ΟΔΗΓΙΑ 2003/63/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 25ης Ιουνίου 2003

για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση [1], όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 2002/98/ΕΚ [2], και ιδίως το άρθρο 120,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Κάθε φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση και το οποίο πρόκειται να διατεθεί στην αγορά της Ευρωπαϊκής Κοινότητας πρέπει να έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από αρμόδια αρχή. Για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να υποβάλλεται ένας φάκελος αίτησης που να περιέχει λεπτομέρειες και έγγραφα σχετικά με τα αποτελέσματα των δοκιμών που έχουν διεξαχθεί για το εν λόγω φάρμακο.

(2) Οι αναλυτικές επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ είναι αναγκαίο να προσαρμοσθούν με βάση την επιστημονική και τεχνική πρόοδο, και ιδιαίτερα έναν μεγάλο αριθμό νέων απαιτήσεων που πηγάζουν από πρόσφατες νομοθετικές διατάξεις. Είναι απαραίτητη η βελτίωση της παρουσίασης και του περιεχομένου του φακέλου υποβολής αίτησης άδειας κυκλοφορίας, προκειμένου να διευκολυνθεί η αξιολόγηση και η καλύτερη χρήση ορισμένων τμημάτων του φακέλου που είναι κοινά σε διάφορα φάρμακα.

(3) Στο πλαίσιο της διεθνούς διάσκεψης για την εναρμόνιση (ICH), συμφωνήθηκε το 2000 η πρόβλεψη εναρμονισμένου μορφοτύπου και ορολογίας για ένα κοινό τεχνικό έντυπο, μέσω του οποίου θα ήταν δυνατόν να επιτευχθεί η ομοιόμορφη οργάνωση και παρουσίαση ενός φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να θεσπισθούν τυποποιημένες απαιτήσεις σχετικά με το φάκελο άδειας κυκλοφορίας, προκειμένου το κοινό τεχνικό έντυπο να τεθεί σε εφαρμογή χωρίς καθυστερήσεις.

(4) Οι τυποποιημένες απαιτήσεις σχετικά με τον φάκελο υποβολής αίτησης άδειας κυκλοφορίας (εναρμονισμένο μορφότυπο) πρέπει να εφαρμόζονται για όλα τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, ανεξάρτητα από τη διαδικασία που απαιτείται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας. Εντούτοις, ορισμένα φάρμακα παρουσιάζουν τόσο ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που δεν είναι δυνατόν να ικανοποιηθούν όλες οι απαιτήσεις. Για να συνυπολογιστούν οι ιδιαίτερες αυτές περιπτώσεις, πρέπει να προβλεφθεί η απλοποιημένη παρουσίαση του φακέλου.

(5) Η ασφάλεια των βιολογικών φαρμάκων εξαρτάται από τον αυστηρό έλεγχο των πρώτων υλών τους. Η οδηγία 2002/98/ΕΚ ορίζει τις απαιτήσεις σχετικά με την καταλληλότητα των ανθρώπινων δοτών και τον έλεγχο των δωρεών πρώτων υλών για φάρμακα με βάση το πλάσμα. Το άρθρο 109 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ έχει τροποποιηθεί. Τα φάρμακα με βάση το πλάσμα είναι τα κατεξοχήν βιολογικά φάρμακα, η παρασκευή των οποίων βασίζεται στην προσεκτική επεξεργασία ανθρώπινου πλάσματος ως πρώτης ύλης. Ενόψει του γεγονότος ότι στις περισσότερες περιπτώσεις το ίδιο υλικό πλάσματος χρησιμοποιείται για διάφορα φάρμακα και ότι, ως αποτέλεσμα, ένα σημαντικό μέρος του φακέλου για την άδεια κυκλοφορίας ενδέχεται να είναι κοινό σε πολλούς άλλους φακέλους για απολύτως διαφορετικά φάρμακα με βάση το πλάσμα, ενδείκνυται η καθιέρωση ενός νέου συστήματος για την απλούστευση των διαδικασιών τόσο όσον αφορά την έγκριση, όσο και αναφορικά με μεταγενέστερες τροποποιήσεις φαρμάκων με βάση το πλάσμα. Για το σκοπό αυτό, πρέπει να εισαχθεί η έννοια του κύριου αρχείου πλάσματος (Plasma Master File, PMF), κυρίως με στόχο τη συγκέντρωση της εμπειρογνωσίας που υπάρχει σε εθνικό επίπεδο και, μέσω της συνεργασίας με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης των Φαρμακευτικών Προϊόντων (EMEA), την επίτευξη ενιαίας αξιολόγησης. Το PMF θα πρέπει να λειτουργεί ως ανεξάρτητο έγγραφο που διαχωρίζεται από τον φάκελο άδειας κυκλοφορίας και συμβάλλει στον εναρμονισμένο και καλύτερο έλεγχο των σχετικών πληροφοριών που αφορούν τις πρώτες ύλες για την παρασκευή φαρμάκων με βάση το πλάσμα. Το σύστημα PMF πρέπει να περιλαμβάνει μια διττή αξιολόγηση: πρώτον, αξιολόγηση του PMF σε κοινοτικό επίπεδο, το αποτέλεσμα της οποίας, δηλαδή ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για κάθε PMF, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από όλες τις αρμόδιες εθνικές αρχές και να μην επιτρέπει ακόλουθη επαναξιολόγηση· δεύτερον, αξιολόγηση του τελικού φαρμάκου με βάση το πλάσμα που περιλαμβάνει το τροποποιημένο μέρος του PMF (τα δύο βασικά μέρη του περιεχομένου, προέλευση πλάσματος και ποιότητα-ασφάλεια πλάσματος). Αυτό

[1] ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.
[2] ΕΕ L 33 της 8.2.2003, σ. 30.

παραμένει έργο της αρμόδιας αρχής η οποία χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου με βάση το πλάσμα.

(6) Όσον αφορά τα εμβόλια για ανθρώπινη χρήση, το ίδιο αντιγόνο ενδέχεται να απαντάται σε διάφορα φάρμακα (εμβόλια) και, ως εκ τούτου, κάθε τροποποίηση του συγκεκριμένου αυτού αντιγόνου ενδέχεται να έχει αυτομάτως αντίκτυπο σε διάφορα εμβόλια που λαμβάνουν έγκριση μέσω διαφορετικών διαδικασιών. Προκειμένου να απλοποιηθούν οι υφιστάμενες διαδικασίες για την αξιολόγηση παρόμοιων εμβολίων, τόσο όσον αφορά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, όσο και αναφορικά με τις μεταγενέστερες αλλαγές αυτής, λόγω τροποποιήσεων της διαδικασίας παρασκευής και των δοκιμών μεμονωμένων αντιγόνων που εμπεριέχονται σε πολυδύναμα εμβόλια, είναι απαραίτητη η εισαγωγή ενός νέου συστήματος που θα βασίζεται στην έννοια του κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων (Vaccine Antigen Master File, VAMF). Το VAMF θα επιτρέψει τη συγκέντρωση της εμπειρογνωσίας που υπάρχει σε εθνικό επίπεδο και, μέσω της συνεργασίας με τον EMEA, την ενιαία αξιολόγηση των σχετικών αντιγόνων εμβολίων. Το VAMF πρέπει να λειτουργεί ως ένα ανεξάρτητο τμήμα του φακέλου άδειας κυκλοφορίας και να παρέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες που αφορούν τα βιολογικά και χημικά χαρακτηριστικά ενός συγκεκριμένου αντιγόνου που αποτελεί μια από τις δραστικές ουσίες ενός ή περισσότερων πολυδύναμων εμβολίων.

(7) Το σύστημα VAMF πρέπει να περιλαμβάνει μια διττή αξιολόγηση: πρώτον, αξιολόγηση του VAMF σε κοινοτικό επίπεδο, το αποτέλεσμα της οποίας, δηλαδή ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για κάθε VAMF, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από όλες τις αρμόδιες εθνικές αρχές και να μην επιτρέπει ακόλουθη επαναξιολόγηση· δεύτερον, αξιολόγηση του τελικού φαρμάκου (πολυδύναμο εμβόλιο) που περιέχει το τροποποιημένο αντιγόνο, πράγμα που αποτελεί έργο της αρμόδιας αρχής η οποία χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας του πολυδύναμου εμβολίου.

(8) Τα φυτικά φάρμακα διαφέρουν σημαντικά από τα συμβατικά φάρμακα, καθώς συσχετίζονται εγγενώς με την πολύ ιδιαίτερη έννοια των φυτικών ουσιών και φυτικών σκευασμάτων. Κατά συνέπεια, ενδείκνυται ο καθορισμός ειδικών απαιτήσεων για τα εν λόγω προϊόντα όσον αφορά τις τυποποιημένες απαιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

(9) Η θεραπεία διάφορων επίκτητων και κληρονομικών παθολογικών δυσλειτουργιών σε ανθρώπους απαιτεί νέες, πρωτόγνωρες προσεγγίσεις με βάση την ανάπτυξη τεχνικών βιοτεχνολογίας. Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση φαρμάκων προηγμένης θεραπείας με βάση διαδικασίες που επικεντρώνονται σε διάφορα βιομόρια που παράγονται με μεταφορά γονιδίων (φάρμακα γονιδιακής θεραπείας), καθώς επίσης και κύτταρα στα οποία έχει γίνει επέμβαση ή έχουν υποστεί επεξεργασία (φάρμακα κυτταρικής θεραπείας) ως δραστικές ουσίες.

(10) Στο βαθμό που η βασική τους δράση συνίσταται στη χρήση μεταβολικών, φυσιολογικών και ανοσολογικών μέσων για την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών σε ανθρώπους, αυτά τα νέα σύνθετα θεραπευτικά προϊόντα ανήκουν σε μια νέα κατηγορία θεραπευτικών προϊόντων με την έννοια που προσδιορίζεται στα άρθρα 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Πρέπει να διευκρινισθούν από επιστημονική και τεχνική άποψη οι γενικές αρχές που ήδη εφαρμόζονται όσον αφορά τα εν λόγω προϊόντα, καθώς και να καθορισθούν οι ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά τις τυποποιημένες απαιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

(11) Η οδηγία 2001/83/ΕΚ πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως.

(12) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Η οδηγία 2001/83/ΕΚ τροποποιείται ως εξής:

α) στο άρθρο 22 δεύτερο εδάφιο, οι όροι «μέρος 4 τμήμα Z» αντικαθίστανται από τους όρους «μέρος II, σημείο 6»·

β) το παράρτημα I αντικαθίσταται από το παράρτημα της παρούσας οδηγίας.

Άρθρο 2

Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που απαιτούνται για τη συμμόρφωση με την παρούσα οδηγία έως τις 31 Οκτωβρίου 2003 το αργότερο. Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή σχετικά.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, αυτές περιέχουν παραπομπή στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από σχετική παραπομπή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος της εν λόγω παραπομπής καθορίζεται από τα κράτη μέλη.

Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται από την 1η Ιουλίου 2003.

Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την τρίτη ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Άρθρο 4

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 25 Ιουνίου 2003.

Για την Επιτροπή

Erkki LIIKANEN

Μέλος της Επιτροπής

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ αντικαθίσταται από τα εξής:

«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I

ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ, ΤΟΞΙΚΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή και γενικές αρχές 52

Μέρος I: Απαιτήσεις για τον τυποποιημένο φάκελο άδειας κυκλοφορίας 53

1. Ενότητα 1: Διοικητικές πληροφορίες 53

1.1. Πίνακας περιεχομένων 53

1.2. Έντυπο αίτησης 53

1.3. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών 54

1.3.1. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος 54

1.3.2. Σήμανση και φύλλο οδηγιών 54

1.3.3. Μακέτες και δείγματα 54

1.3.4. Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη 54

1.4. Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες 54

1.5. Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων 55

1.6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων 55

2. Ενότητα 2: Περιλήψεις 55

2.1. Γενικός πίνακας περιεχομένων 56

2.2. Εισαγωγή 56

2.3. Γενική περίληψη ποιότητας 56

2.4. Μη κλινική επισκόπηση 56

2.5. Κλινική επισκόπηση 56

2.6. Μη κλινική περίληψη 57

2.7. Κλινική περίληψη 57

3. Ενότητα 3: Χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χημικές ή/και βιολογικές δραστικές ουσίες 57

3.1. Μορφότυπος και παρουσίαση 57

3.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις 60

3.2.1. Δραστική(-ές) ουσία(-ες) 61

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες 61

3.2.1.2. Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας 62

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας 63

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας 63

3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς 63

3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας 63

3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας 63

3.2.2. Τελικό φαρμακευτικό προϊόν 63

3.2.2.1. Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος 63

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη 64

3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος 65

3.2.2.4. Έλεγχος των εκδόχων 66

3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος 66

3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς 67

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος 67

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος 67

4. Ενότητα 4: Μη κλινικές εκθέσεις 67

4.1. Μορφότυπος και παρουσίαση 67

4.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις 68

4.2.1. Φαρμακολογία 69

4.2.2. Φαρμακοκινητική 69

4.2.3. Τοξικολογία 70

5. Ενότητα 5: Εκθέσεις κλινικών μελετών 71

5.1. Μορφότυπος και παρουσίαση 71

5.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις 72

5.2.1. Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών 74

5.2.2. Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών 75

5.2.3. Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους 75

5.2.4. Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους 75

5.2.5. Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας 76

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη 76

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών 76

5.2.6. Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία 76

5.2.7. Έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών 76

Μέρος II: Ειδικοί φάκελοι άδειας κυκλοφορίας — και ειδικές απαιτήσεις 77

1. Καθιερωμένη ιατρική χρήση 77

2. Ουσιαστικά παρεμφερή φαρμακευτικά προϊόντα 78

3. Συμπληρωματικά δεδομένα που απαιτούνται σε ειδικές περιπτώσεις 78

4. Παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα 78

5. Φαρμακευτικά προϊόντα πάγιου συνδυασμού 79

6. Τεκμηρίωση για εφαρμογές σε εξαιρετικές περιστάσεις 79

7. Μικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας 79

Μέρος III: Εξειδικευμένα φαρμακευτικά προϊόντα 80

1. Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα 80

1.1. Φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από πλάσμα 80

1.2. Εμβόλια 82

2. Ραδιοφάρμακα και πρόδρομες ουσίες 83

2.1. Ραδιοφάρμακα 83

2.2. Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης 84

3. Ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα 85

4. Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα 86

5. Ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα 87

Μέρος IV: Προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα 88

1. Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας (ανθρώπινα και ξενογονιδιακά) 88

1.1. Ποικιλομορφία των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας 88

1.2. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την Ενότητα 3 89

2. Φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας δια σωματικών κυττάρων (ανθρώπινων και ξενογονιδιακών) 90

3. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία δια σωματικών κυττάρων (ανθρώπινων και ξενογονιδιακών) όσον αφορά τις ενότητες 4 και 5 92

3.1. Ενότητα 4 92

3.2. Ενότητα 5 92

3.2.1. Φαρμακολογικές μελέτες και μελέτες αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους 93

3.2.2. Ασφάλεια 93

4. Ειδική δήλωση για φαρμακευτικά προϊόντα ξενομεταμόσχευσης 94

Εισαγωγή και γενικές αρχές

(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση άδειας κυκλοφορίας δυνάμει των άρθρων 8 και 10 (1) υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα και πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που εξέδωσε η Επιτροπή με τους Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, τόμος 2Β, σημείωση για τους αιτούντες, ιατρικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, παρουσίαση και περιεχόμενο του φακέλου, Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (ΚΤΕ).

(2) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα πρέπει να παρουσιάζονται σε πέντε Ενότητες: η Ενότητα 1 παρέχει διοικητικά δεδομένα ειδικά για την Ευρωπαϊκή Κοινότητα· η Ενότητα 2 παρέχει ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές συνόψεις, η Ενότητα 3 παρέχει χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες, η Ενότητα 4 παρέχει μη κλινικές εκθέσεις και η Ενότητα 5 παρέχει εκθέσεις κλινικών μελετών. Η παρουσίαση αυτή αποτελεί εφαρμογή ενός κοινού μορφοτύπου για όλες τις περιφέρειες ICH [1] (Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ιαπωνία). Αυτές οι πέντε Ενότητες πρέπει αυστηρά να συμφωνούν με τον μορφότυπο, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που παρουσιάζεται λεπτομερώς στον τόμο 2Β της σημείωσης για τους αιτούντες που αναφέρεται παραπάνω.

(3) Η παρουσίαση ΚΤΕ της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ισχύει για όλους τους τύπους αίτησης κυκλοφορίας ασχέτως της διαδικασίας που θα εφαρμοστεί (δηλαδή κεντρική, αμοιβαία αναγνώριση ή εθνική) και του αν βασίζονται σε πλήρη ή συντομευμένη αίτηση. Ισχύει επίσης για όλους τους τύπους προϊόντων όπου περιλαμβάνονται οι νέες χημικές ουσίες (NCE), τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, τα παράγωγα πλάσματος, τα εμβόλια, τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, κ.λπ.

(4) Όταν καταρτίζουν το φάκελο για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας, οι ενδιαφερόμενοι θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ιατρικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση που έχουν εκδοθεί από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP) και έχουν εκδοθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης των Φαρμακευτικών Προϊόντων (EMEA) και τις λοιπές κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές τις σχετικές με τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχει εκδώσει η Επιτροπή στους διάφορους τόμους των κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.

(5) Όσον αφορά το τμήμα του φακέλου που αφορά την ποιότητα (χημική, φαρμακευτική και βιολογική), ισχύουν όλες οι μονογραφίες περιλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και τα γενικά κεφάλαια της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(6) Η διεργασία παραγωγής πρέπει να είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής (ΚΚΠ) φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση [2] και με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές για τους ΚΚΠ, που έχει εκδώσει η Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Τόμος 4.

(7) Όλες οι πληροφορίες, που αφορούν την αξιολόγηση του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση, είτε είναι ευνοϊκές για το προϊόν είτε όχι. Θα πρέπει, ιδιαιτέρως, να παρέχονται όλες οι σχετικές πληροφορίες για οποιαδήποτε ημιτελή ή διακοπείσα τοξικοφαρμακολογική κλινική δοκιμή ή δοκιμασία σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν ή/και ολοκληρωθείσες δοκιμές που αφορούν θεραπευτικές ενδείξεις οι οποίες δεν καλύπτονται από την αίτηση.

(8) Όλες οι κλινικές δοκιμές, που έχουν διεξαχθεί στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, πρέπει να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο [3]. Για να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση μιας αίτησης, οι κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί στο εξωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας και αφορούν φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για χρήση στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα πρέπει να σχεδιάζονται και να εφαρμόζονται, και να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις καλυπτόμενες ορθές κλινικές πρακτικές και ηθικές αρχές, με βάση αρχές οι οποίες θα είναι ισοδύναμες με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις ηθικές αρχές που αντικατοπτρίζονται, για παράδειγμα, στη δήλωση του Helsinki.

---

[1] Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών προδιαγραφών για την καταχώριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση.
[2] ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.
[3] ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

(9) Οι μη κλινικές (τοξικοφαρμακολογικές) μελέτες πρέπει να εκπονούνται σύμφωνα με τις διατάξεις που αφορούν την ορθή εργαστηριακή πρακτική που ορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές των χημικών ουσιών [1] και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ) [2].

(10) Τα κράτη μέλη πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι όλες οι δοκιμές σε ζώα διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 24ης Νοεμβρίου 1986 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

(11) Για να παρακολουθείται η αξιολόγηση οφελών/κινδύνων, τυχόν νέες πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αίτηση και όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη φαρμοκοεπαγρύπνηση πρέπει να υποβάλλονται στην αρμόδια αρχή. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, οποιαδήποτε μεταβολή των δεδομένων που περιέχονται στον φάκελο πρέπει να υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κανονισμών (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 [3] και (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 [4] της Επιτροπής ή, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις, καθώς και τις απαιτήσεις του τύπου 9 της έκδοσης της Επιτροπής *Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα*.

