

20/2010. (IV. 29.) EüM rendelet egyes gyógyszerészeti tárgyú egészségügyi miniszteri rendeletek módosításáról

Hatályosság: 2010.04.30 - 2010.06.01

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (5) bekezdés *a*) pontjában, az 5. § tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (5) bekezdés *g*) pontjában, továbbá a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény 77. § (2) bekezdés *b*) pontjában, a 6. § tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (5) bekezdés *n*) pontjában, a 7–9. § tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (5) bekezdés *j*) pontjában, és a 10. § tekintetében az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény 32. § (5) bekezdés *e*) pontjában kapott felhatalmazás alapján, az egészségügyi miniszter feladat- és hatásköréről szóló 161/2006. (VII. 28.) Korm. rendelet 1. § *a*) pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva a következőket rendelem el:

1. Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet módosítása

1. § (1) Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet [a továbbiakban: 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet] 2. § (1) bekezdése a következő 25. ponttal egészül ki:

(E rendelet alkalmazásában)

„25. nem jelentős manipuláció: az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet I. melléklete szerinti manipulációk.”

(2) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 2. § (2) bekezdése a következő 14–17. ponttal egészül ki:

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

„14. biológiai gyógyszer: az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló 2004. március 31-i 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet mellékletének 1. pontjában meghatározott biotechnológiai gyógyszer, a 13. pont szerinti fejlett terápiás gyógyszer, az immunológiai gyógyszer, a stabil

vérkészítmény, valamint az olyan egyéb gyógyszer, amelyet, vagy amely hatóanyagát mikrobiológiai kultúrák segítségével, vagy emberi, illetve állati szövetből történő extrakcióval állítanak elő, így különösen a hormonok, citokinek, enzimek és egyéb fermentációval előállított komplex fehérjetermészetű szerek;

15. hasonló biológiai gyógyszer: a 7. § (8) bekezdésében meghatározott módon értékelt és engedélyezett gyógyszer;

16. génterápiás gyógyszer: a fertőző betegségek elleni oltóanyagok kivételével az olyan biológiai gyógyszerkészítmény, amelynek hatóanyaga rekombináns nukleinsavból áll vagy azt tartalmaz, és egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából emberi szervezetben kerül felhasználásra vagy emberi szervezetbe kerül bejuttatásra, továbbá terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatása közvetlenül a benne található nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett termékhez kötődik;

17. szomatikus sejterápiás gyógyszer: biológiai gyógyszerkészítmény, amely olyan sejtekből vagy szövetekből áll, vagy olyan sejteket vagy szöveteket tartalmaz, amelyeknek a klinikai használat szempontjából releváns biológiai sajátosságai, fiziológiai funkciói vagy szerkezeti tulajdonságai jelentős manipulálás következtében megváltoztak, vagy amelyeket a recipiensben és a donorban nem ugyanazon alapvető funkció/funkciók betöltésére szánnak, továbbá sejtjei vagy szövetei farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatása révén betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmas, vagy ebből a célból emberi szervezetben kerül felhasználásra vagy emberi szervezetbe kerül bejuttatásra.”

(3) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 4. § *b*) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

(A gyógyszer forgalomba hozatali engedély kiadását megelőző értékelése szempontjából)

„*b*) új gyógyszernek minősülhet az olyan gyógyszer is, amelynek adagolása, javallata vagy gyártásának módja a már engedélyezettől eltér.”

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

(4) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés *a*) pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

[Az (1) bekezdés szerinti kérelemnek az – 1. számú mellékletben foglaltak alapján – tartalmaznia kell:]

„*a*) a kérelmező számlázási és levelezési címét;”

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

(5) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (2) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(2) Az (1) bekezdést kell alkalmazni akkor is, ha a referencia-gyógyszer **Magyarországon** nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Ebben az esetben a kérelmezőnek a kérelemben meg kell jelölnie a referencia-gyógyszert engedélyező tagállam nevét.”

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

(6) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet „A forgalomba hozatali engedély iránti kérelem” alcíme a következő 7/A. §-sal egészül ki:

„7/A. § (1) A 7. § (1) bekezdésében foglaltaktól eltérően, ha a 7. § (10) bekezdése alkalmazásával engedélyezett hivatkozott gyógyszer jól megalapozott gyógyászati felhasználású hatóanyaga vonatkozásában új javallatra jelentős preklinikai vagy klinikai vizsgálatok alapján valamely tagállam illetékes hatósága vagy a Bizottság engedélyt ad ki, akkor e javallat tekintetében a más, ugyanazon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer engedélyezési eljárása során csak akkor nem kell az 5. § (2) bekezdés *kb)* és *kc)* alpontjában jelölt dokumentumokat benyújtani, ha a jól megalapozott gyógyászati felhasználású hatóanyagot tartalmazó hivatkozott gyógyszer e bekezdésben említett új javallatára kiadott legkorábbi engedély egy évnél régebbi.

(2) Az (1) bekezdést kell alkalmazni akkor is, ha a hivatkozott gyógyszer Magyarországon nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Ebben az esetben a kérelmezőnek a kérelemben meg kell jelölnie a hivatkozott gyógyszert engedélyező tagállamot.

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

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

(7) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 9. § (3) bekezdés *a)* pontja helyébe a következő rendelkezés lép:

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

„*a)* a kérelmező számlázási és levelezési címét;”

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

a) kérelmező

(8) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 13. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(1) Ha az OGYI az értékelés során megállapítja, hogy a gyógyszer megfelel a Gytv. 5. § (2) bekezdésében és az e rendeletben meghatározott feltételeknek, – a (2) bekezdés kivételével – a gyógyszer hagyományos növényi gyógyszerként történő forgalomba hozatalát engedélyezi.”

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

(9) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 15. § (6) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(6) Ha az OGYI az értékelés során megállapítja, hogy a gyógyszer megfelel a Gytv. 5. § (2) bekezdésében és az e rendeletben meghatározott feltételeknek, a gyógyszer forgalomba hozatalát engedélyezi. Az engedélyezési eljárás során hozott **határozatot** az OGYI **elektronikus úton is közli az** Országos Egészségbiztosítási Pénztár központi szervével, valamint – immunológiai gyógyszer esetén – az OEK-kal.”

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

(10) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 15. § (8) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(8) Az OGYI az (5) bekezdés szerinti értékelő jelentést – az üzleti szempontból bizalmas információk törlését követően – a forgalomba hozatali engedély kiadásával egyidejűleg a honlapján közzéteszi.”

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

(11) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet „A gyógyszerek osztályozása” alcíme a következő 18/A. §-sal egészül ki:

„18/A. § Ha az EGT-ben valamely gyógyszer osztályozásának módosítását jelentős preklinikai vagy klinikai tanulmányok alapján engedélyezték, az OGYI, amikor más kérelmező vagy forgalomba hozatali engedély jogosultja ugyanazon hatóanyag besorolásának módosítására irányuló kérelmét vizsgálja, nem veszi figyelembe e vizsgálatok eredményeit egy éven át azt követően, hogy az első módosítást engedélyezték. E § alkalmazása során a 7. § (2)–(9) bekezdését is alkalmazni kell.”

