinė vertė – 2,6 kcal.	
Sorbo rūgštis ir jos druskos	<i>Sorbic acid and salts</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	Sorbo rūgštis ir jos druskos
Stearilo alkoholis	<i>Stearyl alcohol</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	
Sulfitai, įskaitant metabisulfitus, pvz., sieros dioksidas, natrio sulfitas, natrio-vandenilio sulfitas, natrio metabisulfitas, kalio metabisulfitas, kalio-vandenilio sulfitas	<i>Sulphites including metabisulphites, for example: sulphur dioxide, sodium sulphite, sodium bisulphite, sodium metabisulphite, potassium metabisulphite, potassium bisulphite</i>	E220 E221 E222 E223 E224 E228	Geriamasis Parenterinis Įkvepiamas	Bet koks	Retais atvejais gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.	
Vilnų riebalai (lanolinas)	<i>Wool Fat (Lanolin)</i>		Vietinis	Bet koks	Gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą).	

PATVIRTINTA

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos
ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymu
Nr. V-596

VAISTINIO PREPARATO RINKODAROS TEISĖS PERLEIDIMO KITAM ASMENIUI TVARKOS APRAŠAS

I. BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašas (toliau – Aprašas) reglamentuoja vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimo kitam asmeniui procedūrą, paraiškos perleisti vaistinio preparato rinkodaros teisę ir dokumentų pateikimą, nagrinėjimą ir sprendimo priėmimą.

2. Vaistinio preparato rinkodaros teisė perleidžiama rinkodaros teisės turėtojo ir asmens, kuriam perleidžiama rinkodaros teisė, tarpusavio susitarimu. Perleidžiant rinkodaros teisę, vaistinio preparato rinkodaros ir (ar) registracijos pažymėjimo (toliau – rinkodaros pažymėjimas) sąlygos nesikeičia.

3. Vartojamos sąvokos:

Gavėjas – juridinis asmuo, kuriam perleidžiama vaistinio preparato rinkodaros teisė. Jis turi būti įsteigtas Europos ekonominės erdvės (EEE) valstybėje.

Pareiškėjas – vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas ar jo atstovas, kuris teikia paraišką ir dokumentus perleisti rinkodaros teisę kitam asmeniui.

Rinkodaros teisės perleidimas – procedūra, kurios metu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) sprendimu anksčiau suteikta vaistinio preparato rinkodaros teisė perleidžiama gavėjui, kai pastarasis yra kitas (juridinis) asmuo negu ankstesnis rinkodaros teisės turėtojas.

Kitos Apraše vartojamos sąvokos atitinka Lietuvos Respublikos farmacijos įstatyme (Žin., 2006, Nr. [78-3056](#)) vartojamas sąvokas.

II. PARAIŠKOS IR DOKUMENTŲ TEIKIMAS

4. Vaistinio preparato rinkodaros teisės turėtojas, norėdamas perleisti vaistinio preparato rinkodaros teisę gavėjui, turi pateikti Tarnybai jos patvirtintos formos paraišką ir dokumentus.

5. Vaistinio preparato stiprumams ir (ar) farmacinėms formoms, kurios priklauso bendrajai rinkodaros teisei, gali būti pildoma viena paraiška identiškam rinkodaros teisės perleidimui.

6. Paraiškoje nurodoma:

6.1. vaistinio preparato, kurio rinkodaros teisę siekiama perleisti, pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma ir veiklioji medžiaga;

6.2. rinkodaros pažymėjimo numeris ir rinkodaros teisės suteikimo data;

6.3. pareiškėjo pavadinimas ir adresas;

6.4. gavėjo pavadinimas ir adresas;

6.5. data, nuo kada gavėjas gali perimti visas su vaistinio preparato rinkodaros teise susijusias pareigas, bet ne vėlesnė kaip 6 mėnesiai po paraiškos perleisti rinkodaros teisę teikimo Tarnybai datos;

6.6. asmens kontaktams vardas, pavardė, darbo vieta ir jos adresas, telefono, fakso numeriai, el. paštas;

7. Kartu su paraiška pateikiama:

7.1. patvirtinimas, kad perleidžiama vaistinio preparato rinkodaros teisės suteikimo ar registravimo byla yra pilnai sukomplektuota ir prieinama arba jos kopija buvo perduota gavėjui;