Το παρόν παράρτημα διαιρείται σε τέσσερα διαφορετικά μέρη:

— Το μέρος I περιγράφει τον μορφότυπο της αίτησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών των προϊόντων, τη σήμανση, τις απαιτήσεις σχετικά με το φύλλο οδηγιών και την παρουσίαση για τις τυποποιημένες αιτήσεις (Ενότητες 1 έως 5).

— Το μέρος II προβλέπει μια παρέκκλιση για «Ειδικές αιτήσεις», δηλαδή καθιερωμένη φαρμακευτική χρήση, ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα, σταθερούς συνδυασμούς, παρεμφερή βιολογικά προϊόντα, εξαιρετικές περιστάσεις και μικτές αιτήσεις (κατά ένα μέρος βιβλιογραφικές και κατά ένα μέρος ίδιες μελέτες).

— Το μέρος III καλύπτει τις «Εξιδικευμένες απαιτήσεις αίτησης» για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (κύριο αρχείο πλάσματος· κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου), ραδιοφαρμακευτικά, ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα, φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα.

— Το μέρος IV καλύπτει τα «προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα» και αφορά τις ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακές θεραπείες (χρησιμοποιώντας ανθρώπινο αυτόλογο ή αλλογονιδιακό σύστημα, ή ξενογονιδιακό σύστημα) και φαρμακευτικά προϊόντα για κυτταρική θεραπεία τόσο ανθρώπινης όσο και ζωικής προέλευσης και φαρμακευτικά προϊόντα για ξενογονιδιακές μεταμοσχεύσεις.

ΜΕΡΟΣ I

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΦΑΚΕΛΟ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1.1. Πίνακας περιεχομένων

Πρέπει να υποβληθεί περιεκτικός πίνακας περιεχομένων των Ενοτήτων 1 έως 5 του φακέλου που υποβάλλεται για αίτηση άδειας κυκλοφορίας.

1.2. Έντυπο αίτησης

Το φαρμακευτικό προϊόν, που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, πρέπει να ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών), όπως και η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης, η ισχύς και η τελική παρουσίαση, περιλαμβανόμενης της συσκευασίας.

[1] ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29.
[2] ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35.
[3] Βλέπε την σελίδα 1 της παρούσας Εφημερίδας.
[4] Βλέπε την σελίδα 24 της παρούσας Εφημερίδας.

Πρέπει να παρέχεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, καθώς και το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών των χώρων που υπεισέρχονται στα διάφορα στάδια της παρασκευής (όπου περιλαμβάνονται ο παραγωγός του τελικού προϊόντος και ο (οι) παραγωγός(οί) της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών)), και, αν χρειάζεται, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών πρέπει να διευκρινίζει τον τύπο της αίτησης και να αναφέρει εάν παρέχονται επίσης δείγματα και ποια.

Στα διοικητικά δεδομένα πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζεται στο άρθρο 40, καθώς και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια, αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων σύμφωνα με το άρθρο 11 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Όπως αναφέρεται στο έντυπο αίτησης, οι αιτούντες πρέπει να υποβάλλουν μεταξύ άλλων, πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, την νομική βάση για την αίτηση, τον προτεινόμενο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγό(ούς), πληροφορίες για το καθεστώς του ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος, επιστημονικές συμβουλές και παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης.

1.3. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.1. *Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος*

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 11.

1.3.2. *Σήμανση και φύλλο οδηγιών*

Πρέπει να υποβληθεί ένα προτεινόμενο κείμενο για τις ετικέτες της άμεσης και της εξωτερικής συσκευασίας καθώς και για το φύλλο οδηγιών. Αυτά πρέπει να είναι σύμφωνα με όλα τα υποχρεωτικά στοιχεία που παρατίθενται στο κεφάλαιο V σχετικά με τη σήμανση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (άρθρο 63) και για το φύλλο οδηγιών (Άρθρο 59).

1.3.3. *Μακέτες και δείγματα*

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει δείγματα ή/και μακέτες της άμεσης και της εξωτερικής συσκευασίας, των ετικετών και των φύλλων οδηγιών για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν.

1.3.4. *Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη*

Στα διοικητικά δεδομένα του έντυπου αίτησης πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τα άρθρα 11 και 21 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη, αν ισχύει αυτό, και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

1.4. Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

Σύμφωνα με το άρθρο 12 (2) οι εμπειρογνώμονες πρέπει να υποβάλουν αναλυτικές εκθέσεις των παρατηρήσεών τους σχετικά με τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που απαρτίζουν το φάκελο άδειας κυκλοφορίας και ιδιαιτέρως για τις Ενότητες 3, 4 και 5 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, μη κλινική τεκμηρίωση και κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως). Απαιτείται από τους εμπειρογνώμονες να αντιμετωπίσουν τα κρίσιμης σημασίας σημεία τα σχετικά με την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και των ερευνών που διενεργήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους και να παρουσιάσουν όλα τα σχετικά δεδομένα για αξιολόγηση.

Οι απαιτήσεις αυτές θα καλύπτονται με την υποβολή μιας γενικής περίληψης ποιότητας, μιας μη κλινικής επισκόπησης (δεδομένα από μελέτες σε ζώα) και μιας κλινικής επισκόπησης που θα βρίσκεται στην Ενότητα 2 του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας. Στην Ενότητα 1 πρέπει να περιλαμβάνεται μια δήλωση υπογεγραμμένη από τους εμπειρογνώμονες που θα συνοδεύεται από σύντομες πληροφορίες των εκπαιδευτικών τους προσόντων, της κατάρτισης και της επαγγελματικής εμπειρίας τους. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν κατάλληλα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα. Πρέπει να δηλώνεται η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

1.5. **Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων**

Οι ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων καλύπτονται στο Μέρος ΙΙ του παρόντος παραρτήματος.

1.6. **Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων**

Όταν χρειάζεται, οι αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνουν μια επισκόπηση της αξιολόγησης κινδύνων όπου θα αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι για το περιβάλλον λόγω της χρήσης ή/και της διάθεσης του φαρμακευτικού προϊόντος και να διατυπώνουν προτάσεις για κατάλληλη σήμανση. Πρέπει να καλύπτονται οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που συνδέονται με την ελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από ΓΤΟ (Γενετικώς Τροποποιημένους Οργανισμούς) υπό την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ ([1]).

Οι πληροφορίες οι σχετικές με τους κινδύνους για το περιβάλλον πρέπει να εμφανίζονται ως παράρτημα της Ενότητας 1.

Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν έγγραφα καθοδήγησης που έχει εκδώσει η Επιτροπή στο πλαίσιο της εφαρμογής της προαναφερθείσης οδηγίας.

Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής:

— μια εισαγωγή·

— ένα αντίγραφο τυχόν έγγραφης συναίνεσης για τη σκόπιμη ελευθέρωση των ΓΤΟ στο περιβάλλον για σκοπούς έρευνας και ανάπτυξης σύμφωνα με το Μέρος Β της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— τις πληροφορίες που ζητούνται στα παραρτήματα ΙΙ έως IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, περιλαμβανομένων των μεθόδων ανίχνευσης και ταυτοποίησης καθώς και του μοναδικού κώδικα του ΓΤΟ, συν τυχόν πρόσθετες κυκλοφορίες για τον ΓΤΟ ή το προϊόν που έχουν σημασία για την αξιολόγηση του κινδύνου για το περιβάλλον·

— μια έκθεση αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων (ΑΠΚ) συνταχθείσα βάσει των πληροφοριών που ορίζονται στα Παραρτήματα ΙΙΙ και IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και σύμφωνα με το Παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω πληροφορίες και την ΑΠΚ, ένα συμπέρασμα που θα προτείνει μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης κινδύνων που θα περιλαμβάνει, όσον αφορά τον εν λόγω ΓΤΟ και το εν λόγω προϊόν, ένα σχέδιο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και την επισήμανση τυχόν ειδικών πληροφοριακών στοιχείων που πρέπει να εμφανίζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, τη σήμανση και το φύλλο οδηγιών·

— κατάλληλα μέτρα για την πληροφόρηση του κοινού.

Πρέπει να περιλαμβάνεται ημερομηνία και υπογραφή του συντάκτη, πληροφορίες για την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία του συντάκτη, και δήλωση της σχέσης του συντάκτη με τον αιτούντα.

2. ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Η Ενότητα αυτή σκοπό έχει να συνοψίσει τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα, τα μη κλινικά δεδομένα και τα κλινικά δεδομένα που παρουσιάζονται στις Ενότητες 3, 4 και 5 του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας, και να παρουσιάσει τις εκθέσεις/επισκοπήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 12 της παρούσας οδηγίας.

Πρέπει να καλύπτονται και να αναλύονται τα κρίσιμα σημεία. Πρέπει να παρέχονται πραγματολογικές περιλήψεις που θα περιλαμβάνουν στοιχεία με την μορφή πίνακα. Οι εκθέσεις αυτές πρέπει να παρέχουν παραπομπές σε πίνακες ή στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση που παρουσιάζεται στην Ενότητα 3 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση), στην Ενότητα 4 (μη κλινική τεκμηρίωση) και στην Ενότητα 5 (κλινική τεκμηρίωση).

([1]) ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

Οι πληροφορίες που περιέχονται στην Ενότητα 2 πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τη μορφή, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που ορίζονται στον τόμο 2 της σημείωσης για την υποβολή αίτησης. Οι επισκοπήσεις και οι περιλήψεις πρέπει να είναι σύμφωνες με τις βασικές αρχές και απαιτήσεις που ορίζονται παρακάτω:

2.1. **Γενικός πίνακας περιεχομένων**

Η Ενότητα 2 πρέπει να περιέχει πίνακα περιεχομένων της επιστημονικής τεκμηρίωσης που υποβάλλεται στις Ενότητες 2 έως 5.

2.2. **Εισαγωγή**

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τη φαρμακολογική κλάση, τον τρόπο δράσης και την προτεινόμενη κλινική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο ζητείται άδεια κυκλοφορίας.

2.3. **Γενική περίληψη ποιότητας**

Στη γενική περίληψη ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνεται μια ανασκόπηση των πληροφοριών των σχετικών με τα χημικά, τα φαρμακευτικά και τα βιολογικά δεδομένα.

Θα πρέπει να δίνεται έμφαση σε βασικές κρίσιμες παραμέτρους και ζητήματα που αφορούν θέματα ποιότητας, και θα πρέπει να αιτιολογούνται οι περιπτώσεις όπου δεν ακολουθούνται οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το έγγραφο αυτό πρέπει να ακολουθεί το πεδίο κάλυψης και το σχήμα των αντίστοιχων αναλυτικών δεδομένων που παρουσιάζονται στην Ενότητα 3.

2.4. **Μη κλινική επισκόπηση**

Θα απαιτείται μια ολοκληρωμένη και κριτική αξιολόγηση της μη κλινικής αξιολόγησης του φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα in vitro. Πρέπει να περιλαμβάνεται η εξέταση και η αξιολόγηση της στρατηγικής δοκιμών και της παρέκκλισης από τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

Με εξαίρεση τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να περιλαμβάνεται μια αξιολόγηση των προσμίξεων και των προϊόντων διάσπασης, καθώς και τα δυνητικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά αποτελέσματά τους. Πρέπει να εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, στη χημική μορφή και τα χαρακτηριστικά των προσμίξεων μεταξύ της ένωσης που χρησιμοποιήθηκε στις μη κλινικές μελέτες και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να αξιολογείται η συγκρισιμότητα του υλικού που χρησιμοποιείται σε μη κλινικές μελέτες, κλινικές μελέτες, και το φαρμακευτικό προϊόν.

Τυχόν νέα έκδοχα θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ειδικής αξιολόγησης ασφαλείας.

Πρέπει να ορίζονται τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως εμφανίζονται από τις μη κλινικές μελέτες, και να εξετάζονται οι συνέπειες των ευρημάτων για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη κλινική χρήση σε ανθρώπους.

2.5. **Κλινική επισκόπηση**

Η κλινική επισκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει μια κριτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην κλινική περίληψη και στην Ενότητα 5. Πρέπει να παρουσιάζεται η προσέγγιση στην κλινική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, όπου θα περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός των κριτικών μελετών, οι αποφάσεις που σχετίζονται με τις μελέτες και οι επιπτώσεις των μελετών.

Πρέπει να παρουσιάζεται μια σύντομη κλινική επισκόπηση των κλινικών ευρημάτων, όπου θα περιλαμβάνονται οι σημαντικοί περιορισμοί καθώς και μια αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων με βάση τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών. Απαιτείται η ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο τα ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υποστηρίζουν την προτεινόμενη δόση και τις ενδείξεις του στόχου και απαιτείται επίσης αξιολόγηση του πως θα βελτιστοποιήσει τα οφέλη και θα διαχειριστεί τους κινδύνους η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και οι λοιπές προσεγγίσεις.

Πρέπει να εξηγείται η αποτελεσματικότητα ή τα ζητήματα ασφαλείας που ανέκυψαν κατά την ανάπτυξη καθώς και τα ζητήματα που δεν έχουν επιλυθεί.

2.6. **Μη κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών μελετών που διενεργήθηκαν σε ζώα in vitro, ως πραγματολογικές γραπτές και πινακοποιημένες περιλήψεις, με την ακόλουθη σειρά:

— Εισαγωγή

— Φαρμακολογική γραπτή περίληψη

— Φαρμακολογική πινακοποιημένη περίληψη

— Φαρμακοκινητική γραπτή περίληψη

— Φαρμακοκινητική πινακοποιημένη περίληψη

— Τοξικολογική γραπτή περίληψη

— Τοξικολογική πινακοποιημένη περίληψη.

2.7. **Κλινική περίληψη**

Πρέπει να παρουσιάζεται μια αναλυτική, πραγματολογική περίληψη των κλινικών πληροφοριών σχετικά με το φαρμακολογικό προϊόν που περιλαμβάνονται στην Ενότητα 5. Αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των βιοφαρμακευτικών μελετών, των κλινικών φαρμακολογικών μελετών, και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Απαιτείται μια σύνοψη των επιμέρους μελετών.

Οι περιληπτικές κλινικές πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά:

— Περίληψη των βιοφαρμακευτικών και συναφών αναλυτικών μεθόδων

— Περίληψη των κλινικών φαρμακολογικών μελετών

— Περίληψη της κλινικής αποτελεσματικότητας

— Περίληψη της κλινικής ασφαλείας

— Συνόψεις των επιμέρους μελετών

3. ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΧΗΜΙΚΕΣ Ή/ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

3.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 3 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

— Σώμα δεδομένων

  — *Δραστική ουσία*

    Γενικές πληροφορίες

    — Ονοματολογία

    — Δομή

    — Γενικές ιδιότητες

    Παρασκευή

    — Παρασκευαστής(-ες)

    — Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

    — Έλεγχος υλικών

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων

— Επικύρωση ή/και αξιολόγηση διεργασίας

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

Χαρακτηρισμός

— Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

— Προσμίξεις

'Ελεγχος δραστικής ουσίας

— Προδιαγραφή

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αναλύσεις παρτίδων

— Αιτιολόγηση της προδιαγραφής

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπεράσματα

— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση

— Δεδομένα σταθερότητας

— *Τελικό φαρμακευτικό προϊόν*

Περιγραφή και σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος

Φαρμακολογική ανάπτυξη

— Συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος

  — Δραστική ουσία

  — Έκδοχα

— Φαρμακευτικό προϊόν

  — Ανάπτυξη τύπου

  — Περίσσειες

  — Φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

— Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

— Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

— Συμβατότητα

Παρασκευή

— Παρασκευαστής(-ες)

— Τύπος παρτίδας

— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων

— Επικύρωση ή/και αξιολόγηση της διεργασίας

Έλεγχος εκδόχων

— Προδιαγραφές

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αιτιολόγηση προδιαγραφών

— Έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης

— Νέα έκδοχα

Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

— Προδιαγραφή(-ες)

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αναλύσεις παρτίδων

— Χαρακτηρισμός προσμίξεων

— Αιτιολόγηση προδιαγραφής(-ων)

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπέρασμα

— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση

— Δεδομένα σταθερότητας

— *Παραρτήματα*

— Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός (μόνο βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα)

— Αξιολόγηση ασφαλείας έναντι αυτοφυών παραγόντων

— Έκδοχα

— *Συμπληρωματικές πληροφορίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας*

— Πρόγραμμα επικύρωσης διεργασίας για το φαρμακευτικό προϊόν

— Ιατρική συσκευή

— Πιστοποιητικό(-ά) καταλληλότητας

— Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ή χρησιμοποιούν κατά τη διεργασία παρασκευής υλικά ζωικής ή/και ανθρώπινης προέλευσης (διαδικασία ΜΣΕ)

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

3.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

(1) Τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα που θα παρέχονται πρέπει να περιλαμβάνουν, για τις δραστικές ουσίες και για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τα εξής: ανάπτυξη, διεργασία παρασκευής, χαρακτηρισμό και ιδιότητες, ενέργειες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, σταθερότητα καθώς και μια περιγραφή της σύνθεσης και παρουσίαση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

(2) Πρέπει να παρέχονται δύο κύρια σύνολα πληροφοριών, που θα αφορούν τις δραστικές ουσίες και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, αντιστοίχως.

(3) Η παρούσα Ενότητα θα παρέχει επιπλέον αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στις πράξεις παρασκευής των δραστικών ουσιών και τα έκδοχα που ενσωματώνονται στη σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

(4) Όλες οι διαδικασίες και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή και τον έλεγχο της δραστικής ουσίας και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιγράφονται με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι δυνατή η επανάληψή τους σε δοκιμές ελέγχου, που θα διενεργούνται όταν το ζητήσει η αρμόδια αρχή. Όλες οι διαδικασίες δοκιμών πρέπει να αντιστοιχούν με την κατάσταση της σύγχρονης επιστημονικής προόδου και πρέπει να είναι επικυρωμένες. Πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στη μονογραφία (-ες) και το γενικό κεφάλαιο(-α).

(5) Οι μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας πρέπει να ισχύουν για όλες τις ουσίες που εμφανίζονται σε αυτήν. Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος πρέπει να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.

Εν τούτοις, όταν ένα υλικό της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους έχει παρασκευαστεί με μια μέθοδο που ενδέχεται να αφήνει προσμίξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας, αυτές οι προσμίξεις πρέπει να δηλώνονται και πρέπει να περιγράφεται μια κατάλληλη διαδικασία δοκιμών. Σε περιπτώσεις όπου μία προδιαγραφή που περιέχεται σε μια μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της εθνικής φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για να διασφαλίσει την ποιότητα της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές δύνανται να ζητήσουν πιο κατάλληλες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές πληροφορούν τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την φερόμενη ως ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Στην περίπτωση αναλυτικών διαδικασιών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στην μονογραφία(-ες) και το γενικό κεφάλαιο(-α).

(6) Σε περίπτωση που τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες, οι δραστικές ουσίες ή τα έκδοχα δεν περιγράφονται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με τη μονογραφία της φαρμακοποιίας μιας τρίτης χώρας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αντίγραφο της μονογραφίας που θα συνοδεύεται από την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών που περιέχονται στη μονογραφία και από μετάφραση, όπου χρειάζεται.