(12) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 23. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(1) Az OGYI kölcsönös elismerési, illetve a decentralizált eljárás esetében, **ha nem referencia hatóság, a referencia tagállam által elkészített értékelő jelentés vagy az értékelő jelentés tervezetének** kézhezvételét követő 90 napon belül jóváhagyja az értékelő jelentést, az alkalmazási előírást, valamint a címkét és betegtájékoztatót vagy azok tervezetét, és erről tájékoztatja a referencia-tagállamot.”

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

(13) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 23. §-a a következő (3) bekezdéssel egészül ki:

„(3) Az (1) bekezdés szerinti eljárásban az OGYI megkeresése esetén az OEK szakértőként jár el.”

(14) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 33. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(1) Az OGYI honlapján közzéteszi:

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

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

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

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

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

(15) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 33. § (3) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(3) Az OGYI az (1) bekezdésben meghatározottakon túl honlapján közzéteszi az általa forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek alkalmazási előírásának naprakész gyűjteményét, és közzéteszi a centralizált eljárással forgalomba hozatalra engedélyezett készítményekre vonatkozó adatok elérhetőségét.”

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

(16) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 33. § (7) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(7) A jogosult a gyógyszer kereskedelmi forgalomba hozatalát megelőzően köteles a gyógyszer – első forgalomba hozatalra szánt gyártási tételéből származó – végleges mintáját az OGYI részére megküldeni. Az OGYI a végleges mintát – az átvételétől számított 5 munkanapon belül – megvizsgálja. Ha a vizsgálat eredményeként az OGYI azt állapítja meg, hogy a minta nem felel meg a forgalomba hozatali engedélyben meghatározott követelményeknek, a gyógyszer nem hozható forgalomba.”

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

(17) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 36. § (1) és (2) bekezdése helyébe a következő rendelkezések lépnek:

„(1) Az OGYI a Gytv. 17–18. §-a szerinti, valamint az Ügynökségtől vagy valamelyik tagállamtól származó, forgalomból történő kivonásról vagy a forgalmazás felfüggesztéséről szóló döntést a Gytv. 17–18. §-ában foglaltak mellett a honlapján is közzéteszi, továbbá annak tartalmáról

a) az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (a továbbiakban: ÁNTSZ) országos tisztii főgyógyszerészét,

b) a gyógyszer kis- és nagykereskedelmi forgalmazásra engedéllyel rendelkezőket, és

c) az intézeti gyógyszertárakat elektronikus levélben tájékoztatja.

(2) Az OGYI a Gytv. 17–18. §-a szerinti forgalomból történő kivonásról vagy a forgalmazás felfüggesztéséről szóló döntéséről elektronikus levélben tájékoztatja a tagállamokat és az Ügynökséget is.”

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

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

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

(18) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet „Gyógyszermellékhatás-figyelés” alcíme a következő 37/A. §-sal egészül ki:

„37/A. § Az OGYI a hatósági ellenőrzés keretében jogosult a mellékhatás figyeléssel kapcsolatos kötelezettségekkel összefüggésben helyszíni ellenőrzést tartani és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, vagy az engedély jogosultja által a mellékhatás-figyeléssel kapcsolatos feladatok ellátására alkalmazott személynek a nyilvántartásait és dokumentumait, továbbá a jogosult telephelyeit ellenőrizni.”

(19) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet a következő 39/A. §-sal egészül ki:

„39/A. § (1) A gyógyszer-kiskereskedelmi tevékenységet végző a 40–43. §-ban, továbbá a biztonságos és gazdaságos gyógyszer- és gyógyászatisegédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvény (a továbbiakban: Gyftv.) 68–69. §-ában foglalt, a működési engedély megszerzését érintő feltételekben bekövetkező változásokat az egészségügyi államigazgatási szerv felé haladéktalanul, de legkésőbb azok bekövetkeztének napján köteles bejelenteni.

(2) Gyógyszertáron kívül az a gyógyszer forgalmazható, amelyet az OGYI a 39. § (1)–(6) bekezdése szerint az orvosi rendelvény nélkül is kiadható és gyógyszertáron kívül is forgalmazható gyógyszerek alcsoportjába sorolt.”

(20) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 40. § (2)–(4) bekezdése helyébe a következő rendelkezések lépnek:

„(2) A gyógyszertáron kívüli gyógyszer forgalmazására engedéllyel rendelkező üzletnek, több üzletet működtető üzletlánc esetén a központnak internetes kapcsolattal és elektronikus levelezési címmel kell rendelkeznie. Az üzlet elektronikus levelezési címét a működés megkezdésekor a szakmai felügyeletet ellátó egészségügyi államigazgatási szervnek és a gyógyszerészeti államigazgatási szervnek bejelenti.

(3) Gyógyszertáron kívül is forgalmazható gyógyszer az üzlet jellegét, kialakítását figyelembe véve az egyéb termékektől elkülönítve, vagy az üzlethelyiség erre a célra elkülönített részén hozható kereskedelmi forgalomba. Az elkülönített helyen vagy elkülönített üzletrészben jól látható módon jelezni kell, hogy ezen az elkülönített területen gyógyszert forgalmaznak, továbbá, hogy gyógyszer csak 14. életévét betöltött személy számára értékesíthető. Olyan felirat vagy jelzés nem alkalmazható, amely alkalmas lehet az üzlet gyógyszertárral, a gyógyszerforgalmazó tevékenység gyógyszerészeti tevékenységgel való összetévesztésére.

(4) A gyógyszer tárolására szolgáló zárható szekrényben más termék nem helyezhető el. Az értékesítési és raktározási helynek száraznak, fűthetőnek és szellőztethetőnek, résmentes padozatúnak, a polcoknak lemoshatónak, fertőtlenítőszeres tisztításra, vegyszeres kezelésre alkalmasnak kell lennie.”

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

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

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

(21) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 43. § (1) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(1) A gyógyszerek biztonságos alkalmazásához szükséges tájékoztatást nyújtó elektronikus információs rendszereket az OGYI az üzletnek a Gyftv. 68. § (1) bekezdése szerinti engedélyezési eljárása során szakvélemény keretében minősíti.”

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

(22) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet „A gyógyszerek gyógyszertáron kívüli forgalmazására vonatkozó különleges rendelkezések” alcíme a következő 43/B. §-sal egészül ki:

„43/B. § (1) A gyógyszertáron kívüli gyógyszerforgalmazásra engedéllyel rendelkező üzletből gyógyszer csomagküldő szolgálat, internetes kereskedelem és házhozszállítás útján nem értékesíthető.

(2) Gyógyszer kizárólag az üzlet belső, zárt értékesítési helyén árusítható. Nem árusítható gyógyszer az üzlet homlokzatával érintkező közterületen sem ideiglenes, sem ideiglenes jelleggel.”

(23) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 45. § (8) bekezdése a következő *f)* ponttal egészül ki:

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

„*f)* a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények tekintetében az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv módosításáról szóló 2009. szeptember 14-i 2009/120/EK bizottsági irányelv.”

