

II

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων δεν απαιτείται δημοσίευση)

ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΔΗΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 19ης Ιουλίου 1991

για την τροποποίηση του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμάκων

(91/507/ΕΟΚ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας,

την οδηγία 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμάκων⁽¹⁾, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 89/341/ΕΟΚ⁽²⁾,

την οδηγία 89/342/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 3ης Μαΐου 1989 για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα⁽³⁾, και ιδίως το άρθρο 5,

την οδηγία 89/343/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 3ης Μαΐου 1989 για την επέκταση του πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση πρόσθετων διατάξεων για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα⁽⁴⁾, και ιδίως το άρθρο 7,

την οδηγία 89/381/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 14ης Ιουνίου 1989 που ελεγκτεί το πεδίο εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών ή διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα και θεσπίζει ειδικές διατάξεις για τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος⁽⁵⁾, και ιδίως το άρθρο 6,

Εκτιμώντας:

ότι, με τη θέσπιση των οδηγιών 89/342/ΕΟΚ, 89/343/ΕΟΚ και 89/381/ΕΟΚ, είναι αναγκαίο να τροποποιηθεί το παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ προκειμένου να περιλάβει ειδικές απαιτήσεις για τις δοκιμές ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων και φαρμάκων με βάση το ανθρώπινο αίμα ή με το πλάσμα του ανθρώπινου αίματος·

ότι είναι επίσης αναγκαίο να προσαρμοστούν στην τεχνική πρόοδο οι ισχύουσες απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, ιδίως όσον αφορά την ειδική φύση των φαρμακευτικών προϊόντων που παράγονται με διαδικασίες που αναφέρονται στον κατάλογο Α και στην πρώτη περίπτωση του καταλόγου Β του παραρτήματος της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου⁽⁶⁾·

ότι οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας είναι σύμφωνες με τη γνώμη της Επιτροπής για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αποβλέπουν στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων στις συναλλαγές στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων η οποία συνεστήθη βάσει του άρθρου 26 της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Το κείμενο του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ αντικαθίσταται από το κείμενο του παραρτήματος της παρούσας οδηγίας.

⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.

⁽²⁾ ΕΕ αριθ. L 142 της 25. 5. 1989, σ. 11.

⁽³⁾ ΕΕ αριθ. L 142 της 25. 5. 1989, σ. 14.

⁽⁴⁾ ΕΕ αριθ. L 142 της 25. 5. 1989, σ. 16.

⁽⁵⁾ ΕΕ αριθ. L 181 της 28. 6. 1989, σ. 44.

⁽⁶⁾ ΕΕ αριθ. L 15 της 17. 1. 1987, σ. 38.

Άρθρο 2

1. Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που είναι αναγκαίες για να συμμορφωθούν με την παρούσα οδηγία, πλην του μέρους 2 παράγραφος Α σημείο 3.3 του παραρτήματος, το αργότερο την 1η Ιανουαρίου 1992. Θέτουν σε ισχύ τις διατάξεις που είναι αναγκαίες για να συμμορφωθούν με το μέρος 2 παράγραφος Α σημείο 3.3 του παραρτήματος το αργότερο την 1η Ιανουαρίου 1995. Ενημερώνουν αμέσως περί αυτού την Επιτροπή.

2. Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, οι τελευταίες αυτές περιέχουν παραπομπή στην παρούσα

οδηγία ή συνοδεύονται από παρόμοια παραπομπή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος της παραπομπής καθορίζεται από τα κράτη μέλη.

Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 19 Ιουλίου 1991.

Για την Επιτροπή

Martin BANGEMANN

Αντιπρόεδρος

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου⁽¹⁾, χωρίζονται σε τέσσερα μέρη, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και λαμβάνοντας υπόψη τις οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους "κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα", τόμος II: "Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας".

Κατά τη σύνταξη του φακέλου που συνοδεύει την αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στο έγγραφο "Οι κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα" τόμος II και στα συμπληρώματά του "Κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση".

Στην αίτηση περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που αφορούν την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος είτε είναι ευνοϊκές είτε είναι δυσμενείς για το προϊόν. Ιδιαίτερα παρέχονται όλες οι σχετικές λεπτομέρειες για τις φαρμακοτοξικολογικές ή κλινικές μελέτες ή δοκιμασίες του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες δεν ολοκληρώθηκαν ή εγκαταλείφθηκαν. Πέραν τούτου, για να παρακολουθείται η εκτίμηση της σχέσης ωφέλειας προς κίνδυνο μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε μεταβολή δεδομένων του φακέλου, κάθε νέο στοιχείο που δεν περιείχετο στην αρχική αίτηση καθώς και όλες οι εκθέσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Το παρόν παράρτημα αποτελείται από τμήματα γενικού χαρακτήρα που περιλαμβάνουν απαιτήσεις για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων και τμήματα που περιέχουν πρόσθετες ειδικές απαιτήσεις για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα και για βιολογικά φάρμακα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Οι πρόσθετες ειδικές απαιτήσεις για τα βιολογικά φάρμακα εφαρμόζονται επίσης στα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται με διαδικασίες που αναφέρονται στον κατάλογο Α και στην πρώτη περίπτωση του καταλόγου Β του παραρτήματος της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε όλες οι δικιμασίες στα ζώα να διεξάγονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου⁽²⁾.

(¹) ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.

(²) ΕΕ αριθ. L 358 της 18. 12. 1986, σ. 1.