(7) Όταν η δραστική ουσία ή/και μια πρώτη ύλη ή ένα αρχικό υλικό ή έκδοχο(α) αποτελούν αντικείμενο μιας μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο αιτών μπορεί να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας, το οποίο, όταν θα χορηγηθεί από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων, πρέπει να υποβληθεί στο σχετικό τμήμα της παρούσας Ενότητας. Αυτά τα πιστοποιητικά καταλληλότητας της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρούνται ότι αντικαθιστούν τα σχετικά δεδομένα των αντίστοιχων τμημάτων που περιγράφονται στην παρούσα Ενότητα. Ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών.

(8) Για μια κατάλληλα ορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτών μπορεί να μεριμνήσει για την υποβολή των παρακάτω

(i) αναλυτική περιγραφή της διεργασίας παρασκευής,

(ii) ποιοτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και

(iii) επικύρωση της διεργασίας

σε ένα ξεχωριστό έγγραφο απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως Κύριο Αρχείο Δραστικής Ουσίας.

Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής θα πρέπει εν τούτοις να διαθέσει στον αιτούντα όλα τα δεδομένα, που μπορεί να είναι απαραίτητα για να αναλάβει αυτός την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να επιβεβαιώσει γραπτώς στον αιτούντα ότι θα διασφαλίσει τη συνέπεια από την μια παρτίδα στην άλλη και δεν θα τροποποιήσει την διεργασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να πληροφορήσει τον αιτούντα. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση για μια τέτοια μεταβολή πρέπει να υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές· αυτά τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία παρέχονται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν το ανοικτό μέρος του κυρίου αρχείου.

(9) Ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών (υλικά που προέρχονται από μηρυκαστικά): σε κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει τη συμμόρφωση των υλικών που χρησιμοποιούνται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Καθοδηγητικό Σημείωμα πραγματοποιείται είτε, κατά προτίμηση, με την υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητας στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση αυτή.

(10) Για τους αυτοφυείς παράγοντες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αξιολογούν τον κίνδυνο όσον αφορά τη δυνητική μόλυνση από αυτοφυείς παράγοντες, ιούς ή όχι, όπως ορίζονται στις γενικές κατευθυντήριες γραμμές καθώς και στη σχετική γενική μονογραφία και το σχετικό γενικό κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(11) Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός, που μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής και των πράξεων ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες.

(12) Όταν ισχύει και εάν χρειάζεται, πρέπει να παρέχεται ένα σήμα ΕΚ που απαιτείται από την κοινοτική νομοθεσία για τις ιατρικές συσκευές.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

3.2.1. *Δραστική(-ες) ουσία(-ες)*

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ονοματολογία της δραστικής ουσίας, όπου θα περιλαμβάνεται η συνιστώμενη Κοινή Διεθνής Ονομασία (ΚΔΟ/INN), η ονομασία στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία εάν υπάρχει, η χημική ονομασία.

Πρέπει να παρέχεται ο δομικός τύπος, όπου θα περιλαμβάνεται η σχετική και η απόλυτη στερεοχημεία, ο μοριακός τύπος, και η σχετική μοριακή μάζα. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, εάν ισχύει, θα πρέπει να παρέχεται η σχηματική ακολουθία αμινοξέων και η σχετική μοριακή μάζα.

Πρέπει να παρέχεται κατάλογος των φυσικοχημικών και των λοιπών σχετικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας, όπου περιλαμβάνεται η βιολογική δραστηριότητα για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

β) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, αρχικό υλικό σημαίνει όλα τα υλικά από τα οποία παρασκευάζεται ή εξάγεται η δραστική ουσία.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο όρος «αρχικά υλικά» μπορεί να σημαίνει οποιαδήποτε ουσία βιολογικής προέλευσης όπως οι μικροοργανισμοί, τα όργανα και οι ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, τα κύτταρα ή τα υγρά (όπου περιλαμβάνεται το αίμα ή το πλάσμα) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, και βιοτεχνολογικές κυτταρικές κατασκευές (υποστρώματα κυττάρων, ανασυνδυαζόμενα ή όχι, περιλαμβανομένων των πρωτογενών κυττάρων).

Ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα προϊόν του οποίου η δραστική ουσία είναι μια βιολογική ουσία. Μια βιολογική ουσία είναι μια ουσία που παράγεται ή εξάγεται από μια βιολογική πηγή και η οποία, για το χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της, χρειάζεται έναν συνδυασμό φυσικο-χημικο-βιολογικών δοκιμών, καθώς και τη διεργασία παραγωγής και τον έλεγχό της. Τα παρακάτω θεωρούνται βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα: ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και ανθρώπινο πλάσμα όπως ορίζονται στις παραγράφους (4) και (10) του Άρθρου 1, αντιστοίχως· τα φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του Μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93· τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών όπως ορίζονται στο Μέρος IV του παρόντος παραρτήματος.

Οποιεσδήποτε άλλες ουσίες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή την εξαγωγή της δραστικής ουσίας αλλά από τα οποία δεν εξάγεται άμεσα αυτή η δραστική ουσία, όπως αντιδραστήρια, υποστρώματα καλλιέργειας, ορός εμβρύων βοοειδών, πρόσθετα και αποσβεστήρες που χρησιμοποιούνται στη χρωματογραφία, κ.λπ., λέγονται πρώτες ύλες.

3.2.1.2. Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας

α) Η περιγραφή της διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας αντιπροσωπεύει τη δέσμευση του αιτούντος για την παρασκευή της δραστικής ουσίας. Πρέπει να παρέχονται κατάλληλες πληροφορίες όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές τις εκδοθείσες από τον Οργανισμό για να περιγράφεται ικανοποιητικά η διεργασία παρασκευής και οι έλεγχοι της διεργασίας.

β) Πρέπει να παρατίθενται όλα τα υλικά που απαιτούνται για να παρασκευαστεί η δραστική ουσία, επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα τεκμηριώνουν ότι τα υλικά καλύπτουν τα σχετικά πρότυπα για την προβλεπόμενη χρήση.

Πρέπει να παρατίθενται οι πρώτες ύλες και να τεκμηριώνεται επίσης η ποιότητα και οι έλεγχοί τους.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, καθώς και κάθε προτεινόμενος χώρος παραγωγής ή εγκατάσταση που θα συμμετέχει στην παρασκευή και στις δοκιμές.

γ) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις.

Πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των αρχικών υλικών.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει ότι η δραστική ουσία συμμορφώνεται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παρέμειναν αμετάβλητα στο επίπεδο διέλευσης που χρησιμοποιείται για την παραγωγή και πέρα από αυτό.

Τα υλικά σπερμάτων, οι τράπεζες κυττάρων, οι δεξαμενές ορού ή πλάσματος και τα λοιπά υλικά βιολογικής προέλευσης και, όποτε αυτό είναι δυνατόν, τα υλικά από τα οποία προέρχονται τα υλικά αυτά πρέπει να δοκιμάζονται όσον αφορά την ύπαρξη αυτοφυών παραγόντων.

Εάν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη ή/και αδρανοποίησή τους, και αυτό πρέπει να επικυρώνεται.

Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων πρέπει να βασίζεται σε ένα σύστημα παρτίδων σπερμάτων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για εμβόλια βακτηρίων και ιών, τα χαρακτηριστικά του μολυσματικού παράγοντα πρέπει να επιδεικνύονται στο σπέρμα. Επιπλέον, για τα ζωντανά εμβόλια, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών απόσβεσης πρέπει να επιδεικνύεται στο σπέρμα· εάν η απόδειξη αυτή δεν είναι επαρκής, τα χαρακτηριστικά απόσβεσης πρέπει επίσης να επιδεικνύονται στο στάδιο της παραγωγής.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και η διαδικασία συλλογής, μεταφοράς και αποθήκευσης του αρχικού υλικού πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται σύμφωνα με τις διατάξεις που ορίζονται στο μέρος III του παρόντος παραρτήματος.

Πρέπει να περιγράφονται οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός παρασκευής.

δ) Πρέπει να παρέχονται, κατά περίπτωση, οι δοκιμές και τα κριτήρια αποδοχής που εφαρμόστηκαν στην κάθε κρίσιμη βαθμίδα, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιαμέσων και μελέτες επικύρωσης ή/και αξιολόγησης της διεργασίας.

ε) Αν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να επικυρώνεται στο τμήμα που αφορά την αξιολόγηση ασφαλείας έναντι των ιών.

στ) Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή και εξέταση των σημαντικών μεταβολών που έγιναν στη διεργασία παρασκευής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ή/και της παρασκευής στον τόπο παρασκευής της δραστικής ουσίας.

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας

Πρέπει να παρέχονται δεδομένα που παρουσιάζουν τη δομή και άλλα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.

Πρέπει να παρέχεται επιβεβαίωση της δομής της δραστικής ουσίας με βάση οποιεσδήποτε φυσικοχημικές ή/και ανοσοχημικές ή/και βιολογικές μεθόδους καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις προσμίξεις.

3.2.1.4. 'Ελεγχος της δραστικής ουσίας

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές που χρησιμοποιούνται για τακτικούς ελέγχους της δραστικής ουσίας, αιτιολόγηση για την επιλογή αυτών των προδιαγραφών, μέθοδοι ανάλυσης και η επικύρωσή τους.

Πρέπει παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου που διενεργείται σε επιμέρους παρτίδες που έχουν παραχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς τα παρασκευάσματα και τα πρότυπα αναφοράς. Όπου χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, καθώς και οι προδιαγραφές τους.

3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν και τα αποτελέσματα των μελετών.

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας όπου θα περιλαμβάνονται πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των δεδομένων και η επικύρωση αυτών των διαδικασιών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή.

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας

3.2.2. *Τελικό φαρμακευτικό προϊόν*

3.2.2.1. Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος και της σύνθεσής του. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν την περιγραφή της φαρμακευτικής μορφής και της σύνθεσης με όλα τα συστατικά του υλικού φαρμακευτικού προϊόντος, την ποσότητά τους ανά μονάδα, τη λειτουργία των συστατικών:

— της δραστικής ουσίας,

— του συστατικού(-ών) των εκδόχων, ασχέτως της φύσης τους ή της χρησιμοποιούμενης ποσότητας, όπου θα περιλαμβάνονται οι χρωστικές, τα συντηρητικά, τα συμπληρώματα, οι σταθεροποιητές, παχυρευστοποιητές, γαλακτωματοποιητές, αρώματα και αρωματικές ουσίες, κ.λπ.,

— των συστατικών, που προορίζονται για κατάποση ή για χορήγηση με άλλο τρόπο στον ασθενή, της εξωτερικής κάλυψης των φαρμακευτικών προϊόντων (σκληρές κάψουλες, μαλακές κάψουλες, κάψουλες ορθού, σακχαρόπηκτα, υμένια, δισκία, κ.λπ.

— Αυτά τα πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να συμπληρώνονται με οποιαδήποτε σχετικά δεδομένα που καλύπτουν τον τύπο του περιέκτη και, όταν χρειάζεται, τον τρόπο κλεισίματός του, καθώς και πληροφορίες για τυχόν συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν και οι ποίες θα παραδίδονται μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν.

Η «συνήθης ορολογία», που θα χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων, θα σημαίνει, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 8 (3) (γ):

— όσον αφορά ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν συμβαίνει αυτό, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, τον κύριο τίτλο επικεφαλής της εν λόγω μονογραφίας, με παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία,

— όσον αφορά τις λοιπές ουσίες, την κοινή διεθνή ονομασία (ΚΔΟ/INN) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ή, αν δεν υπάρχει αυτό, την ακριβή επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία πρέπει να περιγράφονται με δήλωση σχετικά με το πώς και από τι παρασκευάζονται, που θα συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με άλλες σχετικές πληροφορίες,

— όσον αφορά τις χρωστικές, χαρακτηρισμός με τον κωδικό «Ε» που τους έχει δοθεί στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1977 περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό [1] ή/και την οδηγία 94/36/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 30ης Ιουνίου 1994 για τις χρωστικές που μπορούν να χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα [2].

Για να παρέχεται η «ποσοτική σύνθεση» της δραστικής ουσίας των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απαραίτητο, ανάλογα με τη σχετική φαρμακευτική μορφή, να ορίζεται η μάζα, ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας, είτε κατά μονάδα δοσολογίας είτε κατά μονάδα μάζας ή όγκου, της κάθε δραστικής ουσίας.

Οι δραστικές ουσίες που εμφανίζονται με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων πρέπει να ορίζονται ποσοτικά με τη συνολική μάζα τους και, αν είναι απαραίτητο ή ενδείκνυται, με τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων του μορίου.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή υδρίδιο πρέπει να εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων στο μόριο. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που θα λάβουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη πρέπει να έχουν την ποσοτική του σύνθεση διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν μοριακά. Όταν μια Διεθνής Μονάδα βιολογικής δραστηριότητας έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει οριστεί Διεθνής Μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Το παρόν κεφάλαιο θα είναι αφιερωμένο στις πληροφορίες για τις μελέτες ανάπτυξης που διενεργήθηκαν για να διευκρινιστεί ότι η μορφή της δοσολογίας, η τυποποίηση, η διεργασία παρασκευής, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά και οι οδηγίες χρησιμοποίησης είναι κατάλληλες για την προβλεπόμενη χρήση που ορίζεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

Οι μελέτες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο είναι ξεχωριστές από τις συνήθεις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται οι κρίσιμες παράμετροι της τυποποίησης και τα χαρακτηριστικά της διεργασίας που μπορούν να επηρεάσουν την δυνατότητα αναπαραγωγής των παρτίδων, τις επιδόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος και την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμπληρωματικά δεδομένα υποστήριξης, όπου ισχύει αυτό πρέπει να έχουν παραπομπές στα σχετικά κεφάλαια της Ενότητας 4 (εκθέσεις μη κλινικών μελετών) και της Ενότητας 5 (εκθέσεις κλινικών μελετών) του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

---

[1] ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18.
[2] ΕΕ L 237 της 10.9.1994, σ. 13.

α) Πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα καθώς και τα βασικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας που μπορούν να επηρεάσουν τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος ή τη συμβατότητα των διαφορετικών δραστικών ουσιών μεταξύ τους στην περίπτωση συνδυασμένων προϊόντων.

β) Πρέπει να τεκμηριώνεται η επιλογή των εκδόχων, ιδίως όσον αφορά τις αντίστοιχες λειτουργίες και τη συγκέντρωσή τους.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή της ανάπτυξης του τελικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τον προτεινόμενο τρόπο χορήγησης και τη χρησιμοποίηση.

δ) Πρέπει να τεκμηριώνονται τυχόν περίσσειες στην τυποποίηση.

ε) Όσον αφορά τις φυσικοχημικές και τις βιολογικές ιδιότητες, πρέπει να καλύπτεται και να τεκμηριώνεται κάθε παράμετρος που αφορά τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος.

στ) Πρέπει να παρέχεται η επιλογή και πιστοποίηση της διεργασίας παρασκευής καθώς και οι διαφορές μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή βασικών κλινικών παρτίδων καθώς και η διεργασία που θα χρησιμοποιείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος.

ζ) Πρέπει να τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση, τη μεταφορά και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει ενδεχομένως να εξεταστεί η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του περιέκτη.

η) Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της μορφής της δοσολογίας σε σχέση με μη αποστειρωμένα και αποστειρωμένα προϊόντα πρέπει να συμφωνούν και να τεκμηριώνονται όπως ορίζεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

θ) Για να παρέχονται κατάλληλες και χρήσιμες πληροφορίες για τη σήμανση πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα του τελικού προϊόντος με το ή τα διαλυτικά ανασύνθεσης ή τις συσκευές δοσολογίας.

3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που θα συνοδεύει την αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 8 (3) (δ), πρέπει να έχει συνταχθεί με τρόπο ώστε να παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των ενεργειών που χρησιμοποιούνται.

Για το σκοπό αυτό πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

— αναφορά των διαφόρων βαθμίδων της παρασκευής περιλαμβανομένων των ελέγχων της διεργασίας και των αντίστοιχων κριτηρίων αποδοχής, έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί εάν οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής θα μπορούσαν να επιφέρουν δυσμενείς μεταβολές στα συστατικά,

— στην περίπτωση της συνεχούς παρασκευής, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις προφυλάξεις που λαμβάνονται για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,

— πειραματικές μελέτες για την επικύρωση της διεργασίας παρασκευής, όταν χρησιμοποιείται μια ασυνήθης μέθοδος παρασκευής ή όταν έχει κρίσιμη σημασία για το προϊόν,

— για τα αποστειρωμένα φαρμακευτικά προϊόντα, πληροφορίες για τις διεργασίες αποστείρωσης ή/και τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται,

— αναλυτικό τύπο παρτίδας.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που συμμετέχει στην παρασκευή και τις δοκιμές.

β) Πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε μια ενδιάμεση βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, με σκοπό τη διασφάλιση της συνέπειας της διεργασίας παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές έχουν ουσιαστική σημασία για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του φαρμακευτικού προϊόντος με τον τύπο, όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ένας ενδιαφερόμενος προτείνει μια αναλυτική μέθοδο για τη δοκιμή του τελικού προϊόντος που δεν περιλαμβάνει τη δοκιμασία όλων των δραστικών ουσιών (ή όλων των εκδόχων συστατικών που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με τις δραστικές ουσίες).

Το ίδιο ισχύει όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται από δοκιμές ελέγχου ενσωματωμένες στη διεργασία, ιδίως εάν το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται ουσιαστικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή, τεκμηρίωση και αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης για κρίσιμες βαθμίδες ή κρίσιμες αξιολογήσεις που χρησιμοποιούνται στην διεργασία παρασκευής.

3.2.2.4. Έλεγχος των εκδόχων

α) Όλα τα υλικά που απαιτούνται για την παρασκευή του εκδόχου ή των εκδόχων πρέπει να παρατίθενται, επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι τα υλικά πληρούν τα πρότυπα τα σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση τους.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις των οδηγιών 78/25/ΕΟΚ ή/και 94/36/ΕΚ. Επιπλέον, οι χρωστικές ύλες πρέπει να πληρούν τα κριτήρια καθαρότητας όπως ορίζονται στην οδηγία 95/45/ΕΚ, όπως έχει τροποποιηθεί.

β) Για κάθε έκδοχο, πρέπει να παρουσιάζονται αναλυτικά οι προδιαγραφές και οι αιτιολογήσεις τους. Πρέπει να περιγράφονται και να είναι δεόντως επικυρωμένες οι αναλυτικές διαδικασίες.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να αποδείξει, και για τα έκδοχα, ότι το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με το Κατευθυντήριο Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση του Κινδύνου Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις νεώτερες εκδόσεις του, που δημοσιεύονται από την Επιτροπή στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Κατευθυντήριο Σημείωμα μπορεί να γίνεται είτε με την υποβολή, κατά προτίμηση, πιστοποιητικού καταλληλότητας με τη σχετική μονογραφία για τις Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση.

δ) Νέα έκδοχα:

Για τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε φαρμακευτικό προϊόν ή με νέο τρόπο χορήγησης, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες για την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά δεδομένα ασφαλείας, τόσο μη κλινικά όσο και κλινικά, σύμφωνα με τη μορφή που περιγράφεται προηγουμένως για τις δραστικές ουσίες.

Πρέπει να υποβληθεί ένα έγγραφο που θα περιέχει τις αναλυτικές χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να είναι διαμορφωμένες με τη σειρά που ισχύει για το κεφάλαιο το σχετικό με τις δραστικές ουσίες της Ενότητας 3.

Οι πληροφορίες για τα νέα έκδοχα μπορούν να παρουσιάζονται ως αυτόνομο έγγραφο που θα ακολουθεί τη μορφή που περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους. Όταν ο αιτών δεν είναι ο παρασκευαστής του νέου εκδόχου, αυτό το αυτόνομο έγγραφο θα πρέπει να διατεθεί στον αιτούνται για υποβολή στην αρμόδια αρχή.