(24) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 45. §-a a következő (11) bekezdéssel egészül ki:

„(11) Ez a rendelet az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyére vonatkozó feltételek

módosításainak vizsgálatáról szóló 2008. november 24-i 1234/2008/EK bizottsági rendelet végrehajtásához szükséges rendelkezéseket állapít meg.”

(25) Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet a következő 46. §-sal egészül ki:

„46. § A gyógyszerforgalmazásra már engedéllyel rendelkező üzletek az egyes gyógyszerészeti tárgyú egészségügyi miniszteri rendeletek módosításáról szóló 20/2010. (IV. 29.) EüM rendelet 1. § (20) bekezdésével megállapított 40. § (2) bekezdése szerinti bejelentési kötelezettségüket az egyes gyógyszerészeti tárgyú egészségügyi miniszteri rendeletek módosításáról szóló 20/2010. (IV. 29.) EüM rendelet hatálybalépését követő 30 napon belül teljesítik.”

2. § Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 1. számú melléklete e rendelet 1. melléklete szerint módosul.

3. § Az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet

a) 1. § (3) bekezdésében az „az OGYI” szövegrész helyébe az „az Országos Gyógyszerészeti Intézet (a továbbiakban: OGYI)” szöveg,

b) 11. § (1) bekezdés *a)* pontjában a „*kb*” és *r)* pontjaiban foglaltakat” szövegrész helyébe a „*ka*” és *r)* pontjában foglaltakat” szöveg,

c) 15. § (2) bekezdésében az „A (2) bekezdés szerinti” szövegrész helyébe az „Az (1) bekezdés szerinti” szöveg,

d) 15. § (3) bekezdésében az „az OEK-nak” szövegrész helyébe az „az Országos Epidemiológiai Központnak (a továbbiakban: OEK)” szöveg,

e) 18. § (1) bekezdésében az „A forgalomba hozatali engedély kiállításakor az” szövegrész helyébe az „Az” szöveg,

f) 30. § (1) bekezdésében az „az OGYI-nak köteles bejelenteni” szövegrész helyébe a „köteles az OGYI-nak haladéktalanul bejelenteni” szöveg,

g) 37. § (8) bekezdésében az „1084/2003/EK bizottsági rendeletben” szövegrész helyébe az „1234/2008/EK bizottsági rendeletben” szöveg és

h) 1. számú melléklet 2. rész 2. cím *b)* pontjában a „7. § (10) bekezdése” szövegrész helyébe a „7. § (1) bekezdése” szöveg

lép.

4. § (1) Hatályát veszti az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet

a) 3. §-a,

b) 13. § (3) bekezdésében az „a kérelmezőt,” szövegrész,

c) 15. § (4) bekezdése,

d) 17. § (2) bekezdése,

e) 18. § (2) bekezdésében az „a forgalomba hozatali engedélyükben” szövegrész,

f) 18. § (7) bekezdésében az „a forgalomba hozatali engedélyben” szövegrész,

g) 19. § (1) bekezdésében az „– a (2)–(4) bekezdésben meghatározott gyógyszerek kivételével –” szövegrész,

h) 33. § (2) bekezdése,

i) 33. § (4) bekezdésében az „a forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek közül” szövegrész,

j) 33. § (4) bekezdésében a „hivatalos lapjában közzéteszi, és” szövegrész,

k) 35. § (5) bekezdésében a „hivatalos lapjában és” szövegrész és

l) 36. § (3) bekezdése.

(2) Hatályát veszti az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 46. §-a.

2. Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet módosításáról

5. § (1) Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet [a továbbiakban: 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet] 2/A. § (9) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(9) A (6) bekezdés szerinti esetben a beteg kezelése az adott gyógyszerrel megkezdhető, és ha az OGYI a GyT. 25. § (8) bekezdésében a sürgős szükség esetére megállapított határidőben nem dönt, az engedélyt megadottnak kell tekinteni.”

(9) A (6) bekezdés szerinti esetben a beteg kezelése az adott gyógyszerrel megkezdhető, és amennyiben az OGYI a GyT. 25. § (8) bekezdésében a sürgős szükség esetére megállapított határidőben nem hoz határozatot, az engedélyt megadottnak kell tekintetni.

(2) A 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet 3. § (2) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(2) A forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek listáját, továbbá a magisztrális gyógyszerek készítéséhez felhasználható gyógyszeranyagok listáját az OGYI honlapján közzéteszi az alábbiak szerint:

a) a gyógyszeranyagok teljes körét legalább évente egy alkalommal, és

b) a gyógyszeranyagok listájának változását naptári negyedévente.”

(2) A forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszerek külön jogszabály szerinti listáját az OGYI hivatalos közleményben teszi közzé. A magisztrális gyógyszerek készítéséhez felhasználható gyógyszeranyagok listáját az OGYI hivatalos közleménye tartalmazza az alábbiak szerint:

- a) a gyógyszeranyagok teljes körét legalább évente egy alkalommal, valamint
 - b) a gyógyszeranyagok listájának változását naptári negyedévente,
- az OGYI hivatalos kiadványában, valamint honlapján közzéteszi.

3. Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet módosításáról

6. § Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(4) A betegtájékoztató véglegesítése céljából a gyógyszer indikációja szerinti betegek célcsoportjaival konzultációt kell lefolytatni annak érdekében, hogy a betegtájékoztató jól olvasható, egyértelmű és könnyen értelmezhető legyen. Ennek eredményét a betegtájékoztató szövegének tükröznie kell. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a beteg közvetlen megkeresésére, vagy a betegek érdek-képviseleti szervezetének kérésére – a betegek részéről érkezett, dokumentált megkeresések alapján – rendelkezésre kell bocsátania a betegtájékoztatót a vakok és gyengén látók információszerezését lehetővé tevő formában is.”

(4) A betegtájékoztató véglegesítése céljából a gyógyszer indikációja szerinti betegek célcsoportjaival konzultációt kell lefolytatni annak érdekében, hogy a betegtájékoztató jól olvasható, egyértelmű és könnyen használható legyen. Ennek eredményét a betegtájékoztató szövegének tükröznie kell. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a betegek érdekképviseleti szervezeteinek kérésére rendelkezésre kell bocsátania a betegtájékoztatót a vakok és gyengén látók számára megfelelő formában is.

4. A fokozottan ellenőrzött szernek minősülő gyógyszerek orvosi rendelésének, gyógyszerertári forgalmazásának, egészségügyi szolgáltatóknál történő felhasználásának, nyilvántartásának és tárolásának rendjéről szóló 43/2005. (X. 15.) EüM rendelet módosításáról

7. § A fokozottan ellenőrzött szernek minősülő gyógyszerek orvosi rendelésének, gyógyszerertári forgalmazásának, egészségügyi szolgáltatóknál történő felhasználásának, nyilvántartásának és tárolásának rendjéről szóló 43/2005. (X. 15.) EüM rendelet [a továbbiakban: 43/2005. (X. 15.) EüM rendelet] 7. § (3) bekezdése helyébe a következő rendelkezés lép:

„(3) Ha a gyógyszerész az orvos által rendelt készítményt nem tudja kiadni, a gyógyszerész az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESZCSM rendelet 15. § (1)–(2) bekezdése szerint jár el. A helyettesítésről a gyógyszerész az Értesítő másolatának megküldésével tájékoztatja a háziorvost, és az Értesítőn feltünteti a kiadott gyógyszerkészítmény nevét és kiadott mennyiségét.”