7.2. gavėjo dokumentai, patvirtinantys jo tinkamą pasirengimą vykdyti Farmacijos įstatymo 15 straipsnio nustatytas rinkodaros teisės turėtojo pareigas, kuriuose nurodoma:

7.2.1. kvalifikuoto asmens, atsakingo už farmakologinį budrumą, vardas, pavardė, gyvenimo aprašymas, darbo vieta ir jos adresas, telefono, fakso numeriai, el. paštas;

7.2.2. EEE valstybėje įsteigtos mokslo tarnybos, kuri kaupis informaciją apie tiekiamus rinkai vaistinius preparatus, pavadinimas, adresas, atsakingas asmuo, jo telefono, fakso numeriai, el. paštas;

7.3. siūloma preparato charakteristikų santrauka, pakuotės ženklavimo tekstai, pakuotės lapelis (palyginti su galiojančiais, juose privalo skirtis rinkodaros teisės turėtojo duomenys, o kitų keitimų, išskyrus patikslinimus pagal Tarnybos patvirtintas formas, negali būti);

7.4. jei keitėsi pakuotės dizainas – paženklintų vidinės ir, jei yra, išorinės pakuočių spalvoti maketai ar išklotinės;

7.5. elektroninė laikmena, kurioje įrašyti Aprašo 7.3 ir 7.4 (jei yra) punktuose nurodyti dokumentai, identiški pateiktiems rinkodaros teisės perleidimo byloje;

7.6. dokumento, patvirtinančio, kad sumokėta nustatyto dydžio valstybės rinkliava, kopija.

8. Paraišką pagal Aprašo 6.5 punktą nurodytą informaciją ir 7.1 punkte nurodytą dokumentą turi pasirašyti pareiškėjas ir gavėjas.

III. PARAIŠKOS IR DOKUMENTŲ NAGRINĖJIMAS IR SPRENDIMO PRIĖMIMAS

9. Tarnyba turi išnagrinėti ir priimti sprendimą dėl rinkodaros teisės perleidimo per 30 dienų nuo reikiamų dokumentų priėmimo.

10. Tarnybai paprašius pateikti papildomų duomenų ar informacijos, susijusios su vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimo byloje pateikta informacija ir (ar) dokumentais, pareiškėjas juos turi pateikti ne vėliau kaip per 30 dienų nuo Tarnybos prašymo raštu išsiuntimo. Laikas, per kurį pareiškėjas pateikia prašomą informaciją ir (ar) dokumentus, į nagrinėjimo laiką neįskaičiuojamas.

11. Tarnyba priima sprendimą patvirtinti vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimą viršininko įsakymu, kuriame nurodoma rinkodaros teisės perleidimo data. Priėmusi tokį sprendimą, Tarnyba:

11.1. išduoda gavėjui vaistinio preparato rinkodaros pažymėjimą;

11.2. patikslina duomenis Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registre;

11.3. paskelbia informaciją apie tai „Valstybės žinių“ priede „Informaciniai pranešimai“ ir savo interneto svetainėje.

12. Neigiamas sprendimas priimamas, jei:

12.1. pateikti ne visi reikiami dokumentai arba jie neatitinka nustatytų reikalavimų;

12.2. paaiškėja, kad buvo pateikta klaidinga informacija;

12.3. gavėjas neatitinka Farmacijos įstatymo rinkodaros teisės turėtojui nustatytų reikalavimų.

13. Apie priimtą neigiamą sprendimą Tarnyba turi informuoti pareiškėją raštu per dešimt darbo dienų nuo sprendimo priėmimo, nurodyma tokio sprendimo priežastis.

IV. BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

14. Pareiškėjas ir (ar) gavėjas turi teisę teisės aktų nustatyta tvarka apskųsti Tarnybos priimtą sprendimą neleisti perleisti rinkodaros teisės.

Pakeitimai:

1.

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija, Įsakymas

Nr. [V-703](#), 2009-08-28, Žin., 2009, Nr. 107-4486 (2009-09-08), i. k. 1092250ISAK000V-703

Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymo Nr. V-596 "Dėl Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, Vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Vaistinio preparato rinkodaros teisės perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo" pakeitimo