Συμπληρωματικές πληροφορίες για τις μελέτες τοξικότητας με το νέο έκδοχο πρέπει να παρέχονται στην Ενότητα 4 του φακέλου.

Οι κλινικές μελέτες πρέπει να παρέχονται στην Ενότητα 5.

3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Για τον έλεγχο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, μια παρτίδα ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι μια ομάδα που περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακευτικής μορφής που παρασκευάζονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικών και έχουν υποστεί την ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/και αποστειρωτικών πράξεων ή, στην περίπτωση της συνεχούς διεργασίας παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάστηκαν σε μια δεδομένη χρονική περίοδο.

Αν δεν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, η μέγιστη αποδεκτή παρέκκλιση όσον αφορά την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία δεν πρέπει να υπερβαίνει το ± 5 % τη στιγμή της παρασκευής.

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές, (κυκλοφορία και διάρκεια διατήρησης) αιτιολόγηση για την επιλογή, μεθόδους ανάλυσης και επικύρωσή τους.

3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Τα σκευάσματα και πρότυπα αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς, εάν οι σχετικές πληροφορίες δεν έχουν παρασχεθεί προηγουμένως στο τμήμα που αφορά τη δραστική ουσία.

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, όπου θα περιλαμβάνεται η ταυτότητα του κάθε υλικού άμεσης συσκευασίας και των προδιαγραφών τους. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν περιγραφή και ταυτοποίηση. Εάν χρειάζεται, πρέπει να περιλαμβάνονται οι μέθοδοι εκτός φαρμακοποιίας (με επικύρωση).

Για μη λειτουργικά υλικά εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχεται μόνο μια σύντομη περιγραφή. Για τα λειτουργικά υλικά της εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικές πληροφορίες.

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα χρησιμοποιηθέντα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των μελετών·

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας, που θα περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των δεδομένων και επικύρωση των διαδικασιών αυτών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή· στην περίπτωση των εμβολίων, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σωρευτική σταθερότητα, όπου ενδείκνυται·

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας.

4. ΕΝΟΤΗΤΑ 4: ΜΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ

4.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 4 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

— Εκθέσεις μελετών

  — *Φαρμακολογία*

    — Πρωτογενής φαρμακοδυναμική

    — Δευτερογενής φαρμακοδυναμική

    — Φαρμακολογία ασφαλείας

    — Φαρμακοδυναμικές αλληλοεπιδράσεις

  — *Φαρμακοκινητική*

    — Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις επικύρωσης

    — Απορρόφηση

    — Διανομή

    — Μεταβολισμός

    — Αποβολή

    — Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (μη κλινικές)

    — Λοιπές φαρμακοκινητικές μελέτες

— *Τοξικολογία*

  — Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης

  — Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

  — Γονιδιοτοξικότητα

    — In vitro

    — In vivo (περιλαμβανομένων συνοδευτικών τοξικοκινητικών αξιολογήσεων)

  — Καρκινογόνες ιδιότητες

    — Μακροπρόθεσμες μελέτες

    — Βραχυπρόθεσμες ή μεσοπρόθεσμες μελέτες

    — Λοιπές μελέτες

  — Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

    — Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυακή ανάπτυξη

    — Μεταγενέστερη εμβρυακή ανάπτυξη

    — Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

    — Μελέτες στις οποίες χορηγούνται δόσεις ή/και διενεργείται περαιτέρω αξιολόγηση στα νεογνά (νεαρά ζώα)

  — Τοπική ανοχή

— *Λοιπές μελέτες τοξικότητας*

  — Δημιουργία αντιγόνων

  — Ανοσοτοξικότητα

  — Μηχανιστικές μελέτες

  — Εξάρτηση

  — Μεταβολίτες

  — Προσμίξεις

  — Λοιπά

— Βιβλιογραφικές αναφορές

4.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

(1) Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές πρέπει να παρουσιάζουν τα εξής:

α) τη δυνητική τοξικότητα του προϊόντος και οποιονδήποτε επικίνδυνων ή ανεπιθύμητων τοξικών αποτελεσμάτων που ενδέχεται να εμφανιστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης σε ανθρώπους· αυτά πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τη σχετική παθολογική κατάσταση·

β) τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος, τόσο σε ποιοτική όσο και σε ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση σε ανθρώπους. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να έχουν δυνατότητα γενικής εφαρμογής. Όταν χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες για το σχεδιασμό των πειραματικών μεθόδων και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, είναι απαραίτητο για τους κλινικούς ιατρούς να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το θεραπευτικό και τοξικολογικό δυναμικό του προϊόντος.

(2) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, οι απαιτήσεις της παρούσας Ενότητας θα πρέπει ενδεχομένως να προσαρμοστούν για τα επιμέρους προϊόντα· επομένως, το πρόγραμμα δοκιμών που θα εφαρμοστεί πρέπει να αιτιολογείται από τον αιτούντα.

Για την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

Όλες οι δοκιμές που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή εμφάνιση αντισωμάτων και την παρέμβασή τους·

θα πρέπει να καλύπτεται η εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας, του μεταλλαξιογόνου δυναμικού και του καρκινογόνου δυναμικού. Όταν θεωρούνται υπεύθυνα τα συστατικά εκτός της δραστικής ουσίας, η μελέτη μπορεί να αντικατασταθεί από την επικύρωση της αφαίρεσής τους.

(3) Θα πρέπει να διερευνάται η τοξικολογία και η φαρμακοκινητική ενός εκδόχου που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

(4) Όταν υπάρχει πιθανότητα σημαντικής υποβάθμισης κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται η τοξικολογία των προϊόντων αποικοδόμησης.

4.2.1. *Φαρμακολογία*

Η φαρμακολογική μελέτη πρέπει να ακολουθεί δύο ξεχωριστές γραμμές προσέγγισης.

— Πρώτον, πρέπει να διερευνηθούν και να περιγραφούν καταλλήλως οι ενέργειες οι σχετικές με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται αναγνωρισμένες και επικυρωμένες αξιολογήσεις, τόσο όπως είναι in vivo όσο και in vitro. Οι καινοτόμες πειραματικές τεχνικές πρέπει να περιγράφονται με τόση λεπτομέρεια ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους. Τα αποτελέσματα πρέπει να εκφράζονται ποσοτικά χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, καμπύλες δόσης — αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου — αποτελέσματος κ.λπ. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να γίνονται συγκρίσεις με δεδομένα σχετικά με μια ουσία ή ουσίες με παρεμφερή θεραπευτική δράση.

— Δεύτερον, ο αιτών πρέπει να διερευνήσει τα δυνητικά ανεπιθύμητα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της ουσίας σε φυσιολογικές λειτουργίες. Οι έρευνες αυτές πρέπει να διενεργηθούν με έκθεση στο προσδοκώμενο θεραπευτικό φάσμα και πάνω από αυτό. Οι πειραματικές τεχνικές, αν δεν είναι τυποποιημένες διαδικασίες πρέπει να περιγράφονται τόσο λεπτομερώς ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής πρέπει να τεκμηριώσει την εγκυρότητά τους. Πρέπει να διερευνώνται τυχόν υποψίες για αλλαγή της απόκρισης λόγω της επανειλημμένης χορήγησης της ουσίας.

Για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος, οι δοκιμές σχετικά με συνδυασμούς δραστικών ουσιών μπορούν να βασίζονται είτε σε φαρμακολογικές αρχές είτε σε ενδείξεις θεραπευτικού αποτελέσματος. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να αποδεικνύει αυτές τις αλληλεπιδράσεις, λόγω των οποίων ο συνδυασμός μπορεί να έχει αξία για θεραπευτική χρήση. Στην δεύτερη περίπτωση, όταν επιδιώκεται επιστημονική αιτιολόγηση για το συνδυασμό μέσω θεραπευτικών πειραμάτων, η έρευνα θα καθορίζει εάν τα αποτελέσματα τα προσδοκώμενα από το συνδυασμό μπορούν να επιδειχθούν σε ζώα, και πρέπει να διερευνάται τουλάχιστον η σημασία τυχόν παραπλεύρων αποτελεσμάτων.

4.2.2. *Φαρμακοκινητική*

Φαρμακοκινητική σημαίνει μελέτη της πορείας της δραστικής ουσίας, και των μεταβολιτών της, στο εσωτερικό του οργανισμού, και καλύπτει τη μελέτη της απορρόφησης, της διανομής, του μεταβολισμού (βιο-μετασχηματισμού) και της αποβολής των ουσιών αυτών.

Η μελέτη αυτών των διαφορετικών φάσεων μπορεί να διενεργηθεί μέσω φυσικών, χημικών ή ενδεχομένως βιολογικών μεθόδων, και μέσω παρατήρησης της πραγματικής φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ίδιας της ουσίας.

Οι πληροφορίες για τη διανομή και την αποβολή θα είναι αναγκαίες σε όλες τις περιπτώσεις όπου τα δεδομένα αυτά είναι απαραίτητα για τον καθορισμό της δοσολογίας για τους ανθρώπους, και σχετικά με χημειοθεραπευτικές ουσίες (αντιβιοτικά, κ.λπ.) και ουσίες των οποίων η χρήση εξαρτάται από τα μη φαρμακοδυναμικά αποτελέσματά τους (π.χ. διάφορες διαγνωστικές ουσίες, κ.λπ.).

Μπορούν επίσης να διενεργηθούν μελέτες In vitro με το πλεονέκτημα της χρήσης ανθρώπινου υλικού για σύγκριση με ζωικό υλικό (π.χ. δέσμευση πρωτεϊνών, μεταβολισμός, αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων).

Είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική διερεύνηση όλων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών. Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών, που έχουν διερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, ενδέχεται να μην απαιτούνται φαρμακοκινητικές μελέτες, εάν οι δοκιμές τοξικότητας και τα θεραπευτικά πειράματα δικαιολογούν την απουσία τους.

Το φαρμακοκινητικό πρόγραμμα πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και προβολή μεταξύ ζώων και ανθρώπων.

4.2.3. *Τοξικολογία*

α) Τοξικολογία μεμονωμένης δόσης

Δοκιμή τοξικολογίας μεμονωμένης δόσης σημαίνει ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών αντιδράσεων, που μπορούν να προκύψουν από μια μεμονωμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, με τις αναλογίες και τη φυσικοχημική κατάσταση στην οποία βρίσκονται στο πραγματικό προϊόν.

Η δοκιμή τοξικότητας μεμονωμένης δόσης πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από τον οργανισμό.

β) Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

Οι δοκιμές τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων σκοπό έχουν να αποκαλύψουν τυχόν φυσιολογικές ή/και ανατομοπαθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση, και να προσδιορίσει με ποιο τρόπο οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Γενικά, είναι επιθυμητό να εκτελούνται δύο δοκιμές: μια βραχυπρόθεσμη, με διάρκεια δύο ως τεσσάρων εβδομάδων, και μια μακροπρόθεσμη. Η διάρκεια της δεύτερης θα εξαρτάται από τις συνθήκες κλινικής χρήσης. Σκοπός της είναι η περιγραφή των δυνητικών αρνητικών αποτελεσμάτων στα οποία θα πρέπει να δοθεί προσοχή στις κλινικές μελέτες. Η διάρκεια ορίζεται στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδει ο οργανισμός.

γ) Γονιδιοτοξικότητα

Οι σκοποί της μελέτης του μεταλλαξιογόνου και κλαστογόνου δυναμικού είναι να αποκαλύψει τις μεταβολές που μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό των ατόμων ή των κυττάρων. Οι μεταλλαξιογόνες ουσίες μπορούν να αποτελούν κίνδυνο για την υγεία δεδομένου ότι η έκθεση σε ένα μεταλλαξιογόνο παράγοντα φέρει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάλλαξης του πυρήνα, με δυνατότητα κληρονομικών ανωμαλιών, και κίνδυνο σωματικών μεταλλάξεων περιλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε καρκίνο. Οι μελέτες αυτές είναι υποχρεωτικές για κάθε νέα ουσία.

δ) Καρκινογόνες ιδιότητες

Κανονικά θα απαιτούνται δοκιμές για να αποκαλυφθούν τυχόν καρκινογόνα αποτελέσματα:

1. Οι μελέτες αυτές πρέπει να διενεργούνται για κάθε φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η αναμενόμενη κλινική χρήση θα είναι για παρατεταμένη περίοδο της ζωής ενός ασθενούς, είτε συνεχώς είτε επαναληπτικά κατά διαστήματα.

2. Οι μελέτες αυτές συνιστώνται επίσης για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το καρκινογόνο δυναμικό τους, π.χ. από προϊόντα της ίδιας κλάσης ή παρόμοιας δομής, είτε από ενδείξεις σε επανειλημμένες μελέτες τοξικότητας δόσεων.

3. Οι μελέτες όσον αφορά σαφώς γενοτοξικές ενώσεις σαφώς δεν είναι απαραίτητες δεδομένου ότι υποτίθεται ότι είναι καρκινογόνες για όλα τα είδη, πράγμα που συνεπάγεται κίνδυνο για τους ανθρώπους. Αν ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρόνια χορήγηση σε ανθρώπους, μπορεί να είναι απαραίτητη μια χρόνια μελέτη για τον προσδιορισμό πρώιμων ογκογενητικών αποτελεσμάτων.

ε) Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Πρέπει να εκτελείται διερεύνηση της πιθανής παρεμπόδισης των αναπαραγωγικών λειτουργιών των αρρένων ή των θηλέων καθώς και τα επιβλαβή αποτελέσματα για τους απογόνους, με κατάλληλες δοκιμές.

Οι δοκιμές αυτές περιλαμβάνουν τις μελέτες αποτελεσμάτων για την αναπαραγωγική λειτουργία ενηλίκων αρρένων ή θηλέων, μελέτες των τοξικών και τερατογόνων αποτελεσμάτων σε όλες τις βαθμίδες ανάπτυξης από τη σύλληψη μέχρι τη σεξουαλική ωριμότητα καθώς και λανθάνοντα αποτελέσματα, όταν το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε θήλεα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η παράλειψη αυτών των δοκιμών πρέπει να αιτιολογείται δεόντως.

Ανάλογα με την ενδεικνυόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, ενδεχομένως να απαιτούνται συμπληρωματικές μελέτες που θα καλύπτουν την ανάπτυξη όταν χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν στους απογόνους.

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας πρέπει κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη θηλαστικών, ένα από τα οποία δεν πρέπει να είναι τρωκτικό. Οι περιγενητικές και μεταγενητικές μελέτες πρέπει να διενεργούνται σε ένα τουλάχιστον είδος. Αν ο μεταβολισμός ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι γνωστό ότι είναι παρόμοιος με του ανθρώπου, είναι επιθυμητό να περιλαμβάνεται το είδος αυτό. Είναι επίσης επιθυμητό το ένα από αυτά τα είδη να είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.

Κατά τον καθορισμό του σχεδιασμού των μελετών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αίτησης.

στ) Τοπική ανοχή

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να διευκρινιστεί εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο οι δραστικές ουσίες όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε διάφορα σημεία του σώματος, που μπορούν να έρθουν σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν ως αποτέλεσμα της χορήγησής του σε κλινική χρήση. Η στρατηγική δοκιμών πρέπει να είναι τέτοια ώστε τυχόν μηχανικά αποτελέσματα της χορήγησης ή καθαρά φυσικοχημικές δράσεις του προϊόντος να μπορούν να διακριθούν από τις τοξικολογικές ή τις φαρμακοδυναμικές δράσεις.

Οι δοκιμές τοπικής ανοχής πρέπει να διενεργούνται με το σκεύασμα που αναπτύσσεται για ανθρώπινη χρήση, χρησιμοποιώντας το μέσο ή/και τα έκδοχα για τη χορήγηση στην ομάδα ελέγχου. Όπου είναι απαραίτητο πρέπει να περιλαμβάνονται θετικοί έλεγχοι/ουσίες αναφοράς.

Ο σχεδιασμός των δοκιμών τοπικής ανοχής (επιλογή είδους, διάρκεια, συχνότητα και οδός χορήγησης, δόσεις) θα εξαρτάται από το προς διερεύνηση πρόβλημα και τις προτεινόμενες συνθήκες χορήγησης σε κλινική χρήση. Πρέπει να διενεργείται αναστρεψιμότητα των τοπικών κακώσεων, όπου ισχύει αυτό.

Οι μελέτες σε ζώα μπορούν να υποκατασταθούν από επικυρωμένες δοκιμές in vitro με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα των δοκιμών έχουν συγκρίσιμη ποιότητα και χρησιμότητα για τους σκοπούς της αξιολόγησης ασφαλείας.

Για χημικές ουσίες που εφαρμόζονται στο δέρμα (π.χ. δερματικές, πρωκτικές, κολπικές) πρέπει να αξιολογείται το δυναμικό ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον από τα συστήματα δοκιμών που είναι διαθέσιμα σήμερα (αξιολόγηση ινδικού χοιριδίου ή αξιολόγηση τοπικού λεμφικού κόμβου).

5. ΕΝΟΤΗΤΑ 5: ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

5.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της Ενότητας 5 έχει ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων για τις εκθέσεις κλινικών μελετών

— Πινακοποιημένη παράθεση όλων των κλινικών μελετών

— Εκθέσεις κλινικών μελετών

  — *Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών*

    — Εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας

    — Εκθέσεις συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιο-ισοδυναμίας

    — Έκθεση μελέτης συσχέτισης In vitro — In vivo

    — Εκθέσεις βιοαναλυτικών και αναλυτικών μεθόδων

— *Εκθέσεις μελετών που αφορούν τη φαρμακοκινητική χρησιμοποιώντας ανθρώπινα βιοϋλικά*

— Εκθέσεις μελετών δέσμευσης πρωτεϊνών πλάσματος

— Εκθέσεις μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης

— Εκθέσεις μελετών που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά

— *Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοκινητικών μελετών*

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας με υγιή υποκείμενα

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας σε ασθενείς

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εγγενών παραγόντων

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εξωγενών παραγόντων

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής πληθυσμού

— *Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοδυναμικών μελετών*

— Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική σε υγιή υποκείμενα/εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών

— Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική ασθενών/εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών

— *Εκθέσεις μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

— Εκθέσεις μελετών ελεγχομένων κλινικών μελετών που αφορούν την υποστηριζόμενη ένδειξη

— Εκθέσεις μελετών μη ελεγχομένων κλινικών μελετών

— Εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες της μιας μελέτης περιλαμβανομένων τυχόν επίσημων ενοποιημένων αναλύσεων, μετα-αναλύσεων και αναλύσεων γεφύρωσης

— Λοιπές εκθέσεις μελετών

— *Εκθέσεις σχετικά με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

5.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

α) Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται δυνάμει των άρθρων 8 (3) (i) και 10 (1) πρέπει να καθιστούν δυνατή τη διαμόρφωση επαρκών θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης σχετικά με το εάν το φαρμακευτικό προϊόν πληροί τα κριτήρια που διέπουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, μια ουσιαστικής σημασίας απαίτηση είναι να κοινοποιούνται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών δοκιμών, τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα δυσμενή.

β) Πριν από τις κλινικές δοκιμές πρέπει πάντοτε να διενεργούνται κατάλληλες φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές, που θα γίνονται σε ζώα σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ενότητας 4 του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τα συμπεράσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών και, κατά συνέπεια, ο αιτών πρέπει να του διαθέτει τουλάχιστον το φυλλάδιο του ερευνητή, το οποίο θα περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που είναι γνωστές πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, περιλαμβανομένων χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα και τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δοκιμών, με κατάλληλα δεδομένα που θα δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια της προτεινόμενης δοκιμής· οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις πρέπει να παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα για να διασφαλιστεί η ασφάλεια από τη μετάδοση μολυσματικών παραγόντων πριν από την έναρξη της δοκιμής.