(3) Ha a vényen szabályosan rendelt gyógyszer valamely okból nem adható ki, a Gyrend. 18. § (2) bekezdése szerint kell eljárni.

8. § A 43/2005. (X. 15.) EüM rendelet

a) 1. számú mellékletében az „értesítő kódja” szövegrész helyébe az „értesítő azonosítója” szöveg,

b) 1. számú mellékletében az „értesítő kódszáma” szövegrészek helyébe az „értesítő azonosítója” szöveg és

c) 2. számú mellékletében az „Értesítő kódszáma” szövegrész helyébe az „Értesítő azonosítója” szöveg

lép.

9. § Hatályát veszti a 43/2005. (X. 15.) EüM rendelet

a) 6. § (10) bekezdés *d*) pontja és

b) 26. § (1) bekezdésében a „hivatalos kiadványában és” szövegrész.

5. Hatályon kívül helyező rendelkezés

10. § Hatályát veszti a gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású anyag vagy termék emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerre történő átminősítésének feltételeiről szóló 53/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 2. § (3) bekezdése.

(3) Amennyiben az OGYI az új dokumentáció értékelése alapján a (2) bekezdés szerinti forgalomba hozatali engedélyt kiadja, a forgalomba hozatali engedély kiadásakor még forgalomban lévő gyógytermékek a csomagolásukon megjelölt felhasználhatósági idő lejártáig, de legkésőbb 2011. április 1-jéig forgalmazhatók.

6. Záró rendelkezések

11. § (1) Ez a rendelet – a (2)–(4) bekezdésben foglalt kivétellel – a kihirdetését követő napon lép hatályba, és ez a rendelet a kihirdetését követő 32. napon hatályát veszti.

(2) Az 1. § (20) bekezdése az e rendelet kihirdetését követő ötödik napon lép hatályba.

(3) Az 1. § (22) bekezdése az e rendelet kihirdetését követő 30. napon lép hatályba.

(4) A 4. § (2) bekezdése az e rendelet kihirdetését követő 31. napon lép hatályba.

12. § (1) Ez a rendelet a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények tekintetében az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv módosításáról szóló 2009. szeptember 14-i 2009/120/EK bizottsági irányelvnek való megfelelést szolgálja.

(2) Ez a rendelet az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyére vonatkozó feltételek

módosításainak vizsgálatáról szóló 2008. november 24-i 1234/2008/EK bizottsági rendelet végrehajtásához szükséges rendelkezéseket állapít meg.

Dr. Székely Tamás s. k.,
egészségügyi miniszter

1. melléklet a 20/2010. (IV. 29.) EüM rendelethez

1. Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 1. számú melléklet 1. rész 1. fejezet 1.2. alpontjának helyébe a következő rendelkezés lép:

„1.2. Engedély iránti kérelem

A kérelem tárgyát képező gyógyszert a következő adatok azonosítják:

A készítmény neve, a hatóanyag/hatóanyagok neve/nevei, gyógyszerformája, beadásának (alkalmazásának) módja, hatáserőssége, végső megjelenési formája, beleértve a csomagolást is.

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

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

Az adminisztratív adatokhoz mellékelendő a gyógyszergyártási engedély, azoknak az országoknak a listájával, amelyek ezt elfogadták, az alkalmazási előírások másolata, ahogy azt a tagállamok elfogadták, valamint azoknak az országoknak a listája, ahová a kérelmet benyújtották.”

2. Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 1. számú melléklet 4. része helyébe a következő rendelkezés lép:

„4. RÉSZ

FEJLETT (ÚJSZERŰ) TERÁPIÁS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

1. BEVEZETÉS

Az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet 2. cikk (1) bekezdés *a*) pontjában meghatározott fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyére irányuló kérelmek az 1. részben leírt formai követelményeket (1., 2., 3., 4. és 5. fejezet) követik.

A biológiai gyógyszerkészítményekre az 1. rész 3., 4. és 5. fejezetében foglalt szakmai követelmények is alkalmazandók. A 3., 4. és 5. cím rendelkezik arról, hogy a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítményekre az 1. részben foglalt követelmények hogyan alkalmazandók. A fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények sajátosságaira tekintettel további követelmények is megállapításra kerültek.

A fejlett (újszerű) terápiás készítmények sajátossága miatt kockázat alapú megközelítés alkalmazható a forgalomba hozatali kérelemben benyújtandó minőségi, nem-klinikai és klinikai adatok mennyiségére, összhangban a „Bevezetés és általános elvek” cím (4) bekezdésében említett gyógyszerkészítmények minőségével, biztonságával és hatékonyságával kapcsolatos tudományos iránymutatásokkal.

A kockázatelemzés a fejlesztés teljes folyamatára kiterjedhet. A figyelembe vehető kockázati tényezők a következők: a sejtek származása (autológ, allogén, xenogén), szaporodó- és/vagy differenciálódóképessége, immunválasz kiváltó képessége, a sejtmanipuláció szintje, a sejtek bioaktív molekulákkal vagy szerkezeti anyagokkal való kombinációja, a génterápiás

gyógyszerek természete, az in vivo használt vírusok vagy mikroorganizmusok szaporodóképessége, a nukleinsav-szekvenciák vagy gének genomba való beépülésének szintje, a hosszú távú működőképesség, az onkogenitás kockázata és az alkalmazás vagy adagolás módja.

A kockázatelemzésben figyelembe vehetőek a más kapcsolódó fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények esetében rendelkezésre álló releváns, nem-klinikai és klinikai adatok vagy tapasztalatok is.

Az e melléklet követelményeitől való bármilyen eltérést a kérelmezési dokumentáció 2. fejezetében tudományosan meg kell indokolni. Ha a fent leírt kockázatelemzést alkalmazzák, azt szintén a 2. fejezetben kell leírni. Ebben az esetben az alkalmazott módszert, a felismert kockázatok természetét és a kockázatalapú megközelítés fejlesztési és értékelési programra vetített esetleges következményeit meg kell vitatni, és a kockázatelemzésből eredő bármely, e melléklet követelményeitől való eltérést le kell írni.

2. AZ 1. RÉSZ 3. FEJEZETÉVEL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

2.1. A fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

Nyomonkövetési rendszert kell kialakítani és működtetni annak érdekében, hogy az adott készítmény és annak alapanyagai, illetve nyersanyagai – beleértve minden olyan anyagot, amellyel a benne fellelhető szövetek és sejtek érintkezésbe kerülnek – nyomon követhetőek legyenek a beszerzés, a gyártás, a csomagolás, a tárolás, a szállítás és a készítmény felhasználási helye szerinti egészségügyi szolgáltatóknak történő átadása során.