γ) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να μεριμνήσουν για τη διατήρηση των βασικών εγγράφων των κλινικών δοκιμών (περιλαμβανομένων των εντύπων των εκθέσεων περιπτώσεων) εκτός από τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων, που θα διατηρούνται από τους ιδιοκτήτες των δεδομένων:

— για 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της δοκιμής,

— ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά τη χορήγηση της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και όταν δεν υπάρχουν εκκρεμείς ή προβλεπόμενες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα,

— ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό εξέταση προϊόντος.

Τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων θα πρέπει να διατηρούνται από το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και σύμφωνα με τη μέγιστη επιτρεπόμενη χρονική περίοδο.

Εντούτοις, τα έγγραφα μπορεί να διατηρούνται για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, εάν αυτό απαιτείται από τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις ή μετά από συμφωνία με τον υποστηρικτή. Ο υποστηρικτής είναι υπεύθυνος να πληροφορεί το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σχετικά με το από πότε δεν χρειάζεται να διατηρούνται πλέον τα έγγραφα αυτά.

Ο υποστηρικτής ή άλλος ιδιοκτήτης των δεδομένων πρέπει να διατηρεί όλα τα άλλα έγγραφα τα σχετικά με την δοκιμή εφόσον χορηγηθεί άδεια στο προϊόν. Τα έγγραφα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής: το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει το σκεπτικό, τους στόχους και το στατιστικό σχεδιασμό και μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους γίνεται η εκτέλεση και η διαχείρισή της, και πληροφορίες για το εξεταζόμενο προϊόν, το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ή/και το εικονικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε· τις τυποποιημένες λειτουργικές διαδικασίες· όλες τις γραπτές γνώμες σχετικά με το πρωτόκολλο και τις διαδικασίες· το φυλλάδιο του ερευνητή· έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε αντικείμενο δοκιμής· τελική έκθεση· πιστοποιητικά ελέγχου, αν υπάρχουν. Η τελική έκθεση πρέπει να διατηρείται από τον υποστηρικτή ή τον μετέπειτα ιδιοκτήτη, για 5 έτη από τότε που το φαρμακευτικό προϊόν δεν διαθέτει πλέον άδεια.

Επιπλέον, για τις δοκιμές που διενεργούνται στο εσωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να λαμβάνει ενδεχόμενα συμπληρωματικά μέτρα για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ και των αναλυτικών κατευθυντηρίων γραμμών εφαρμογής.

Κάθε μεταβολή της ιδιοκτησίας των δεδομένων πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται εάν ζητηθούν από τις αρμόδιες αρχές.

δ) Τα πληροφοριακά στοιχεία για κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να περιέχουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπουν τη διαμόρφωση αντικειμενικής κρίσης:

— το πρωτόκολλο, όπου περιλαμβάνεται το σκεπτικό, οι στόχοι και ο στατιστικός σχεδιασμός και η μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους πραγματοποιείται η εκτέλεση και η διαχείριση, και λεπτομέρειες για το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται.

— πιστοποιητικά ελέγχου, εάν υπάρχουν

— κατάλογο του ερευνητή (των ερευνητών), και κάθε ερευνητής πρέπει να δίνει το όνομα, τη διεύθυνση, τους διορισμούς, τα προσόντα και τα κλινικά καθήκοντά του, να δηλώνει που διενεργήθηκε η δοκιμή και να συγκεντρώνει τις πληροφορίες σχετικά με κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπου θα περιλαμβάνονται έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε υποκείμενο δοκιμών

— τελική έκθεση υπογεγραμμένη από τον ερευνητή και, για πολυκεντρικές δοκιμές, από όλους τους ερευνητές ή τον συντονιστή (κύριο) ερευνητή.

ε) Τα προαναφερθέντα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών δοκιμών πρέπει να διαβιβάζονται στις αρμόδιες αρχές. Εντούτοις, μετά από συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές, ο αιτών μπορεί να παραλείψει μέρος των πληροφοριών αυτών. Η πλήρης τεκμηρίωση πρέπει να παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί.

Ο ερευνητής, στα συμπεράσματά του σχετικά με τα πειραματικά στοιχεία, πρέπει να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, την ανεκτικότητά του, την αποτελεσματικότητά του και κάθε χρήσιμη πληροφορία που αφορά ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια της αγωγής καθώς και τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της αγωγής και τα κλινικά συμπτώματα της υπερβολικής δόσης. Στην έκθεση σχετικά με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης, ο κύριος ερευνητής πρέπει, στα συμπεράσματά του, να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ερευνούμενου φαρμακευτικού προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

στ) Οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συνοψίζονται για κάθε δοκιμή, αναφέροντας τα εξής:

1) τον αριθμό και το φύλο των υποκειμένων που δέχθηκαν την αγωγή·

2) την επιλογή και την ηλιακή κατανομή των ομάδων ασθενών που ερευνώνται και τις συγκριτικές δοκιμές·

3) τον αριθμό των ασθενών που αποχώρησαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους αυτής της αποχώρησης·

4) όταν διεξήχθησαν ελεγχόμενες δοκιμές υπό τις ανωτέρω συνθήκες, εάν στην ομάδα ελέγχου:

— δεν χορηγήθηκε αγωγή

— χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο

— χορηγήθηκε άλλο φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό αποτέλεσμα

— χορηγήθηκε άλλη αγωγή, εκτός από θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών προϊόντων

5) η συχνότητα των παρατηρηθεισών αρνητικών αντιδράσεων·

6) πληροφορίες σχετικά με ασθένειες που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, π.χ. ηλικιωμένα άτομα, παιδιά, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της περιόδου, ή που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασής τους·

7) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα με βάση τις παραμέτρους αυτές·

8) μια στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν αυτό είναι απαραίτητο λόγω του σχεδιασμού των δοκιμών και τους σχετικούς μεταβλητούς συντελεστές.

ζ) Επιπλέον, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να αναφέρει τις παρατηρήσεις του σχετικά με τα εξής:

1) τυχόν σημεία εθισμού, εξάρτησης ή δυσκολίας διακοπής της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους των ασθενών·

2) τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα·

3) τα κριτήρια που καθορίζουν τον αποκλεισμό ορισμένων ασθενών από τις δοκιμές·

4) τυχόν θανάτους που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή κατά την ακόλουθη περίοδο.

η) Τα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με έναν νέο συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να είναι τα ίδια με αυτά που απαιτούνται για νέα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

θ) Πρέπει να αιτιολογείται η ολική ή μερική παράληψη δεδομένων. Εάν εμφανιστούν απροσδόκητα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των δοκιμών, πρέπει να διεξαχθούν και να ανασκοπηθούν συμπληρωματικές προκλινικές τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές.

ι) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τυχόν τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης μετά από επανειλημμένη χορήγηση, καθώς και τον καθορισμό μακροπρόθεσμης δοσολογίας.

5.2.1. *Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών*

Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας, συμπληρωματικής βιοδιαθεσιμότητας, εκθέσεις μελετών βιο-ισοδυναμίας, εκθέσεις μελέτης συσχέτισης in vitro και in vivo και οι βιοαναλυτικές και αναλυτικές μέθοδοι.

Επιπλέον, πρέπει να διενεργηθεί αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας όταν είναι απαραίτητο για να αποδειχθεί η βιο-ισοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 10 (1) (α).

5.2.2. *Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών*

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, τα ανθρώπινα βιοϋλικά σημαίνουν οποιεσδήποτε πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστούς και συναφή υλικά που προέρχονται από ανθρώπινες πηγές και τα οποία χρησιμοποιούνται in vitro ή ex vivo για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών.

Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει να παρέχονται εκθέσεις της μελέτης δέσμευσης πρωτεΐνης πλάσματος, των μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης δραστικών ουσιών και μελέτες που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά.

5.2.3. *Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

— απορρόφηση (ρυθμός και έκταση),

— διανομή,

— μεταβολισμός,

— αποβολή.

Πρέπει να περιγράφονται τα κλινικώς σημαντικά χαρακτηριστικά όπου περιλαμβάνονται οι συνέπειες των κινητικών δεδομένων για το καθεστώς δοσολογίας ιδιαίτερα για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, και οι διαφορές μεταξύ ανθρώπων και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται στις προκλινικές μελέτες.

Επιπλέον των τυποποιημένων φαρμακοκινητικών μελετών πολλαπλού δείγματος, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση αραιή δειγματοληψία κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μπορούν επίσης να καλύπτουν ζητήματα σχετικά με τις συμβολές εγγενών και εξωγενών παραγόντων στη μεταβλητότητα της σχέσης απόκρισης δόσης — φαρμακοκινητικής. Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις για φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς, εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων εγγενών και εξωγενών παραγόντων, και εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών πληθυσμού.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδεικνύεται η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.4. *Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να παρουσιάζεται η φαρμακοδυναμική δράση συσχετισμένη με την αποτελεσματικότητα, όπου θα περιλαμβάνονται τα εξής:

— η σχέση δόσης — απόκρισης και η πορεία της διαχρονικά,

— η αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης,

— ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Πρέπει να περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η επίδειξη των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων σε ανθρώπους δεν επαρκεί αφ' εαυτής για την αιτιολόγηση των συμπερασμάτων όσον αφορά κάποιο ιδιαίτερο δυνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.5. *Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη

Γενικά, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται ως «ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές» αν είναι δυνατόν, να έχουν τυχαίο χαρακτήρα και, κατά περίπτωση έναντι ενός εικονικού φαρμάκου και έναντι ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος με αποδεδειγμένη φαρμακευτική αξία· κάθε άλλος σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή των ομάδων ελέγχου πρέπει να διαφέρει από τη μία περίπτωση στην άλλη και πρέπει επίσης να εξαρτάται από ζητήματα δεοντολογίας και τον θεραπευτικό τομέα· έτσι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι πιο κατάλληλη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με την αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδεδειγμένης θεραπευτικής αξίας και όχι με το αποτέλεσμα ενός εικονικού φαρμάκου.

(1) Όσον το δυνατόν περισσότερο, και ιδιαίτερα σε δοκιμές στις οποίες το αποτέλεσμα του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεροληψίας, όπου θα περιλαμβάνονται μέθοδοι τυχαίας επιλογής και τυφλής δοκιμής.

(2) Το πρωτόκολλο της δοκιμής πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό και τους λόγους επιλογής των ασθενών (όπου θα περιλαμβάνονται υπολογισμοί της ισχύος της δοκιμής), το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί και μια περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή μεροληψίας, ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής, πρέπει να τεκμηριώνονται. Η επιλογή μεγάλου αριθμού υποκειμένων για μια δοκιμή δεν πρέπει να θεωρείται ως επαρκές υποκατάστατο για μια σωστά ελεγχόμενη δοκιμή.

Η ανασκόπηση των δεδομένων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει η Επιτροπή, με ιδιαίτερη προσοχή σε συμβάντα που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δόσης ή την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης άλλου φαρμάκου, σοβαρά δυσμενή συμβάντα, συμβάντα που οδήγησαν σε αποχώρηση, και θανάτους. Πρέπει να επισημαίνονται όλοι οι ασθενείς ή οι ομάδες ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε δυνητικά ευπαθείς ασθενείς που ενδεχομένως υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς, π.χ. παιδιά, έγκυες γυναίκες, ευπαθείς ηλικιωμένοι, άτομα με σημαντικές ανωμαλίες μεταβολισμού ή της αποβολής, κ.λπ. Πρέπει να περιγράφονται οι συνέπειες της αξιολόγησης ασφαλείας για τις πιθανές χρήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών

Πρέπει να παρέχονται αυτές οι εκθέσεις.

5.2.6. *Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας σε τρίτες χώρες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες όσον αφορά δυσμενείς αντιδράσεις του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, σε σχέση με τους ρυθμούς χρησιμοποίησης αν είναι δυνατόν.

5.2.7. *Έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών*

Όταν υποβάλλονται σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή που έχει δημοσιεύσει ο οργανισμός, τα έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και οι κατάλογοι των δεδομένων των επιμέρους ασθενών πρέπει να παρέχονται και να υποβάλλονται με την ίδια σειρά με τις εκθέσεις κλινικών μελετών και να είναι ευρετηριασμένα κατά μελέτη.

ΜΕΡΟΣ II

ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΚΕΛΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ — ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ειδικά χαρακτηριστικά τέτοια, ώστε να είναι δυνατόν να αναπροσαρμοστούν οι απαιτήσεις του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας όπως ορίζονται στο Μέρος I του παρόντος παραρτήματος. Για να καλυφθούν αυτές οι ειδικές περιπτώσεις, οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να ακολουθήσουν μια κατάλληλη και προσαρμοσμένη παρουσίαση του φακέλου.

1. ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχει/έχουν «καθιερωμένη ιατρική χρήση» όπως αναφέρεται στο άρθρο 10(1)(α)(ii), με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες.

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει τις Ενότητες 1, 2 και 3 όπως περιγράφεται στο μέρος I του παρόντος Παραρτήματος.

Για τις Ενότητες 4 και 5, μια αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία πρέπει να καλύπτει τα μη κλινικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες ισχύουν για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης:

α) Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη ιατρική χρήση των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι η εξής:

— ο χρόνος κατά τον οποίο χρησιμοποιείται μια ουσία,

— ποσοτικές πτυχές της χρήσης της ουσίας,

— ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της ουσίας (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και

— η συνεκτικότητα των επιστημονικών αξιολογήσεων.

Επομένως, μπορεί να χρειάζονται διαφορετικές χρονικές περίοδοι για τη βεβαίωση της καθιερωμένης χρήσης διαφορετικών ουσιών. Σε κάθε περίπτωση, εν τούτοις, η χρονική περίοδος που απαιτείται για τη βεβαίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης ενός συστατικού ενός φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της ουσίας αυτής ως φαρμακευτικού προϊόντος στην Κοινότητα.

β) Η τεκμηρίωση που υποβάλλει ο αιτών θα πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας και πρέπει να περιλαμβάνει ή να αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες πριν και μετά από την κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που θα αφορά την εμπειρία με τη μορφή επιδημιολογικών μελετών και, ιδιαίτερα, συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Πρέπει να κοινοποιούνται όλα τα έγγραφα, τόσο ευνοϊκά όσο και δυσμενή. Όσον αφορά τις διατάξεις για την «καθιερωμένη ιατρική χρήση» είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι «βιβλιογραφικές παραπομπές» σε άλλες πηγές στοιχείων (μελέτες μετά την έναρξη της κυκλοφορίας, επιδημιολογικές μελέτες, κ.λπ.), και όχι μόνο τα δεδομένα τα σχετικά με δοκιμές και δοκιμασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος εάν μια αίτηση εξηγεί και αιτιολογεί ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών πληροφοριών.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ελλείπουσες πληροφορίες και πρέπει να αιτιολογείται η υποστήριξη της απόδειξης αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

δ) Οι μη κλινικές ή/και κλινικές επισκοπήσεις πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των δεδομένων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία. Πρέπει να διατυπώνεται μια κρίση σχετικά με το εάν το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο με το προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, παρά τις υπάρχουσες διαφορές.

ε) Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία όσον αφορά άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και οι αιτούντες θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

2. ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

α) Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 10(1), (α) (i) (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα) πρέπει να περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους I του παρόντος Παραρτήματος με την προϋπόθεση ότι ο αιτών έχει εξασφαλίσει τη συγκατάθεση του κατόχου της αρχικής άδειας κυκλοφορίας για παραπομπές στο περιεχόμενο των δικών του Ενοτήτων 4 και 5.

β) Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 10(1) (α) (iii) (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα δηλαδή φάρμακα γενικής ονομασίας) πρέπει να περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους I του παρόντος παραρτήματος συνοδευόμενα από δεδομένα που θα αποδεικνύουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιο-ισοδυναμία με το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν με την προϋπόθεση ότι το τελευταίο δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε μέρος II, 4 παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα).

Για τα προϊόντα αυτά, οι μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις πρέπει να εστιάζουν ιδιαιτέρως στα ακόλουθα στοιχεία:

— την αιτιολόγηση της υποστήριξης της ουσιαστικής ομοιότητας·

— μια σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της δραστικής ουσίας καθώς και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα αποσύνθεσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων·

— αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή αιτιολόγηση της μη διεξαγωγής μελετών σε σχέση με την κατευθυντήρια γραμμή για την «διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και της βιο-ισοδυναμίας»·

— ενημέρωση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με την ουσία και τη σημερινή εφαρμογή. Μπορεί να είναι αποδεκτή για το σκοπό αυτό η παραπομπή σε άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά «αξιολόγησης ομότιμων εταίρων»·

— οποιοσδήποτε ισχυρισμός στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν τεκμαίρεται από τις δραστηριότητες του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και τη θεραπευτική ομάδα του θα πρέπει να εξετάζεται στις μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις και να τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή/και συμπληρωματικές μελέτες·

— Κατά περίπτωση, όταν ο αιτών ισχυρίζεται ότι υπάρχει ουσιαστική ομοιότητα με μια υπάρχουσα δραστική ουσία, θα πρέπει να παρέχει συμπληρωματικά δεδομένα για να αποδείξει ότι τεκμηριώνεται η ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της αντίστοιχης εγκεκριμένης δραστικής ουσίας.

3. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Όταν η δραστική ουσία ενός ουσιαστικά παρεμφερούς φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει την ίδια θεραπευτική ποσότητα με το αρχικό εγκεκριμένο προϊόν συνδεδεμένη με διαφορετικό άλας/εστέρα σύμπλοκο/παράγωγο πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι δεν υπάρχει αλλαγή της φαρμακοκινητικής του δραστικού τμήματος, της φαρμακοδυναμικής ή/και της τοξικότητας που θα μπορούσαν να μεταβάλουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας/αποτελεσματικότητας. Εάν δεν συμβαίνει αυτό, η σύνδεση αυτή θα θεωρείται νέα δραστική ουσία.

Όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση ή παρουσιάζεται σε διαφορετική φαρμακευτική μορφή ή προορίζεται για χορήγηση από διαφορετικές οδούς ή σε διαφορετικές δόσεις ή με διαφορετική ποσολογία, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμών ή/και των κλινικών δοκιμών.

4. ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι διατάξεις του άρθρου 10(1)(α) (iii) ενδέχεται να μην είναι επαρκείς για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν οι πληροφορίες που απαιτούνται στην περίπτωση των ουσιαστικά παρεμφερών προϊόντων (φαρμάκων γενικής ονομασίας) δεν επιτρέπει την απόδειξη της παρεμφερούς φύσης δύο βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων και πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικά δεδομένα, και ιδιαίτερα τα τοξικολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Όταν ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν όπως ορίζεται στο μέρος I, παράγραφος 3.2 του παρόντος παραρτήματος, που αναφέρεται σε ένα αρχικό φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα, υποβάλλεται για άδεια κυκλοφορίας από ανεξάρτητο ενδιαφερόμενο μετά τη λήξη της περιόδου προστασίας των δεδομένων, πρέπει να εφαρμόζεται η ακόλουθη προσέγγιση.

— Οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται δεν περιορίζονται στις Ενότητες 1, 2 και 3 (φαρμακευτικά, χημικά και βιολογικά δεδομένα), συμπληρωμένες από δεδομένα βιο-ισοδυναμίας και βιο-διαθεσιμότητας. Ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών συγκριτικών δεδομένων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μη κλινικών και κατάλληλων κλινικών δεδομένων) θα καθορίζεται κατά περίπτωση σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.