E rendelkezést a vérsejteken kívüli emberi sejtek és szövetek tekintetében az emberi szövetek és sejtek adományozására, gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, megőrzésére, tárolására és elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírások megállapításáról szóló 2004. március 31-i 2004/23/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv, az emberi vérsejteken kívüli emberi szövetek és sejtek tekintetében pedig az emberi vér és vérkomponensek gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, tárolására és elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírások megállapításáról, valamint a 2001/83/EK irányelv módosításáról szóló 2003. január 27-i 2002/98/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv követhetőségre vonatkozó rendelkezéseivel összhangban kell alkalmazni.

2.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

2.2.1. Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok

2.2.1.1. Rekombináns nukleinsav-szekvenciát/nukleinsav-szekvenciákat vagy genetikailag módosított mikroorganizmust/mikroorganizmusokat vagy vírust/vírusokat tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszerkészítmény a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges elsődleges tartályba csomagolt formulált termék, amely nukleinsav-szekvenciát/nukleinsav-szekvenciákat vagy genetikailag módosított mikroorganizmust/mikroorganizmusokat vagy vírust/vírusokat tartalmaz. A kész gyógyszerkészítmény orvostechnikai eszközzel vagy aktív implantátummal kombinálható.

A hatóanyag rekombináns nukleinsav-szekvenciából/nukleinsav-szekvenciákból vagy genetikailag módosított mikroorganizmusból/mikroorganizmusokból vagy vírusból/vírusokból áll.

2.2.1.2. Genetikailag módosított sejteket tartalmazó génterápiás gyógyszer

A kész gyógyszerkészítmény a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges elsődleges tartályba csomagolt formulált genetikailag módosított sejteket tartalmaz. A kész gyógyszerkészítmény orvostechnikai eszközzel vagy aktív implantátummal kombinálható. A hatóanyag a 2.2.1.1. alpontban leírt genetikailag módosított sejtekből álló készítmények egyike.

2.2.1.3. A vírusokból vagy vírusvektorokból álló készítmények esetében az alapanyagok azok

a komponensek, amelyekből a vírusvektor származik, azaz a vírusvektor-törzstenyészet vagy a pakoló sejt vonal transzfektálására használt plazmidok és a pakoló sejt vonal törzsállománya.

2.2.1.4. A plazmidokból, nem vírusvektorokból és vírusokon vagy vírusvektorokon kívüli genetikailag módosított mikroorganizmusból/mikroorganizmusokból álló készítmények esetében az alapanyagok a termelő sejt előállítására használt komponensek, azaz a plazmid, a befogadó baktériumok és a rekombináns mikrobiális sejtek törzsállománya.

2.2.1.5. A genetikailag módosított sejtek esetében az alapanyagok a genetikailag módosított sejtek létrehozásához használt komponensek, azaz a vektor előállításához használt alapanyagok, a vektor és az emberi vagy állati sejtek. A vektor előállításához használt sejtbank rendszertől kezdődően mindvégig a helyes gyártási gyakorlat elvei alkalmazandók.

2.2.2. Különleges követelmények

Az 1. rész 3.2.1. és 3.2.2. alpontjában előírt követelményeken túl

a) a dokumentációban le kell írni:

aa) a hatóanyag gyártásához felhasznált valamennyi alapanyagot, ideértve az emberi vagy állati sejtek genetikai módosításához szükséges készítményeket, és a genetikailag módosított sejtek ezt követő szaporítását és tárolását, számításba véve a tisztítási lépések esetleges elmaradását,

ab) mikroorganizmust vagy vírust tartalmazó készítmények esetében a genetikai módosítást, a szekvencia-analízist, a virulencia csökkentést, egyes szövetek és sejt típusok tropizmusát, a mikroorganizmus vagy vírus sejtciklus-függését, a patogenitást és a szülői törzs tulajdonságait,

ac) az eljárással és a termékkel kapcsolatos szennyeződések, különösen a szaporodóképes vírusszennyeződést, ha a vektort szaporodásképtelenre tervezték;

b) a plazmidok esetében a készítmény felhasználhatósági ideje alatt meg kell határozni a különböző plazmid formák mennyiségét;

c) a genetikailag módosított sejtek esetében meg kell vizsgálni a sejtek jellemzőit a genetikai módosítás előtt és után, valamint bármilyen későbbi fagyasztási/tárolási eljárás előtt és után is.

A genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelményeken túl a szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó minőségi követelmények (lásd a 3.3. alpontot) is alkalmazandók.

2.3. A szomatikus sejtterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

2.3.1. Bevezetés: késztermék, hatóanyag és alapanyagok

A kész gyógyszer a tervezett gyógyászati felhasználásra szolgáló végleges elsődleges tartályba csomagolt formulált hatóanyag, illetve kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény esetén annak végleges kombinációja.

A hatóanyag módosított sejtekből és/vagy szövetekből áll.

A manipulált sejtekhez kapcsolódó és egyben szerves részüket képező többi anyag (például vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák és/vagy egyéb komponensek) akkor is alapanyagként tekintendő, ha nem biológiai eredetű.

A hatóanyag gyártása során használt anyagok (például táptalajok, növekedési faktorok) nem képezik a hatóanyag részét, nyersanyagoknak tekintendők.

2.3.2. Különleges követelmények

Az 1. rész 3.2.1. és 3.2.2. alpontjában előírt követelményeken túl a következő követelmények alkalmazandók:

2.3.2.1. Alapanyagok:

a) A 2004/23/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvvel összhangban az alapanyagként felhasznált emberi szövetek és sejtek adományozásáról, gyűjtéséről és vizsgálatáról összefoglaló tájékoztatást kell nyújtani. Ha alapanyagként nem egészséges sejteket vagy

szöveteket (például rákos szövetet) használnak, használatukat meg kell indokolni.

b) Allogén sejtpopuláció gyűjtése esetén le kell írni a gyűjtés módját és szempontjait, továbbá a nyomonkövethetőséget biztosító intézkedéseket.

c) Az emberi vagy állati szövetek és sejtek potenciális variabilitását figyelembe kell venni a gyártási eljárás validálásánál, a hatóanyag és a késztermék jellemzésénél, a vizsgálati eljárások fejlesztésénél, a minőségi határértékek és a stabilitás meghatározásánál.

d) A xenogén sejt alapú készítmények esetében tájékoztatást kell nyújtani az állatok származásáról (például földrajzi származás, állattenyésztés, kor), az átvételi kritériumokról, a forrás/donor állatokban előforduló fertőzések megelőzésére és figyelemmel kísérésére alkalmazott intézkedésekről, az állatok fertőző ágensek tekintetében végzett vizsgálatáról, ideértve a vertikálisan terjedő mikroorganizmusokat és vírusokat is, valamint az állattartó létesítmények alkalmasságának igazolását.

e) A genetikailag módosított állatokból származó sejtalapú készítmények esetében le kell írni a genetikai módosításban érintett sejtek speciális jellemzőit. Részletesen ki kell térni a transzgenikus állat jellemzésére, illetve annak létrehozási módjára.

f) A sejtek genetikai módosításához a 3.2. alpontban előírt szakmai követelmények alkalmazandók.

g) Le kell írni és igazolni kell minden, a módosított sejtekhez kapcsolódó és azok szerves részét képező további anyag (vázfehérjék, mátrixfehérjék, eszközök, bioanyagok, biomolekulák vagy egyéb komponensek) vizsgálati sémáját.

h) Olyan vázfehérjék, mátrixfehérjék és eszközök esetében, amelyek megfelelnek az orvostechikai eszköz vagy aktív implantátum fogalom meghatározásának, meg kell adni a kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény értékeléséhez a 3.4. alpontban előírt információkat.

2.3.2.2. Gyártási folyamat:

a) A gyártási folyamatot validálni kell annak érdekében, hogy biztosított legyen a gyártási tételek és az eljárások állandósága, a sejtek funkcionális integritása és megfelelő differenciáltsági állapota a teljes gyártási folyamat során, valamint a szállítás ideje alatt egészen az alkalmazás vagy a bevitel megkezdésének pillanatáig.

b) Ha a sejtek közvetlenül mátrixfehérjében, vázfehérjében vagy eszközben/eszközön növekednek, információt kell szolgáltatni a sejtenyésztési folyamat validálásáról a sejtnövekedés, a funkció és a kombináció integritása tekintetében.

2.3.2.3. Jellemzés és ellenőrzési stratégia

a) A jellemzésnek releváns információt kell tartalmaznia a sejtpopuláció vagy a sejtkeverék tulajdonságairól, úgymint azonosság, tisztaság, életképesség, aktivitás, kromoszómvizsgálat, tumorigenitás és a tervezett gyógyászati alkalmazásra való alkalmasság. Bizonyítani kell a sejtek genetikai stabilitását.

b) Minőségi és lehetőség szerint mennyiségi információkat kell nyújtani a termékkel vagy eljárással kapcsolatos szennyeződésekről, valamint minden olyan anyagról, amely az előállítás során bomlástermékeket eredményezhet. A szennyezés-meghatározás körét, részletességét meg kell indokolni.

c) Indokolni kell, ha bizonyos felszabadítási vizsgálatokat a hatóanyagok vagy a kész termék helyett csak a kulcsfontosságú köztes anyagokon és/vagy gyártásközi vizsgálat keretében lehet elvégezni.

d) Ha a sejtalapú készítmény egyik komponenseként biológiailag aktív molekulák (például növekedési faktorok, citokinek) vannak jelen, jellemezni kell hatásukat és a hatóanyag más komponenseivel való kölcsönhatásukat.

e) Ha a háromdimenziós szerkezet a tervezett funkció része, a sejtalapú készítmények jellemzésének részeként meg kell adni a differenciálódási állapotot, a sejtek szerkezeti és funkcionális felépítését és adott esetben a létrehozott extracelluláris mátrixot. Szükség esetén

a fizikai-kémiai jellemzést nem-klinikai vizsgálatokkal kell kiegészíteni.

2.3.2.4. Segédanyagok

Ha a sejt vagy szövet alapú gyógyszerkészítményben segédanyagot/segédanyagokat (például a szállító közeg komponensei) alkalmaznak, ezekre az 1. részben meghatározott, az új segédanyagokkal szemben támasztott követelmények alkalmazandók, kivéve, ha adatok állnak rendelkezésre a sejtek vagy szövetek és a segédanyagok közötti kölcsönhatásról.

2.3.2.5. Fejlesztési vizsgálatok

A fejlesztési program leírásának ki kell térnie az anyagok és eljárások kiválasztására. A végleges összetételben külön hangsúlyt kell fektetni a sejtpopuláció integritására.

2.3.2.6. Referenciaanyagok

A dokumentációban fel kell tüntetni és jellemezni kell a hatóanyag és/vagy a késztermék szempontjából releváns és specifikus referencia standardot.

2.4. Az eszközöket tartalmazó fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítményekre vonatkozó különleges követelmények

2.4.1. Az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet 7. cikke szerinti eszközöket tartalmazó fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények

Le kell írni a készítmény fizikai jellemzőit és működését, valamint a készítmény tervezési módszereit.

Le kell írni a gének, sejtek és/vagy szövetek, valamint a szerkezeti komponensek közötti kölcsönhatást és összeférhetőséget.

2.4.2. Az 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet 2. cikk (1) bekezdés d) pontjában meghatározott kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények

A kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény sejtes vagy szöveti része esetében a szomatikus sejterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre a 2.3. alpontban meghatározott különleges követelmények, valamint a genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre a 2.2. alpontban meghatározott különleges követelmények alkalmazandók.

Ha a késztermék gyártása, alkalmazása vagy bevitele során az orvostechnikai eszköz vagy az aktív implantátum a sejtekhez kapcsolódik, a késztermék szerves részének kell őket tekinteni. Meg kell adni a hatóanyag vagy a késztermék szerves részét képező orvostechnikai eszközzel vagy az aktív implantátummal kapcsolatos olyan információkat, amelyek relevánsak a kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény értékelése szempontjából. Ezek az információk a következők:

a) információk a választott orvostechnikai eszközről vagy implantátumról és tervezett funkciójukról, valamint annak bizonyítása, hogy az eszköz összeférhető a készítmény más komponenseivel;

b) bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz rész megfelel az orvostechnikai eszközökről szóló 1993. június 14-i 93/42/EGK tanácsi irányelv I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek, az aktív implantátum rész pedig megfelel az aktív beültethető orvostechnikai eszközökre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló 1990. június 20-i 90/385/EGK tanácsi irányelv I. mellékletében előírt alapvető követelményeknek;

c) szükség esetén bizonyíték arra, hogy az orvostechnikai eszköz vagy az implantátum megfelel a 93/42/EGK tanácsi irányelvben az állati eredetű szövet felhasználásával gyártott orvostechnikai eszközökre vonatkozóan előírt követelmények tekintetében részletes előírások megállapításáról szóló 2003. április 23-i 2003/32/EK bizottsági irányelvben előírt BSE/TSE-követelményeknek;

d) szükség esetén az orvostechnikai eszköz részen vagy az aktív implantátum részen a kijelölt szervezet által a 93/42/EGK tanácsi irányelvvel vagy a 90/385/EGK tanácsi irányelvvel összhangban végzett bármely értékelés eredményei.

A kijelölt szervezet, amely a d) pontban említett értékelést végezte, a 93/42/EGK tanácsi

irányelvvel vagy a 90/385/EGK tanácsi irányelvvel összhangban a kérelmet értékelő illetékes hatóság kérésére rendelkezésre bocsát minden olyan információt, amely az értékeléshez kapcsolódik. Ezek tartalmazhatják az érintett megfelelőség-értékelési kérelemben található információkat és dokumentumokat, ha szükségesek a kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény egészének értékeléséhez.

3. AZ 1. RÉSZ 4. FEJEZETÉVEL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

3.1. A fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

Az 1. rész 4. fejezetének a gyógyszerkészítmények farmakológiai és toxikológiai vizsgálatáról szóló követelményei nem mindig megfelelőek a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények egyedülálló és sokféle szerkezeti és biológiai tulajdonságai miatt. A 3.1., 3.2. és 3.3. alpontban szereplő szakmai követelmények leírják, hogy az 1. rész 1. fejezetének követelményei hogyan alkalmazandók a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítményekre. Figyelembe véve a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények sajátosságait, további követelmények állapíthatók meg.