— Λόγω της ποικιλομορφίας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ανάγκη συγκεκριμένων μελετών που προβλέπονται στις Ενότητες 4 και 5, θα απαιτείται από την αρμόδια αρχή, λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε επιμέρους φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι γενικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται καλύπτονται από μια κατευθυντήρια γραμμή που λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά του σχετικού βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, και εκδίδεται από τον οργανισμό. Σε περίπτωση που το αρχικά ενδεδειγμένο φαρμακευτικό προϊόν έχει περισσότερες από μια ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος που υποστηρίζεται ότι είναι παρεμφερές πρέπει να αιτιολογείται ή, αν είναι απαραίτητο να αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μια από τις υποστηριζόμενες ενδείξεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΓΙΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

Οι αιτήσεις με βάση το άρθρο 10 (1) (β) πρέπει να αφορούν νέα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούνται από δύο τουλάχιστον δραστικές ουσίες (η κάθε μια από τις οποίες μπορεί να είναι εγκεκριμένη ή όχι) που δεν έχουν εγκριθεί προηγουμένως ως φαρμακευτικά προϊόντα πάγιου συνδυασμού.

Για τις αιτήσεις αυτές πρέπει να παρέχεται πλήρης φάκελος (Ενότητες 1 έως 5) για το φαρμακευτικό προϊόν πάγιου συνδυασμού. Όταν είναι απαραίτητο, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τόπους παρασκευής και την αξιολόγηση ασφαλείας αυτοφυών παραγόντων.

6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 22, ο αιτών μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να υποβάλει περιεκτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήση, για τους εξής λόγους:

— οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το εν λόγω προϊόν εμφανίζονται τόσο σπάνια ώστε δεν είναι εύλογο να αναμένεται ότι ο αιτών θα υποβάλει περιεκτικά στοιχεία, ή

— με το σημερινό επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν είναι δυνατόν να διατεθούν περιεκτικές πληροφορίες, ή

— η συλλογή τέτοιων πληροφοριών θα ήταν αντίθετη με τις γενικά αποδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας,

Μπορεί να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας με την προϋπόθεση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων.

Οι υποχρεώσεις αυτές μπορούν να περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

— ο υποψήφιος θα ολοκληρώσει ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα μελετών σε μια χρονική περίοδο την οποία θα ορίσει η αρμόδια αρχή, και τα σχετικά αποτελέσματα θα αποτελέσουν τη βάση μιας επαναξιολόγησης των χαρακτηριστικών οφέλους/κινδύνου,

— το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση, πιθανώς σε ένα νοσοκομείο και, στην περίπτωση ραδιοφαρμακευτικής ουσίας, από εξουσιοδοτημένο άτομο,

— το φυλλάδιο οδηγιών και οι οποιεσδήποτε ιατρικές πληροφορίες θα εφιστούν την προσοχή των ιατρών στο γεγονός ότι τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν είναι προς το παρόν ανεπαρκή από ορισμένες συγκεκριμένες πλευρές.

7. ΜΙΚΤΕΣ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι μικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας σημαίνουν τους φακέλους αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας στους οποίους η Ενότητα 4 ή/και 5 αποτελείται από έναν συνδυασμό εκθέσεων περιορισμένων μη κλινικών ή/και κλινικών μελετών που διενήργησε ο αιτών και βιβλιογραφικών παραπομπών. Όλες οι άλλες Ενότητες είναι σύμφωνες με τη δομή που περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Η αρμόδια αρχή θα αποδέχεται την προτεινόμενη μορφή που υποβάλλει ο αιτών κρίνοντας κατά περίπτωση.

ΜΕΡΟΣ III

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές απαιτήσεις σχετικά με τη φύση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

1.1. **Φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από πλάσμα**

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της Ενότητας 3, οι απαιτήσεις του φακέλου που αναφέρονται στις «πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες», για τα αρχικά υλικά που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα/πλάσμα μπορούν να αντικατασταθούν από ένα κύριο αρχείο πλάσματος πιστοποιημένο σύμφωνα με το παρόν Μέρος.

α) Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος:

— Κύριο αρχείο πλάσματος σημαίνει μία ανεξάρτητη τεκμηρίωση που είναι ξεχωριστή από τον φάκελο άδειας κυκλοφορίας η οποία παρέχει όλες τις σχετικές αναλυτικές πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του συνολικού ανθρώπινου πλάσματος που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό ή/και ως πρώτη ύλη για την παρασκευή υποκλασμάτων/ενδιάμεσων κλασμάτων, συστατικών του εκδόχου και δραστικών ουσιών, που αποτελούν μέρος φαρμακευτικών προϊόντων ή ιατρικών συσκευών που αναφέρονται στην οδηγία 2000/70/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 16ης Νοεμβρίου 2000 για τροποποίηση της οδηγίας 93/42/ΕΚ του Συμβουλίου όσον αφορά τα ιατρικά βοηθήματα που περιλαμβάνουν σταθερά παράγωγα του ανθρώπινου αίματος ή πλάσματος [1].

— Κάθε κέντρο ή εγκατάσταση κλασματοποίησης/επεξεργασίας ανθρώπινου πλάσματος πρέπει να συντάσσει και να ενημερώνει το σύνολο αναλυτικών σχετικών πληροφοριών που αναφέρονται στο Κύριο Αρχείο Πλάσματος.

— Το Κύριο Αρχείο Πλάσματος πρέπει να υποβάλλεται στον Οργανισμό ή στην αρμόδια αρχή από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Όταν ο αιτών για μια άδεια κυκλοφορίας ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι το ίδιο πρόσωπο με τον κάτοχο του κύριου αρχείου πλάσματος, το κύριο αρχείο πλάσματος θα διατεθεί στον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για υποβολή στην αρμόδια αρχή. Σε κάθε περίπτωση, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα αναλάβει την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν.

— Η αρμόδια αρχή που αξιολογεί την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιμένει να εκδοθεί το πιστοποιητικό εκ μέρους του Οργανισμού πριν αποφασίσει σχετικά με την αίτηση.

— Κάθε φάκελος άδειας κυκλοφορίας που περιέχει ένα συστατικό που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα πρέπει να παραπέμπει στο κύριο αρχείο πλάσματος που αντιστοιχεί με το πλάσμα το οποίο χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη.

β) Περιεχόμενο

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 109, όπως τροποποιήθηκε με την οδηγία 2002/98/ΕΚ, που αναφέρεται στις απαιτήσεις σχετικά με τους δότες και τον έλεγχο του αίματος που προσφέρουν, το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για το πλάσμα που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη, και συγκεκριμένα τα εξής:

[1] ΕΕ L 313 της 13.12.2000, σ. 22.

(1) Προέλευση του πλάσματος

(i) Πληροφορίες για τα κέντρα ή τις εγκαταστάσεις στις οποίες πραγματοποιείται η συλλογή του αίματος/πλάσματος, περιλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης, και επιδημιολογικά δεδομένα για μολύνσεις που μεταδίδονται με το αίμα.

(ii) Πληροφορίες για κέντρα ή εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιούνται δοκιμές των δωρεών και των αποθεμάτων πλάσματος, περιλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης.

(iii) Κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού για δωρητές αίματος/πλάσματος.

(iv) Χρησιμοποιούμενο σύστημα που επιτρέπει την παρακολούθηση της διαδρομής της κάθε δωρεάς από την εγκατάσταση συλλογής αίματος/πλάσματος μέχρι τα τελικά προϊόντα και αντιστρόφως.

(2) Ποιότητα και ασφάλεια πλάσματος

(i) Συμμόρφωση με τις Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(ii) Δοκιμές των δωρεών και αποθεμάτων αίματος/πλάσματος για ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων, περιλαμβανομένων πληροφοριών για τις μεθόδους δοκιμών και, στην περίπτωση αποθεμάτων πλάσματος, δεδομένα επικύρωσης για τις δοκιμές που χρησιμοποιούνται.

(iii) Τεχνικά χαρακτηριστικά των σάκων για συλλογή αίματος και πλάσματος, περιλαμβανομένων πληροφοριών για τα αντιθρομβωτικά μέσα που χρησιμοποιούνται.

(iv) Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς του πλάσματος.

(v) Διαδικασίες για τις περιόδους διατήρησης στα αποθέματα ή/και καραντίνας.

(vi) Χαρακτηρισμός του αποθέματος πλάσματος.

(3) Σύστημα που χρησιμοποιείται μεταξύ του παρασκευαστή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από πλάσμα ή/και παραγωγό κλασμάτων/επεξεργαστή πλάσματος αφενός, και των κέντρων ή εγκαταστάσεων συλλογής και δοκιμής αίματος/πλάσματος αφετέρου, που καθορίζει τις συνθήκες της αλληλεπίδρασής τους και τις συμφωνηθείσες προδιαγραφές τους.

Επιπλέον, το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να παρέχει έναν κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είναι έγκυρο το κύριο αρχείο πλάσματος, αν τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας ή βρίσκονται στη διαδικασία απόκτησης της άδειας, περιλαμβανομένων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο.

γ) Αξιολόγηση και πιστοποίηση

— Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν έχουν ακόμη λάβει άδεια, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει σε μια αρμόδια αρχή πλήρη φάκελο, που θα συνοδεύεται από ξεχωριστό κύριο αρχείο πλάσματος αν αυτό δεν υπάρχει ήδη.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος υπόκειται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση την οποία διενεργεί ο Οργανισμός. Η θετική αξιολόγηση θα έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση πιστοποιητικού συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για το κύριο αρχείο πλάσματος, που θα συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το εκδοθέν πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος θα ενημερώνεται και θα επανεπικυρώνεται σε ετήσια βάση.

— Οι αλλαγές που θα πραγματοποιηθούν μεταγενέστερα στους όρους ενός κύριου αρχείου πλάσματος πρέπει να ακολουθούν τη διαδικασία αξιολόγησης που ορίζεται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 542/95 [1] της Επιτροπής σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων για τις άδειες κυκλοφορίες που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, της 22ης Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων [2]. Οι όροι για την αξιολόγηση των μεταβολών αυτών ορίζονται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής.

— Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης και τρίτης περίπτωσης, η αρμόδια αρχή που θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας θα λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του κυρίου αρχείου πλάσματος για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

— Κατά παρέκκλιση από τους όρους της δεύτερης περίπτωσης του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο αρχείο πλάσματος αντιστοιχεί μόνο με φαρμακευτικά προϊόντα προερχόμενα από αίμα/πλάσμα των οποίων η άδεια κυκλοφορίας περιορίζεται σε ένα κράτος μέλος, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του προαναφερθέντος κυρίου αρχείου πλάσματος θα διενεργείται από την εθνική αρμόδια αρχή του εν λόγω κράτους μέλους.

1.2. **Εμβόλια**

Για τα εμβόλια για ανθρώπινη χρήση και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της Ενότητας 3 για τις «δραστικές ουσίες», θα ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις όταν βασίζονται στη χρήση ενός συστήματος κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου.

Ο φάκελος αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλια εκτός από το εμβόλιο για την ανθρώπινη γρίπη θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου για κάθε αντιγόνο εμβολίου που είναι δραστική ουσία του εμβολίου αυτού.

α) Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος:

— Κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου σημαίνει ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες βιολογικής, φαρμακευτικής και χημικής φύσης που αφορούν κάθε μια από τις δραστικές ουσίες, που αποτελούν μέρος αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοσθενή ή/και συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

— Ένα εμβόλιο μπορεί να περιέχει ένα ή περισσότερα ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου. Υπάρχουν τόσες δραστικές ουσίες όσα είναι τα αντιγόνα εμβολίων που περιέχονται σε ένα εμβόλιο.

— Ένα συνδυασμένο εμβόλιο περιέχει δύο τουλάχιστον ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου που αποσκοπούν στην πρόληψη μίας ή περισσοτέρων μολυσματικών ασθενειών.

— Μονοσθενές εμβόλιο είναι ένα εμβόλιο, που περιέχει ένα αντιγόνο εμβολίου που αποσκοπεί στην πρόληψη μιας μόνο μολυσματικής ασθένειας.

β) Περιεχόμενο

Το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου πρέπει να περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες οι οποίες θα προέρχονται από το σχετικό μέρος (δραστική ουσία) της Ενότητας 3 για τα «δεδομένα ποιότητας» όπως ορίζεται στο μέρος Ι του παρόντος Παραρτήματος:

Δραστική ουσία

1. Γενικές πληροφορίες, περιλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη σχετική μονογραφία (τις σχετικές μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

2. Πληροφορίες για την παρασκευή της δραστικής ουσίας: ο τίτλος αυτός πρέπει να καλύπτει τη διεργασία παρασκευής, πληροφορίες για τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες, ειδικά μέτρα για τις ΜΣΕ και αυτοφυείς παράγοντες, αξιολόγηση ασφαλείας και εγκαταστάσεις και εξοπλισμό.

[1] ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 15.
[2] ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας

4. Ποιοτικός έλεγχος της δραστικής ουσίας

5. Πρότυπα και υλικά αναφοράς

6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας.

γ) Αξιολόγηση και πιστοποίηση

— Για τα νέα εμβόλια, τα οποία περιέχουν ένα νέο αντιγόνο εμβολίου, ο αιτών πρέπει να υποβάλει στην αρμόδια αρχή έναν πλήρη φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας που θα περιλαμβάνει όλα τα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου που θα αντιστοιχούν σε κάθε επιμέρους αντιγόνο εμβολίου που αποτελεί μέρος του νέου εμβολίου όταν δεν υπάρχει ήδη κύριο αρχείο για το επιμέρους αντιγόνο εμβολίου. Ο Οργανισμός διενεργεί επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Η θετική αξιολόγηση θα έχει ως αποτέλεσμα ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου, που θα συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Οι διατάξεις της πρώτης περίπτωσης ισχύουν επίσης για κάθε εμβόλιο που αποτελείται από έναν νέο συνδυασμό αντιγόνων εμβολίου, ασχέτως του εάν ένα ή περισσότερα από αυτά τα αντιγόνα εμβολίου αποτελούν μέρος εμβολίων που έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα.

— Οι μεταβολές του περιεχομένου ενός κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου για ένα εμβόλιο εγκεκριμένο στην Κοινότητα πρέπει να υπόκειται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον οργανισμό σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) 1085/2003 της Επιτροπής. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, ο οργανισμός εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Το εκδοθέν πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης και τρίτης περίπτωσης του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου αντιστοιχεί μόνο με ένα εμβόλιο που αποτελεί αντικείμενο μιας άδειας κυκλοφορίας η οποία δεν έχει/δεν πρόκειται να χορηγηθεί σύμφωνα με μια κοινοτική νομοθεσία και, με την προϋπόθεση ότι το εγκεκριμένο εμβόλιο περιλαμβάνει αντιγόνα εμβολίου τα οποία δεν έχουν αξιολογηθεί με μια κοινοτική διαδικασία, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του σχετικού κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου και των μεταγενέστερων αλλαγών του, πρέπει να διενεργούνται από την εθνική αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας.

— Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης, τρίτης και τέταρτης περίπτωσης, η αρμόδια αρχή που θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας θα λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

2. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

2.1. **Ραδιοφάρμακα**

Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, οι αιτήσεις που βασίζονται στα άρθρα 6 (2) και 9 πρέπει να παρέχουν έναν πλήρη φάκελο στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες:

Ενότητα 3

α) Στο πλαίσιο ενός ραδιοφαρμακευτικού συνόλου, που πρόκειται να ραδιοσημανθεί μετά την παροχή από τον παρασκευαστή, η δραστική ουσία θεωρείται ότι είναι το μέρος του σκευάσματος το οποίο προορίζεται να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλεΐδιο. Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής των ραδιοφαρμακευτικών συνόλων θα περιλαμβάνει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την παρασκευή του συνόλου και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη τελική επεξεργασία του για την παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι απαραίτητες προδιαγραφές του ραδιονουκλεϊδίου πρέπει να περιγράφονται σύμφωνα, κατά περίπτωση, με τη γενική μονογραφία ή τις ειδικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Επιπλέον, πρέπει να περιγράφονται όλες οι ενώσεις που έχουν ουσιαστική σημασία για τη ραδιοσήμανση. Πρέπει επίσης να περιγράφεται η δομή της ραδιοσημασμένης ένωσης.

Για τα ραδιονουκλεΐδια, θα εξετάζονται οι σχετικές πυρηνικές αντιδράσεις.

Σε μία γεννήτρια, τόσο τα μητρικά όσο και τα θυγατρικά ραδιονουκλεΐδια πρέπει να θεωρούνται δραστικές ουσίες.

β) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη φύση του ραδιονουκλεϊδίου, την ταυτότητα του ισοτόπου, τις πιθανές προσμίξεις, το φορέα, τη χρήση και τη συγκεκριμένη δραστηριότητα.

γ) Στα αρχικά υλικά περιλαμβάνονται τα υλικά στόχου ακτινοβόλησης.

δ) Πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τη χημική/ραδιοχημική καθαρότητα και τη σχέση της με τη βιοδιανομή.

ε) Πρέπει να περιγράφεται η καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η συγκεκριμένη δραστηριότητα των ραδιονουκλεϊδίων.

στ) Για τις γεννήτριες, απαιτούνται πληροφορίες για τη δοκιμή των μητρικών και θυγατρικών ραδιονουκλεϊδίων. Για τα εκλούσματα γεννητριών, πρέπει να παρέχονται δοκιμές για μητρικά ραδιονουκλεΐδια και για άλλα συστατικά του συστήματος γεννήτριας.

ζ) Η απαίτηση έκφρασης του περιεχομένου των δραστικών ουσιών με τη μορφή της μάζας των δραστικών συστατικών ισχύει μόνο για τα κιτ ραδιοφαρμάκων. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια πρέπει να εκφράζεται σε Becquerels σε μια δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι απαραίτητο, ώρα με αναφορά στον ωροτομέα. Πρέπει να αναφέρεται ο τύπος της ακτινοβολίας.

η) Για τις διατάξεις, οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνουν δοκιμές των επιδόσεων των προϊόντων μετά τη ραδιοσήμανση. Πρέπει να περιλαμβάνονται κατάλληλοι έλεγχοι για τη ραδιοχημική και ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα της ραδιοσημασμένης ένωσης. Κάθε υλικό απαραίτητο για τη ραδιοσήμανση πρέπει να επισημαίνεται και να αξιολογείται.

θ) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα όσον αφορά γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, διατάξεις ραδιονουκλεϊδίων και ραδιοσημασμένα προϊόντα. Πρέπει να τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης των ραδιοφαρμάκων σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων..

Ενότητα 4

Εκτιμάται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με μια δόση ακτινοβολίας. Στη διάγνωση, αυτό είναι συνέπεια της χρήσης ριαδιοφαρμάκων· στη θεραπεία είναι η επιθυμητή ιδιότητα. Επομένως, η αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμάκων πρέπει να καλύπτει απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα και θέματα σχετικά με δοσιμετρία ακτινοβολίας. Πρέπει να τεκμηριώνεται η έκθεση οργάνων/ιστών σε ακτινοβολία. Οι εκτιμήσεις για την απορροφηθείσα δόση ακτινοβολίας πρέπει να υπολογίζονται σύμφωνα με ένα καθορισμένο, διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα με μια συγκεκριμένη οδό χορήγησης.

Ενότητα 5

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών πρέπει να παρέχονται, όπου χρειάζεται, και στις άλλες περιπτώσεις να αιτιολογούνται στις κλινικές επισκοπήσεις.

2.2. **Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης**

Στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης, ο κύριος στόχος πρέπει να είναι η παρουσίαση πληροφοριών που θα καλύπτουν τις πιθανές συνέπειες της χαμηλής αποτελεσματικότητας της ραδιοσήμανσης ή αποσύνδεση του ραδιοσημασμένου συμπλόκου in vivo, δηλαδή ζητήματα σχετικά με τα αποτελέσματα που παράγονται στον ασθενή από ελεύθερα ραδιονουκλεΐδια. Επιπλέον, είναι επίσης απαραίτητη η παρουσίαση σχετικών πληροφοριών που αφορούν επαγγελματικούς κινδύνους, δηλαδή έκθεση σε ραδιενέργεια για το νοσοκομειακό προσωπικό και το περιβάλλον.

Συγκεκριμένα, πρέπει να παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες, όπου χρειάζεται:

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3 ισχύουν για την καταχώριση ραδιοφαρμακευτικών πρόδρομων ουσιών όπως ορίζονται παραπάνω (περιπτώσεις α) ως θ)), όπου είναι απαραίτητο.

Ενότητα 4

Όσον αφορά την τοξικότητα μεμονωμένης δόσης και επανειλημμένων δόσεων, θα πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών που διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις τις σχετικές με την ορθή εργαστηριακή πρακτική όπως ορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου, εκτός αν είναι αιτιολογημένη η παράληψή τους.

Οι μελέτες μεταλαξιογένεσης για τα ραδιονουκλεΐδια δεν θεωρούνται χρήσιμες στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Πρέπει να παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη χημική τοξικότητα και τη διάθεση του σχετικού «ψυχρού» νουκλεϊδίου.

Ενότητα 5

Οι κλινικές πληροφορίες που παράγονται από κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν την ίδια την πρόδρομη ουσία δεν θεωρούνται χρήσιμες στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης.

Εντούτοις, πρέπει να παρουσιάζονται πληροφορίες που θα αποδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα της ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας όταν συνδέεται με τα σχετικά μόρια — φορείς.

3. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές διατάξεις για την εφαρμογή των Ενοτήτων 3 και 4 στα ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 1(5).

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3 ισχύουν για τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το Άρθρο 15 στην απλουστευμένη καταχώριση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 14(1) καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας των λοιπών ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 16(1) με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

α) Ορολογία

Η Λατινική ονομασία της ομοιοπαθητικής πρώτης ύλης που περιγράφεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να είναι σύμφωνος με το λατινικό τίτλο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, μιας επίσημης φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους. Όταν χρειάζεται, πρέπει να παρέχονται οι παραδοσιακές ονομασίες που χρησιμοποιούνται στο κάθε κράτος μέλος.

β) Έλεγχος των αρχικών υλικών

Τα πληροφοριακά στοιχεία για τα έγγραφα σχετικά με τα αρχικά υλικά, δηλαδή όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται περιλαμβανομένων των πρώτων υλών και των ενδιαμέσων υλικών μέχρι και την τελική διάλυση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, πρέπει να συμπληρώνονται από πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για όλα τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες καθώς και τις ενδιάμεσες βαθμίδες της διεργασίας παρασκευής μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αν είναι δυνατόν, απαιτείται δοκιμασία αν υπάρχουν τοξικά συστατικά και αν δεν μπορεί να ελεγχθεί η ποιότητα της τελικής αραίωσης που θα ενσωματωθεί λόγω του υψηλού βαθμού αραίωσης. Η κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να περιγράφεται πλήρως.

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραίωσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε μια επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

γ) Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για τα ομοιοπαθητικά τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, ενώ κάθε εξαίρεση θα πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτούντα.

Πρέπει να διενεργείται ταυτοποίηση και δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία. Εάν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή/και η δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία, π.χ. λόγω της αραίωσής τους στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, η ποιότητα πρέπει να αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραίωσης.

δ) Δοκιμές σταθερότητας

Η σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται. Τα δεδομένα σταθερότητας από τις ομοιοπαθητικές πηγές μπορούν γενικά να μεταφερθούν στις αραιώσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή η δοκιμασία της δραστικής ουσίας λόγω του βαθμού αραίωσης μπορούν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακευτικής μορφής.

Ενότητα 4

Οι διατάξεις της Ενότητας 4 θα ισχύουν για την απλουστευμένη καταχώρηση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 14(1) με τις ακόλουθες προδιαγραφές.

Τυχόν ελλιπείς πληροφορίες πρέπει να αιτιολογούνται, π.χ. πρέπει να αιτιολογείται η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες..

4. ΦΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι αιτήσεις για φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρη φάκελο στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες.

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3, περιλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη μονογραφία (τις μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, θα ισχύουν για τη χορήγηση άδειας για φαρμακευτικά ιατρικά προϊόντα. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αίτησης.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες πτυχές που αφορούν ειδικά τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα:

(1) Φυτικές ουσίες και φυτικά σκευάσματα

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος οι όροι «φυτικές ουσίες και σκευάσματα» θεωρούνται ισοδύναμοι με τους όρους «φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και φυτικά φαρμακευτικάσκευάσματα», όπως ορίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Όσον αφορά την ονοματολογία της φυτικής ουσίας, πρέπει να παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης), και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός της φυτικής ουσίας, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Όσον αφορά την ονοματολογία του φυτικού σκευάσματος, πρέπει να παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης), και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός του φυτικού σκευάσματος, ο λόγος της φυτικής ουσίας ως προς το φυτικό σκεύασμα, οι διαλύτες εκχύλισης, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα της δομής για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα όπου ισχύει, πρέπει να παρέχεται η φυσική μορφή, η περιγραφή των συστατικών με γνωστή θεραπευτική δραστηριότητα ή δείκτες (μοριακός τύπος, σχετική μοριακή μάζα, δομικός τύπος, περιλαμβανόμενης της σχετικής και της απόλυτης στερεοχημείας, ο μοριακός τύπος και η σχετική μοριακή μάζα) καθώς και άλλα συστατικά.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή της φυτικής ουσίας πρέπει να παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε προμηθευτή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση που υπεισέρχεται στην παραγωγή/συλλογή και τη δοκιμή της φυτικής ουσίας.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή του φυτικού σκευάσματος πρέπει να παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που υπεισέρχεται στην παρασκευή και τη δοκιμή του φυτικού σκευάσματος.

Όσον αφορά την περιγραφή της διεργασίας παραγωγής και τους ελέγχους διεργασίας για τη φυτική ουσία, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα περιγράφουν καταλλήλως την παραγωγή φυτών και τη συλλογή φυτών, περιλαμβανομένης της γεωγραφικής πηγής του φαρμακευτικού φυτού και τις συνθήκες καλλιέργειας, συγκομιδής, ξήρανσης και αποθήκευσης.

Όσον αφορά την περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και τους ελέγχους διεργασίας για το φυτικό σκεύασμα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα περιγράφουν καταλλήλως τη διεργασία παρασκευής του φυτικού σκευάσματος, όπου θα περιλαμβάνεται περιγραφή της επεξεργασίας, των διαλυτών και αντιδραστηρίων, των βαθμίδων καθαρισμού και της τυποποίησης.

Όσον αφορά την ανάπτυξη της διεργασίας παρασκευής, πρέπει να παρέχεται σύντομη σύνοψη που θα περιγράφει την ανάπτυξη των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου χρειάζεται, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Πρέπει να εξετάζονται, κατά περίπτωση, αποτελέσματα που θα συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται όπως εμφανίζονται στα δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και πρέπει να εξετάζονται, όπου χρειάζεται, οι φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχονται ως δραστικές ουσίες στο φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών της φυτικής ουσίας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για το βοτανολογικό, μακροσκοπικό, μικροσκοπικό και φυτοχημικό χαρακτηρισμό και τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών του φυτικού σκευάσματος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για το φυτοχημικό και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό και για τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να παρέχονται οι προδιαγραφές για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει.

Πρέπει να παρέχονται οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την αναλυτική επικύρωση, όπου περιλαμβάνονται πειραματικά δεδομένα για τις αναλυτικές διαδικασίες που θα χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά τις αναλύσεις παρτίδων, πρέπει να παρέχονται περιγραφές των παρτίδων και αποτελέσματα των αναλύσεων παρτίδων για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει, περιλαμβανομένων και αυτών που αφορούν ουσίες που εμπίπτουν στη φαρμακοποιία.

Πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση για τις προδιαγραφές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τα πρότυπα αναφοράς ή τα υλικά αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όταν το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας, ο αιτών μπορεί κατά προτίμηση να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων.

(2) Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Όσον αφορά την ανάπτυξη του τύπου, θα πρέπει να παρέχεται μια σύντομη σύνοψη που θα περιγράφει την ανάπτυξη του φυτικού φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Θα πρέπει να εξετάζονται τα αποτελέσματα που συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

5. ΟΡΦΑΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

— Στην περίπτωση ενός ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000, μπορούν να εφαρμοστούν οι γενικές διατάξεις του μέρους ΙΙ-6 (εξαιρετικές περιστάσεις). Ο αιτών πρέπει να αιτιολογεί στις μη κλινικές και κλινικές συνόψεις τους λόγους για τους οποίους δεν είναι δυνατή η παροχή των πλήρων πληροφοριών και πρέπει να παρέχει αιτιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους για το σχετικό ορφανό φαρμακευτικό προϊόν.

— Όταν ένας αιτών άδεια κυκλοφορίας για ένα ορφανό φαρμακευτικό προϊόν επικαλείται τις διατάξεις του Άρθρου 10 (1)(α)(ii) και του Μέρους ΙΙ-1 του παρόντος παραρτήματος (καθιερωμένη ιατρική χρήση), η συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση την εν λόγω ουσίας μπορεί να αναφέρεται — κατά παρέκκλιση — στη χρήση της ουσίας αυτής σύμφωνα με τις διατάξεις του Άρθρου 5 της παρούσας οδηγίας.

ΜΕΡΟΣ IV

ΠΡΟΗΓΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Τα προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα βασίζονται σε διεργασίες παραγωγής που εστιάζονται σε διάφορα βιομόρια που παράγονται με τη μεταφορά γονιδίων ή/και βιολογικά προηγμένα θεραπευτικά τροποποιημένα κύτταρα ως δραστικές ουσίες ή μέρη δραστικών ουσιών.

Γι' αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα η παρουσίαση του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να πληροί τις απαιτήσεις μορφοτύπου όπως περιγράφονται στο Μέρος I του παρόντος Παραρτήματος.

Ισχύουν οι Ενότητες 1 έως 5. Για την σκοπούμενη απελευθέρωση Γενετικώς Τροποποιημένων Οργανισμών στο περιβάλλον, πρέπει να δίνεται προσοχή στην παραμονή Γενετικώς Τροποποιημένων Οργανισμών στο δέκτη και στην πιθανή αναπαραγωγή ή/και τροποποίηση των Γενετικώς Τροποποιημένων Οργανισμών όταν ελευθερώνονται στο περιβάλλον. Οι πληροφορίες σχετικά με τον στο περιβαλλοντικό κίνδυνο θα πρέπει να εμφανίζονται στο παράρτημα της Ενότητας 1.

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ)

Για τους σκοπούς του παρόντος Παραρτήματος, φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας σημαίνει ένα προϊόν που λαμβάνεται με ένα σύνολο διεργασιών παραγωγής που αποσκοπεί στη μεταφορά, που γίνεται in vivo ή ex vivo, ενός προφυλακτικού, διαγνωστικού ή θεραπευτικού γονιδίου (δηλαδή ενός τμήματος νουκλεϊκού οξέος), σε ανθρώπινα/ζωικά κύτταρα και την επακόλουθη έκφρασή του in vivo. Στη μεταφορά γονιδίων υπεισέρχεται ένα σύστημα έκφρασης που περιέχεται σε ένα σύστημα παράδοσης γνωστό ως φορέας, που μπορεί να έχει προέλευση από ιούς ή όχι. Ο φορέας μπορεί επίσης να περιλαμβάνεται σε ένα ανθρώπινο ή ζωικό κύτταρο.

1.1. Ποικιλομορφία των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας

α) Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που βασίζονται σε αλλογονιδιακά ή ξενογονιδιακά κύτταρα

Ο φορέας είναι έτοιμος και σε αποθήκευση πριν από τη μεταφορά του στα κύτταρα — ξενιστές.

Τα κύτταρα έχουν συλλεχθεί προηγουμένως και μπορεί να υφίστανται επεξεργασία ως τράπεζα κυττάρων (συλλογή τράπεζας ή τράπεζα που έχει δημιουργηθεί με προμήθεια πρωτογενών κυττάρων) με περιορισμένη βιωσιμότητα.

Τα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά από τον φορέα αντιπροσωπεύουν μια δραστική ουσία.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες βαθμίδες για να προκύψει το τελικό προϊόν. Ουσιαστικά, ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χορήγηση σε ορισμένο αριθμό ασθενών..

β) Φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιούν αυτόλογα ανθρώπινα κύτταρα

Η δραστική ουσία είναι μια παρτίδα έτοιμου φορέα αποθηκευμένη πριν από τη μεταβίβασή της στα αυτόλογα κύτταρα.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες βαθμίδες για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

Τα προϊόντα αυτά παρασκευάζονται από κύτταρα που λαμβάνονται από έναν συγκεκριμένο ασθενή. Στη συνέχεια, τα κύτταρα τροποποιούνται γενετικά χρησιμοποιώντας έναν έτοιμο φορέα ο οποίος περιέχει το κατάλληλο γονίδιο που έχει παρασκευαστεί εκ των προτέρων και αποτελεί τη δραστική ουσία. Το σκεύασμα επανεισάγεται στον ασθενή και προορίζεται, εξ ορισμού για έναν συγκεκριμένο ασθενή. Το σύνολο της παραγωγικής διεργασίας από τη συλλογή των κυττάρων από τον ασθενή μέχρι την επανέγχυση των κυττάρων στον ασθενή πρέπει να θεωρείται ως μία παρέμβαση.

γ) Χορήγηση έτοιμων φορέων με εισηγμένο (προφυλακτικό, διαγνωστικό ή θεραπευτικό) γενετικό υλικό

Η δραστική ουσία είναι μια παρτίδα έτοιμου φορέα.

Μπορούν να πραγματοποιηθούν πρόσθετες βαθμίδες για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αυτός ο τύπος φαρμακευτικού προϊόντος προορίζεται για χορήγηση σε πολλούς ασθενείς.

Η μεταφορά γενετικού υλικού μπορεί να επιτυγχάνεται με απευθείας έγχυση του έτοιμου φορέα στους αποδέκτες.

1.2. **Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την Ενότητα 3**

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας περιλαμβάνουν τα εξής:

— γυμνό νουκλεϊκό οξύ

— συμπλοκοποιημένο νουκλεϊκό οξύ ή μη ιογενείς φορείς

— ιογενείς φορείς

— γενετικά τροποποιημένα κύτταρα

Όσον αφορά τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορούν να επισημανθούν τα τρία κύρια στοιχεία της διεργασίας παρασκευής, δηλαδή:

— αρχικά υλικά: υλικά από τα οποία παρασκευάζεται η δραστική ουσία, όπως, σχετικό γονίδιο, πλασμίδια έκφρασης, τράπεζες κυττάρων και αποθέματα ιών ή μη ιογενείς φορείς·

— δραστική ουσία: ανασυνδυασμένος φορέας, ιός, γυμνά ή σύμπλοκα πλασμίδια, κύτταρα που παράγουν ιούς, κύτταρα γενετικά τροποποιημένα in vitro·

— τελικό φαρμακευτικό υλικό: δραστική ουσία τυποποιημένη στον τελικό άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Ανάλογα με τον τύπου του φαρμακευτικού υλικού, ο τρόπος χορήγησης και οι συνθήκες χρήσης ενδέχεται να απαιτούν την ex vivo επεξεργασία των κυττάρων του ασθενούς (βλέπε 1.1.β).

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα στοιχεία:

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τα σχετικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας, περιλαμβανομένης της έκφρασής τους στον στοχευμένο πληθυσμό κυττάρων. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή, την κατασκευή, το χαρακτηρισμό και την επαλήθευση της κωδικοποιητικής ακολουθίας γονιδίων, περιλαμβανομένης της ακεραιότητας και της σταθερότητάς της. Εκτός από το θεραπευτικό γονίδιο, πρέπει να παρέχεται η πλήρης ακολουθία των άλλων γονιδίων, τα ρυθμιστικά στοιχεία και ο κεντρικός άξονας του φορέα.

β) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του φορέα που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά και την παράδοση του γονιδίου. Αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν το φυσικοχημικό χαρακτηρισμό του ή/και το βιολογικό/ανοσολογικό χαρακτηρισμό του.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν έναν μικροοργανισμό όπως βακτήρια ή ιούς για τη διευκόλυνση της μεταφοράς γονιδίων (βιολογική μεταφορά γονιδίων) πρέπει να παρέχονται δεδομένα σχετικά με την παθογένεση του γονικού στελέχους και τον τροπισμό του για συγκεκριμένους ιστούς και τύπους κύτταρων καθώς και την εξάρτηση της αλληλεπίδρασης από τον κυτταρικό κύκλο.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούν μη βιολογικά μέσα για τη διευκόλυνση μεταφοράς γονιδίων, πρέπει να παρέχονται οι φυσικοχημικές ιδιότητες των συστατικών ξεχωριστά και σε συνδυασμό.

γ) Οι αρχές για την ίδρυση τραπεζών κυττάρων ή παρτίδων σπερμάτων θα ισχύουν κατά περίπτωση για τα φαρμακευτικά προϊόντα μεταφοράς γονιδίων.

δ) Πρέπει να παρέχεται η πηγή των κυττάρων που φιλοξενούν τον ανασυνδυασμένο φορέα.

Πρέπει να τεκμηριώνονται τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πηγής όπως ηλικία, φύλο, αποτελέσματα μικροβιολογικών και ιολογικών δοκιμών, κριτήρια αποκλεισμού και χώρα προέλευσης.

Για τα κύτταρα ζωικής προέλευσης πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία :

— Πηγές των ζώων

— Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων

— Διαγονιδιακά ζώα (μέθοδος δημιουργίας, χαρακτηρισμός των διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος γονιδίου)

— Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες

— Δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες

— Εγκαταστάσεις

— Έλεγχος των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών.

Πρέπει να τεκμηριώνεται η περιγραφή της μεθοδολογίας συλλογής κυττάρων όπου περιλαμβάνεται ο τόπος, ο τύπος ιστού, η διαδικασία λειτουργίας, η μεταφορά, η αποθήκευση και η δυνατότητα παρακολούθησης καθώς και οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται κατά τη διαδικασία συλλογής.

ε) Η αξιολόγηση της ασφαλείας έναντι ιών καθώς και η δυνατότητα παρακολούθησης των προϊόντων από το δότη ως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελούν ουσιαστικό μέρος της τεκμηρίωσης που πρέπει να υποβληθεί. Πρέπει π.χ. να αποκλειστεί η παρουσία ιών ικανών για αναπαραγωγή σε αποθέματα μη ικανών για αναπαραγωγή φορέων ιών.