A nem-klinikai fejlesztés ésszerűségét és a releváns fajok és modellek (in vitro vagy in vivo) kiválasztásához használt kritériumokat a nem-klinikai áttekintésben kell megvitatni és indokolni. A kiválasztott állatkísérleti modell/modellek károsodott immunrendszerű, génkiütéses, humanizált vagy transzgenikus állatok is lehet/lehetnek. Az immunogenitási és immunotoxicitási vizsgálatok elvégzéséhez különösen ajánlott homológ modellek (például egérben vizsgált egersejtek) vagy betegségutánzó modellek alkalmazása.

Az 1. rész 1. fejezet követelményein túl igazolni kell a késztermékekben előforduló összes szerkezeti komponens (például mátrixok, vázfehérjék és eszközök) és bármely más további anyag (például sejt-készítmények, biomolekulák és kémiai anyagok) biztonságosságát, alkalmasságát és biokompatibilitását. Figyelembe kell venni a fizikai, mechanikai, kémiai és biológiai tulajdonságaikat is.

3.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

A nem-klinikai biztonsági adatok megfelelő szintjének meghatározására végzett nem-klinikai vizsgálatok mértékének és típusának megállapításához figyelembe kell venni a génterápiás gyógyszer tervezését és típusát.

3.2.1. Farmakológia

a) A javasolt terápiás alkalmazással kapcsolatos hatásokra vonatkozóan in vitro és in vivo vizsgálatokat (azaz farmakodinámiai „koncepcióhatékonysági” vizsgálatokat) kell végezni olyan modellek és releváns állatfajok felhasználásával, amelyek igazolják, hogy a nukleinsav-szekvencia eléri a tervezett célt (célszervet vagy -sejtet), és biztosítja a tervezett funkciót (expressziós szintet és funkcionális aktivitást). A klinikai vizsgálatokban meg kell adni a nukleinsav-szekvencia működésének időtartamát és a javasolt adagolási sémát.

b) A cél szelektivitása: ha a génterápiás gyógyszert úgy tervezik, hogy szelektív vagy korlátozott célú funkciója legyen, vizsgálatokkal kell igazolni a specifikusságot és a célsejtekben és -szövetekben a funkció és aktivitás időtartamát.

3.2.2. Farmakokinetika

a) A biodisztribúciós vizsgálatoknak ki kell terjedniük a perzisztencia, a kiürülés és a mobilizáció vizsgálatára, továbbá a csírasejtvonal-transzmisszió kockázatára.

b) A szóródással és a harmadik félnek való átadás kockázatával kapcsolatos vizsgálatokat a környezeti kockázatbecsléssel együtt kell benyújtani, hacsak nincs megfelelő indokolás a kérelemben ezek elhagyhatóságáról az érintett készítmény típusa okán.

3.2.3. Toxikológia

a) Értékelni kell a kész génterápiás készítmény toxicitását. Ezen túlmenően a készítmény típusától függően fontolóra kell venni a hatóanyag és a segédanyagok külön vizsgálatát, és

értékelni kell az olyan expresszáldott nukleinsav-szekvenciával kapcsolatos termékek in vivo hatását, amelyeket nem fiziológiai funkciók betöltésére terveztek.

b) Az egyszeri alkalmazás esetén fellépő toxicitás vizsgálattal együtt biztonsági farmakológiai és farmakokinetikai vizsgálatok is végzhetők például a perzisztencia megállapítása céljából.

c) Több adagosra tervezett készítmény esetén vizsgálni kell az ismételt adag alkalmazása során fellépő toxicitást is. Az alkalmazás módjának és rendszerének ismertetésében megfelelően ki kell térni a tervezett klinikai adagolásra. Olyan esetekben, amikor az egyszeri adagolás az emberekben a nukleinsav-szekvenciák hosszabb időtartamú működését eredményezi, fontolóra kell venni az ismételt toxicitási vizsgálat elvégzését. A génterápiás gyógyszer perzisztenciájától és a várható potenciális kockázatoktól függően a vizsgálatok időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatoké. Az időtartamot indokolni kell.

d) Meg kell vizsgálni a genotoxicitást. Standard genotoxicitási vizsgálatokat csak akkor kell végezni, ha az egy adott szennyeződést vagy a célba juttató rendszer egy komponensét hivatott vizsgálni.

e) Meg kell vizsgálni a karcinogenitást. Nincs szükség a rágsálók standard, egész életen át tartó karcinogenitási vizsgálatára. A készítmény típusától függően azonban a releváns in vivo/in vitro modellekben értékelni kell a tumorgenikus potenciált.

f) Reprodukciós és fejlődési toxicitás: vizsgálatot kell végezni a termékenységi és általános reprodukciós funkcióra kifejtett hatásról. Embrio-fötális és perinatális toxicitási és csírasejtvonal-transzmissziós vizsgálatokat kell végezni, ha más megfelelő indoklás nincs a kérelemben az érintett készítmény típusa alapján.

g) További toxicitási vizsgálatok:

ga) Integrációs vizsgálatok: integrációs vizsgálatot kell végezni mindegyik génterápiás gyógyszeren, hacsak nem indokolt e vizsgálat mellőzése, például mert a nukleinsav-szekvenciák nem lépnek be a sejtmagba. Olyan génterápiás gyógyszerek esetében, amelyek várhatóan nem képesek integrálódni, de a biodisztribúciós adatok csírasejtvonal-transzmisszió kockázatát tárják fel, integrációs vizsgálatot kell végezni.

gb) Immunogenicitás és immunotoxicitás: a potenciális immunogenikus és immunotoxikus hatásokat meg kell vizsgálni.

3.3. A szomatikus sejterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különleges követelmények

3.3.1. Farmakológia

a) Az elsődleges farmakológiai vizsgálatoknak igazolniuk kell a terápiás koncepció hatékonyságát. A sejtalapú készítmények esetében meg kell vizsgálni a környező szövettel való kölcsönhatását.

b) Meg kell határozni a készítmény hatékony dózist, valamint a készítmény típusától függően az adagolás gyakoriságát.

c) A másodlagos farmakológiai vizsgálatok eredményét olyan potenciális fiziológiai hatás értékeléséhez kell számításba venni, amely nem kapcsolódik a szomatikus sejterápiás gyógyszer, a módosított szövet alapú készítmény vagy a további anyagok alkalmazásával elérni kívánt terápiás hatásához, mivel a szóban forgó fehérjén/fehérjéken kívüli biológiailag aktív molekulák kiválasztódhatnak, vagy a szóban forgó fehérjének nem kívánt célhelyei lehetnek.