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΔΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ)

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, τα φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας δια σωματικών κυττάρων σημαίνουν τη χρήση, σε ανθρώπους, αυτόλογων (που προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή), αλλογονιδιακών (που προέρχονται από άλλον άνθρωπο) ή ξενογονιδιακών (που προέρχονται από ζώο) σωματικών ζωντανών κυττάρων των οποίων τα βιολογικά χαρακτηριστικά έχουν τροποποιηθεί ουσιαστικά ως αποτέλεσμα χειρισμού τους για να προκύψει θεραπευτικό, διαγνωστικό ή προληπτικό αποτέλεσμα με μεταβολικά, φαρμακολογικά και ανοσολογικά μέσα. Αυτός ο χειρισμός περιλαμβάνει τον πολλαπλασιασμό ή την ενεργοποίηση αυτόλογων κυτταρικών πληθυσμών ex vivo (π.χ. ανοσοθεραπεία κατ' αποδοχή), τη χρήση αλλογονιδιακών και ξενογονιδιακών κυττάρων σε σύνδεση με ιατρικές συσκευές που χρησιμοποιούνται ex vivo ή in vivo (μικροκάψουλες, εγγενή ικριώματα μήτρας, βιοαποικοδομήσιμα ή όχι).

Ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα κυτταρικής θεραπείας όσον αφορά την Ενότητα 3

Τα φαρμακευτικά προϊόντα για θεραπεία με σωματικά κύτταρα περιλαμβάνουν τα εξής:

— Κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμούς για να τροποποιηθούν οι ανοσολογικές, μεταβολικές ή άλλες λειτουργικές ιδιότητές τους από λειτουργική ή ποσοτική άποψη·

— κύτταρα που έχουν υποστεί διαλογή, επιλογή και χειρισμό και στη συνέχεια υφίστανται μια διεργασία παρασκευής για να προκύψει το τελικό φαρμακευτικό προϊόν·

— κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμό και συνδυάζονται με μη κυτταρικά συστατικά (π.χ. βιολογικές ή αδρανείς μήτρες ή ιατρικές συσκευές) και ασκούν την κύρια προβλεπόμενη δράση στο τελικό προϊόν·

— παράγωγα αυτόλογων κυττάρων εκφρασμένα in vitro υπό ειδικές συνθήκες καλλιέργειας·

— κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικώς ή έχουν υποστεί άλλου είδους χειρισμό για να εκφραστούν προηγουμένως μη εμφανείς ομόλογες ή μη ομόλογες λειτουργικές ιδιότητες.

Το σύνολο της παραγωγικής διεργασίας από τη συλλογή των κυττάρων από τον ασθενή (αυτόλογη κατάσταση) μέχρι την επανέγχυση των κυττάρων στον ασθενή πρέπει να θεωρείται ως μία παρέμβαση

Όπως και για τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα, διακρίνονται τα τρία στοιχεία της διεργασίας παρασκευής:

— αρχικά υλικά: υλικά από τα οποία παρασκευάζεται η δραστική ουσία, δηλαδή όργανα, ιστοί, σωματικά υγρά ή κύτταρα·

— δραστική ουσία: κύτταρα που έχουν υποστεί χειρισμό, λύματα κυττάρων, πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και κύτταρα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αδρανείς μήτρες και ιατρικές συσκευές·

— τελικά φαρμακευτικά προϊόντα: δραστική ουσία τυποποιημένη στον τελικό άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση.

α) Γενικές πληροφορίες για τις δραστικές ουσίες

Οι δραστικές ουσίες των φαρμακευτικών προϊόντων κυτταροθεραπείας συνίστανται σε κύτταρα τα οποία, ως συνέπεια επεξεργασίας in vitro, παρουσιάζουν προφυλακτικές, διαγνωστικές ή θεραπευτικές ιδιότητες διαφορετικές από την αρχική φυσιολογική και βιολογική ιδιότητα.

Το παρόν τμήμα πρέπει να περιγράφει τον τύπο των κυττάρων και την καλλιέργεια. Πρέπει να τεκμηριώνονται οι ιστοί, τα όργανα ή τα βιολογικά υγρά από τα οποία προέρχονται τα κύτταρα καθώς και η αυτόλογη, αλλογενετική ή ξενογενετική φύση της δωρεάς και η γεωγραφική προέλευση. Πρέπει να παρουσιάζεται λεπτομερώς η συλλογή των κυττάρων, η δειγματοληψία και η αποθήκευση πριν από την περαιτέρω επεξεργασία. Για τα αλλογονιδιακά κύτταρα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο πρώτο βήμα της διεργασίας, το οποίο καλύπτει την επιλογή των δοτών. Πρέπει να διευκρινίζεται ο τύπος του χειρισμού που πραγματοποιήθηκε και η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως δραστική ουσία.

β) πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά των δραστικών ουσιών

1. Ανθρώπινα σωματικά κύτταρα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα για θεραπεία με ανθρώπινα σωματικά κύτταρα προέρχονται από έναν καθορισμένο αριθμό βιώσιμων κυττάρων, τα οποία προέρχονται από μια διεργασία παρασκευής που αρχίζει είτε στο επίπεδο των οργάνων ή των ιστών που λαμβάνονται από έναν άνθρωπο, ή στο επίπεδο ενός καθορισμένου συστήματος τράπεζας κυττάρων όπου το απόθεμα των κυττάρων βασίζεται σε συνεχείς γραμμές κυττάρων. Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, δραστική ουσία σημαίνει το απόθεμα σπερμάτων ανθρώπινων κυττάρων και τελικό φαρμακευτικό προϊόν σημαίνει απόθεμα σπερμάτων ανθρώπινων κυττάρων τυποποιημένα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση.

Πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως τα αρχικά υλικά και κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, περιλαμβανομένων των ζητημάτων ασφαλείας έναντι ιών

(1) Όργανα, ιστοί, σωματικά υγρά και κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης

Πρέπει να τεκμηριώνονται τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης πηγής, όπως ηλικία, φύλο, μικροβιολογική κατάσταση, κριτήρια αποκλεισμού και χώρα προέλευσης.

Πρέπει να θεμελιώνεται η περιγραφή της δειγματοληψίας που θα περιλαμβάνει τον τόπο, τον τύπο, τη διαδικασία λειτουργίας, την ομαδοποίηση, τη μεταφορά, την αποθήκευση και τη δυνατότητα παρακολούθησης καθώς και τους ελέγχους που πραγματοποιούνται στη δειγματοληψία.

(2) Συστήματα τραπεζών κυττάρων

Οι σχετικές απαιτήσεις που αναφέρονται στο μέρος Ι θα ισχύουν για την προετοιμασία και τον ποιοτικό έλεγχο συστημάτων τραπεζών κυττάρων. Αυτό μπορεί να αφορά ουσιαστικά αλλογονιδιακά ή ξενογονιδιακά κύτταρα.

(3) Βοηθητικά υλικά ή βοηθητικές ιατρικές συσκευές

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τη χρήση τυχόν πρώτων υλών (π.χ. κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, μέσα καλλιέργειας) ή πιθανών βοηθητικών προϊόντων και ιατρικών συσκευών, π.χ. συσκευές διαλογής κυττάρων, βιοσυμβατά πολυμερή, μήτρες, ίνες, σφαιρίδια από άποψη βιοσυμβατότητας, λειτουργικότητας καθώς και κινδύνου λοιμογόνων παραγόντων.

2. Ζωικά σωματικά κύτταρα (ξενογονιδιακά)

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα ακόλουθα στοιχεία:

— Πηγές των ζώων

— Κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων

— Γενετικώς τροποποιημένα (μέθοδοι δημιουργίας, χαρακτηρισμών των διαγονιδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος ή αφαιρεθέντος γονιδίου)

— Μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες

— Δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες περιλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδομένων μικροοργανισμών (καθώς και των ενδογενών ρετροϊών)

— Εγκαταστάσεις

— Συστήματα τραπεζών κυττάρων

— Έλεγχος των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών.

α) Πληροφορίες σχετικά με τη διεργασία παρασκευής των δραστικών ουσιών και του τελικού προϊόντος

Πρέπει να τεκμηριώνονται οι διάφορες βαθμίδες όπως η αποσύνδεση οργάνων/ιστών, η επιλογή του πληθυσμού κυττάρων που μας ενδιαφέρει, η καλλιέργεια κυττάρων in vitro, ο μετασχηματισμός κυττάρων είτε με φυσικοχημικούς παράγοντες είτε με μεταφορά γονιδίων.

β) Χαρακτηρισμός των δραστικών ουσιών

Πρέπει να παρέχονται όλες οι σχετικές πληροφορίες του χαρακτηρισμού του πληθυσμού κυττάρων που μας ενδιαφέρει με βάση την ταυτότητα (είδος προέλευσης, κυτταρογενετική σύνδεση, μορφολογική ανάλυση), καθαρότητα (αυτοφυείς μικροβιακοί παράγοντες και κυτταρικοί μολυσματικοί παράγοντες), δραστηριότητα (καθορισμένη βιολογική δραστηριότητα) και καταλληλότητα (καρυολογία και δοκιμές ογκογενετικότητας) για την προβλεπόμενη φαρμακευτική χρήση.

γ) Φαρμακευτική ανάπτυξη του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Εκτός από την καθορισμένη μέθοδο χορήγησης που χρησιμοποιείται (ενδοφλέβια έγχυση, επιτόπια ένεση, χειρουργική μεταμόσχευση), πρέπει επίσης να παρέχονται πληροφορίες για τη χρήση πιθανών βοηθητικών ιατρικών συσκευών (βιοσυμβατή μήτρα πολυμερών, ίνες, σφαιρίδια) από άποψη βιωσυμβατότητας και διάρκειας.

δ) Δυνατότητα παρακολούθησης

Πρέπει να παρέχεται αναλυτικό οργανόγραμμα που θα διασφαλίζει τη δυνατότητα παρακολούθησης των προϊόντων από το δότη ως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ) ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΙΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ 4 ΚΑΙ 5

3.1. **Ενότητα 4**

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακών θεραπειών και θεραπειών δια σωματικών κυττάρων, αναγνωρίζεται ότι οι συμβατικές απαιτήσεις όπως ορίζονται στην Ενότητα 4 για τις μη κλινικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να μην είναι πάντοτε κατάλληλες λόγω των μοναδικών και διαφορετικών δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των εν λόγω προϊόντων, όπου περιλαμβάνεται ο υψηλός βαθμός εξειδίκευσης ως προς το είδος, ή εξειδίκευση ως προς το υποκείμενο, οι ανοσολογικοί φραγμοί και οι διαφορές όσον αφορά τις πλειοτροπικές αποκρίσεις.

Το σκεπτικό στο οποίο βασίζεται η μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και των τύπων πρέπει να επεξηγούνται στην Ενότητα 2.

Μπορεί να είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση ή η ανάπτυξη νέων ζωικών προτύπων για να ενισχυθεί η προβολή συγκεκριμένων ευρημάτων σε λειτουργικά τελικά σημεία και τοξικότητα για τη δραστηριότητα των προϊόντων in vivo σε ανθρώπους. Πρέπει να παρέχεται η επιστημονική αιτιολόγηση για τη χρήση αυτών των ζωικών προτύπων ασθενείας για την υποστήριξη της ασφαλείας και της απόδειξης μιας έννοιας για την αποτελεσματικότητα.

3.2. **Ενότητα 5**

Η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για προηγμένες θεραπείες πρέπει να αποδεικνύεται όπως περιγράφεται στην Ενότητα 5. Εν τούτοις, για ορισμένα προϊόντα και για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, μπορεί να μην είναι δυνατή η πραγματοποίηση συμβατικών κλινικών δοκιμών. Κάθε απόκλιση από τις υφιστάμενες κατευθυντήριες γραμμές πρέπει να αιτιολογείται στην Ενότητα 2.

Η κλινική ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας θα έχει ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά λόγω της πολύπλοκης και ασταθούς φύσης των δραστικών ουσιών. Απαιτείται πρόσθετη προσοχή λόγω ζητημάτων σχετικών με τη βιωσιμότητα, τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων (θεραπεία δια σωματικών κυττάρων), λόγω των ειδικών κλινικών περιστάσεων στις οποίες χρησιμοποιούνται τα προϊόντα ή λόγω του ειδικού τρόπου δράσης μέσω της έκφρασης γονιδίων (θεραπεία δια σωματικών γονιδίων).

Στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας πρέπει να καλύπτονται οι ειδικοί κίνδυνοι που συνδέονται με τα προϊόντα αυτά και οι οποίοι οφείλονται στη δυνητική μόλυνση με λοιμογόνους παράγοντες. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση τόσο στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης αφενός, περιλαμβανομένης της επιλογής των δοτών στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων κυτταροθεραπείας, όσο και στη θεραπευτική παρέμβαση συνολικά, όπου περιλαμβάνεται ο ορθός χειρισμός και η χορήγηση του προϊόντος αφετέρου.

Επιπλέον, η Ενότητα 5 της αίτησης πρέπει να περιέχει, κατά περίπτωση, δεδομένα σχετικά με τα μέτρα εποπτείας και ελέγχου των λειτουργιών και ανάπτυξης των ζωντανών κυττάρων στο δέκτη, για να προληφθεί η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων στον δέκτη και να ελαχιστοποιηθούν τυχόν δυνητικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία.

3.2.1. *Φαρμακολογικές μελέτες και μελέτες αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους*

Οι φαρμακολογικές μελέτες σε ανθρώπους θα πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον προσδοκώμενο τρόπο δράσης, την προσδοκώμενη αποτελεσματικότητα με βάση αιτιολογημένα τελικά σημεία, την βιοδιανομή, την επαρκή δόση, το χρονοδιάγραμμα, και τις μεθόδους χορήγησης ή τον τρόπο χρήσης που είναι επιθυμητός για τις μελέτες αποτελεσματικότητας.

Οι συμβατικές φαρμακοκινητικές μελέτες μπορεί να μην είναι κατάλληλες για ορισμένα προϊόντα προηγμένων θεραπειών. Ορισμένες φορές δεν είναι εφικτές οι μελέτες σε υγιείς εθελοντές και ο καθορισμός της δόσης και της κινητικής θα είναι δύσκολος στις κλινικές δοκιμές. Είναι εν τούτοις απαραίτητο να μελετηθεί η διανομή και η συμπεριφορά in vivo του προϊόντος περιλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της μακροπρόθεσμης λειτουργίας καθώς και της έκτασης και της διανομής του γονιδιακού προϊόντος και της διάρκειας της επιθυμητής έκφρασης των γονιδίων. Θα χρησιμοποιηθούν και, αν είναι απαραίτητο, θα αναπτυχθούν κατάλληλες δοκιμές για την παρακολούθηση του κυτταρικού προϊόντος ή του κυττάρου που εκφράζει το επιθυμητό γονίδιο στο ανθρώπινο σώμα και για την παρακολούθηση της λειτουργίας των κυττάρων που χορηγήθηκαν ή μεταδόθηκαν με βιολογικά μέσα.

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας ενός φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνει τη διεξοδική περιγραφή και αξιολόγηση της θεραπευτικής διαδικασίας στο σύνολό της, όπου θα περιλαμβάνονται οι ειδικοί τρόποι χορήγησης, (όπως η μετάδοση με βιολογικά μέσα κυττάρων ex vivo, ο χειρισμός in vitro, ή η χρήση επεμβατικών τεχνικών), και η δοκιμή των πιθανών σχετικών αγωγών (όπου περιλαμβάνεται η ανοσοκατασταλτική, αντιιική, κυτοτοξική θεραπεία).

Το σύνολο της διαδικασίας πρέπει να δοκιμάζεται σε κλινικές δοκιμές και να περιγράφεται στις πληροφορίες για το προϊόν.

3.2.2. *Ασφάλεια*

Πρέπει να εξετάζονται τα ζητήματα ασφαλείας που προκύπτουν από την ανοσολογική απόκριση στα φαρμακευτικά προϊόντα ή στις εκφρασμένες πρωτεΐνες, την ανοσολογική απόρριψη, την ανοσοκαταστολή, και την ανάλυση των μέσων ανοσολογικής απομόνωσης.

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης γονιδιακής θεραπείας και θεραπείας δια σωματικών κυττάρων (π.χ. ξενογονιδιακή κυτταροθεραπεία και ορισμένα προϊόντα μεταβίβασης γονιδίων) μπορεί να περιέχουν σωματίδια ικανά για αναπαραγωγή ή/και λοιμογόνους παράγοντες. Θα πρέπει ίσως να παρακολουθείται ο ασθενής για την ανάπτυξη πιθανών λοιμώξεων ή/και των παθολογικών τους επακολούθων κατά τις φάσεις πριν ή/και μετά την έγκριση· αυτή η επιτήρηση θα πρέπει ενδεχομένως να επεκταθεί για να καλύπτει επίσης αυτούς που έρχονται σε στενή επαφή με τον ασθενή, περιλαμβανομένου του υγειονομικού προσωπικού.

Ο κίνδυνος μόλυνσης με δυνητικά μεταδόσιμους παράγοντες δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως κατά τη χρήση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων θεραπείας δια σωματικών κυττάρων και ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μετάδοσης γονιδίων. Ο κίνδυνος μπορεί εν τούτοις να ελαχιστοποιηθεί με τα κατάλληλα μέτρα όπως περιγράφεται στην Ενότητα 3.

Τα μέτρα που περιλαμβάνονται στη διεργασία παραγωγής πρέπει να συμπληρώνονται με συνοδευτικές μεθόδους δοκιμών, διεργασίες ποιοτικού ελέγχου και κατάλληλες μεθόδους επιτήρησης που πρέπει να περιγράφονται στην Ενότητα 5.

Η χρήση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας δια σωματικών κυττάρων πρέπει να περιορίζεται, προσωρινά ή μόνιμα, σε ιδρύματα που έχουν τεκμηριωμένη εμπειρία και εγκαταστάσεις για τη διασφάλιση ειδικής παρακολούθησης της ασφαλείας των ασθενών. Μια παρόμοια προσέγγιση μπορεί να ενδείκνυται για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας που συνδέονται με δυνητικό κίνδυνο λοιμογόνων παραγόντων ικανών για αναπαραγωγή.

Τα ζητήματα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της ανάπτυξης μεταγενέστερων περιπλοκών πρέπει επίσης να εξετάζονται και να καλύπτονται στην έκθεση, όπου ισχύει αυτό.

Όπου χρειάζεται, ο αιτών πρέπει να υποβάλλει λεπτομερές σχέδιο διαχείρισης κινδύνων που θα καλύπτει κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα του ασθενούς, εμφανιζόμενα επιδημιολογικά δεδομένα και, αν χρειάζεται, δεδομένα από αρχεία δειγμάτων ιστών από το δότη και το δέκτη. Το σύστημα αυτό χρειάζεται για να διασφαλιστεί η δυνατότητα παρακολούθησης του φαρμακευτικού προϊόντος και η γρήγορη απόκριση σε ύποπτες εμφανίσεις δυσμενών αποτελεσμάτων.

4. ΕΙΔΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΞΕΝΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ξενομεταμόσχευση σημαίνει οποιαδήποτε διαδικασία που αφορά τη μεταμόσχευση, εμφύτευση ή έγχυση σε άνθρωπο είτε ζωντανών ιστών είτε οργάνων που έχουν ληφθεί από ζώα, είτε, ανθρώπινων σωματικών υγρών, κυττάρων, ιστών ή οργάνων που έχουν έλθει σε επαφή ex vivo με ζωντανά μη ανθρώπινα ζωικά κύτταρα, ιστούς ή όργανα.

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα αρχικά υλικά.

Από την άποψη αυτή, πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες, σύμφωνα με συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές, σχετικά με τα ακόλουθα:

— πηγές των ζώων

— κτηνοτροφία και φροντίδα των ζώων

— γενετικώς τροποποιημένα ζώα (μέθοδος δημιουργίας, χαρακτηρισμός των διαγονοδιακών κυττάρων, φύση του εισαχθέντος ή αφαιρεθέντος γονιδίου)

— μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα πηγές/δότες

— δοκιμές για λοιμογόνους παράγοντες

— εγκαταστάσεις

— έλεγχος των αρχικών υλικών και των πρώτων υλών

— δυνατότητα παρακολούθησης.»