3.3.2. Farmakokinetika

a) Nem szükséges elvégezni az abszorpció, a disztribúció, a metabolizmus és a kiválasztódás vizsgálatára irányuló hagyományos farmakokinetikai vizsgálatokat. Az olyan paramétereket azonban, mint például az életképesség, az élettartam, a disztribúció, a növekedés, a differenciálódás és vándorlás, meg kell vizsgálni, ha más megfelelő indoklás nincs a kérelemben az érintett készítmény típusa alapján.

b) Szisztémásan aktív biomolekulákat előállító szomatikus sejterápiás gyógyszerek és módosított szövet alapú készítmények esetében meg kell vizsgálni a molekulák disztribúcióját, expressziójuk időtartamát és mennyiségét.

3.3.3. Toxikológia

a) Értékelni kell a kész gyógyszer toxicitását. Meg kell fontolni a hatóanyag/hatóanyagok, segédanyagok, további anyagok és az eljárással kapcsolatos bármilyen szennyeződés egyedi vizsgálatát.

b) A megfigyelések időtartama hosszabb lehet, mint a standard toxicitási vizsgálatok esetében, és figyelembe kell venni a gyógyszerkészítmény várható élettartamát, farmakodinámiai és farmakokinetikai adottságaival együtt. Az időtartamot igazolni kell.

c) A készítmény tumorgenikus potenciálja tekintetében szükséges elvégezni a hagyományos karcinogenitási és genotoxicitási vizsgálatokat.

d) Meg kell vizsgálni a potenciális immunogenikus és immunotoxikus hatásokat.

e) Állati sejteket tartalmazó sejtalapú készítmények esetében meg kell vizsgálni a velük járó különleges biztonsági aggályokat, mint például a xenogén kórokozók emberre való áterjedését.

4. AZ 1. RÉSZ 5. FEJEZETÉVEL KAPCSOLATOS KÜLÖNLEGES KÖVETELMÉNYEK

4.1. A fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények mindegyikére vonatkozó különleges követelmények

4.1.1. A 4. rész e címének különleges követelményei az 1. rész 5. fejezetében meghatározott követelményeket egészítik ki.

4.1.2. Ha a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény klinikai alkalmazása különleges kísérő terápiát és sebészeti beavatkozásokat igényel, meg kell vizsgálni és le kell írni a teljes terápiás eljárást. A klinikai fejlesztés alatt ismertetni kell ezen eljárások standardizálását és optimalizálását is.

A sebészeti beavatkozás során tájékoztatást kell nyújtani a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmény alkalmazásához, beültetéséhez vagy beviteléhez használt azon orvostechikai eszközökről, amelyek befolyásolhatják a fejlett (újszerű) terápiás készítmény hatékonyságát vagy biztonságát.

Meg kell határozni az alkalmazáshoz, a beültetéshez, a bevitelhez vagy a nyomonkövetési tevékenységekhez szükséges különleges szakértelmet. Adott esetben rendelkezésre kell bocsátani az egészségügyi szakembereknek a készítmények használatáról, alkalmazásáról, beültetéséről vagy beviteli eljárásairól szóló képzési tervét is.

4.1.3. Mivel a fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények természetéből adódóan előállítási folyamatuk a klinikai fejlesztés során változhat, az összehasonlíthatóságról további vizsgálatok válhatnak szükségessé.

4.1.4. A klinikai fejlesztés során meg kell vizsgálni a potenciálisan fertőző ágensekből vagy az állati forrásokból származó anyagok használatából adódó kockázatokat és a csökkentésükre hozott intézkedéseket.

4.1.5. A dózis és az alkalmazás gyakoriságának meghatározására dózis-hatás vizsgálatokat kell végezni.

4.1.6. A feltételezett indikációkban való hatékonyságot a klinikai vizsgálatok releváns eredményeivel kell alátámasztani a tervezett alkalmazásra klinikailag releváns végpontok felhasználásával. Bizonyos klinikai helyzetekben a hosszú távú hatékonyságot is be kell bizonyítani. Meg kell adni a hosszú távú hatékonyság értékelésének stratégiáját.

4.1.7. A kockázatkezelési tervbe be kell építeni a biztonság és a hatékonyság hosszú távú nyomon követésének stratégiáját.

4.1.8. A kombinált fejlett (újszerű) terápiás gyógyszerkészítmények esetében a biztonsági és hatékonysági vizsgálatokat a kombinált készítmények egészére kell tervezni és azokon kell

elvégezni.

4.2. A génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

4.2.1. Humán farmakokinetikai vizsgálatok

A humán farmakokinetikai vizsgálatoknak a következő szempontokat kell figyelembe venniük:

- a) szóródási vizsgálatok a génterápiás gyógyszerek kiválasztódásának vizsgálatára;
- b) biodisztribúciós vizsgálatok;
- c) a gyógyszerkészítmény és a génexpressziós termékek (például kifejeződő fehérjék vagy genomikus szignatúra) farmakokinetikai vizsgálatai.

4.2.2. Humán farmakodinámiai vizsgálatok

A humán farmakodinámiai vizsgálatok a génterápiás gyógyszer bevitele után a nukleinsav-szekvencia expressziójával és funkciójával foglalkoznak.

4.2.3. Biztonsági vizsgálatok

A biztonsági vizsgálatok szempontjai:

- a) szaporodóképes vektor megjelenése;
- b) új törzsek megjelenése;
- c) a meglévő genomikus szekvenciák átrendeződése;
- d) az inszerciós mutagenézisből adódó daganatsejt-proliferáció.

4.3. A szomatikus sejterápiás gyógyszerekre vonatkozó különleges követelmények

4.3.1. Aktív biomolekula/biomolekulák előállításán alapuló szomatikus sejterápiás gyógyszerek

Lehetőség szerint meg kell adni a biomolekula/biomolekulák farmakokinetikai tulajdonságait (különösen a disztribúciót, az expresszió időtartamát és mennyiségét).

4.3.2. A szomatikus sejterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciója, perzisztenciája és hosszú távon sikeres beültetése

A szomatikus sejterápiás gyógyszerek komponenseinek biodisztribúciójával, perzisztenciájával és hosszú távon sikeres beültetésével a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

4.3.3. Biztonsági vizsgálatok

A biztonsági vizsgálatok szempontjai:

- a) a bevitel utáni disztribúció és sikeres beültetés;
- b) ektopikus beültetés;
- c) onkogenikus transzformáció és sejt-/szövetvonal megtartása.

4.4. A módosított szövet alapú készítményekre vonatkozó különös követelmények

4.4.1. Farmakokinetikai vizsgálatok

Ha a hagyományos farmakokinetikai vizsgálatok a módosított szövet alapú készítmények szempontjából nem relevánsak, a módosított szövet alapú készítmény komponenseinek biodisztribúciójával, perzisztenciájával és bomlásával a klinikai fejlesztés során kell foglalkozni.

4.4.2. Farmakodinámiai vizsgálatok

A farmakodinámiai vizsgálatokat a módosított szövet alapú készítmények sajátosságaihoz kell igazítani. Igazolni kell az elérni kívánt regeneráció, helyreállítás vagy helyettesítési koncepció hatékonyságát és a készítmény kinetikáját. Figyelembe kell venni a tervezett funkcióval/funkciókkal és a szerkezettel kapcsolatos megfelelő farmakodinámiai markereket.

4.4.3. Biztonsági vizsgálatok

A 4.3.3. alpontot kell alkalmazni.”