ΜΕΡΟΣ 1

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. Διοικητικές πληροφορίες

Για τον προσδιορισμό της ταυτότητας του φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης παρέχονται η ονομασία του, η ονομασία του ή των δραστικών συστατικών, η φαρμακοτεχνική μορφή, ο τρόπος χορήγησης, η περιεκτικότητα και η τελική παρουσίαση, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας.

Επίσης, παρέχονται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παραγωγών και των τόπων για τα διάφορα στάδια παραγωγής (συμπεριλαμβανομένου του παραγωγού του τελικού προϊόντος και του ή των παραγωγών του ή των δραστικών συστατικών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό των τόμων της τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και κατά περίπτωση, τα δείγματα που υποβάλλει.

Στα διοικητικά στοιχεία επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζονται στο άρθρο 16 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου (*), κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.

Β. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 4α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.

Πέραν τούτου, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος.

Γ. Εκθέσεις εμπειρογνομόνων

Σύμφωνα με το άρθρο 2 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με τη χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, την τοξικοφαρμακολογική τεκμηρίωση και την κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως.

Η έκθεση του εμπειρογνώμονα περιλαμβάνει κριτική αξιολόγηση της ποιότητας του προϊόντος και των δοκιμασιών, που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα και στον άνθρωπο και προβάλλει όλα τα σχετικά με την αξιολόγηση αυτή στοιχεία. Συντάσσεται με τρόπο ώστε ο αναγνώστης να κατανοεί σαφώς τις ιδιότητες, την ποιότητα, τις προτεινόμενες προδιαγραφές και μεθόδους ελέγχου, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του προϊόντος.

Όλα τα σημαντικά δεδομένα παρατίθενται συνοπτικά σε παράρτημα της έκθεσης του εμπειρογνώμονα εφόσον είναι δυνατόν, επισυνάπτονται πίνακες ή διαγράμματα. Οι εκθέσεις των εμπειρογνομόνων και οι περιλήψεις περιέχουν ακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην κυρίως τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση εμπειρογνώμονα συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και συνοδεύεται από σύντομη περίληψη των στοιχείων που αφορούν την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική πείρα του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

(*) ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.

ΜΕΡΟΣ 2

ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Όλες οι διαδικασίες δοκιμών λαμβάνουν υπόψη την αντίστοιχη πρόοδο της επιστήμης και είναι διαδικασίες των οποίων η καταλληλότητα έχει αξιολογηθεί παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησής τους.

Οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να δύνανται να αναπαράγονται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται κατόπιν αιτήσεως των αρμοδίων αρχών. Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται αποτελεί αντικείμενο επαρκούς περιγραφής συνοδευόμενης ενδεχομένως από διάγραμμα. Η ποιοτική σύνθεση των εργατηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους η ανωτέρω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία.

A. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας του άρθρου 4 δεύτερη παράγραφος περίπτωση 3 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

1. Ποιοτικά στοιχεία

1.1. Ως "ποιοτικά στοιχεία" όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

- του ή των δραστικών συστατικών,
- του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξαρτήτως φύσεως και ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί περιλαμβανομένων των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των βοηθητικών μέσων, των σταθεροποιητικών, των πυκνωτικών, των γαλακτοματοποιητών, των διορθωτικών της γεύσεως, των αρωματικών ουσιών κ.λπ.,
- των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος της φαρμακοτεχνικής μορφής που προορίζονται για κατάποση, ή γενικά, που χορηγούνται στον ασθενή, όπως κάψουλες ή κάψουλες από ζελατίνα, όστιες, περιβλήματα υποθέτων κ.λπ.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισίματός του καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα που συνοδεύουν το προϊόν και με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί το φάρμακο.

1.2. Όσον όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά "ΚΙΤ" τα οποία υφίστανται ραδιενεργό σήμανση μετά την παράδοσή τους από τον παραγωγό, ως δραστικό συστατικό θεωρείται το τμήμα του σκευάσματος το οποίο προορίζεται για να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλείδιο. Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του ραδιονουκλειδίου. Επίσης αναφέρονται τυχόν ενώσεις που είναι σημαντικές για τη ραδιενεργό σήμανση.

Σε μια γεννήτρια (generator) θεωρούνται δραστικά συστατικά και το μητρικό και το θυγατρικό ραδιονουκλείδιο.

2. Ως "συνήθεις όροι" που προορίζονται για την περιγραφή των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να νούνται, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 4 δεύτερο εδάφιο σημείο 3 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ:

- για τα προϊόντα που παρατίθενται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποία ενός των κρατών μελών, υποχρεωτικά η κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονογραφίας, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποία,
- για τα λοιπά προϊόντα, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, δυναμένη να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία, ή, ελλείψει αυτής, η ακριβής επιστημονική ονομασία. Τα προϊόντα που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας προσδιορίζονται με περιγραφή της προελεύσεως και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα «E», που τους παρέχεται με την οδηγία 75/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1977 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για χρωματισμό (1).

(1) ΕΕ αριθ. L 11 της 14. 1. 1978, σ. 18.

3. Ποσοτικά στοιχεία

- 3.1. Για την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστικό συστατικό η μάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα λήψεως, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικά. Σε περίπτωση που η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορίσει μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή χρησιμοποιείται. Σε περίπτωση που δεν έχει καθοριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται κατά τρόπο ώστε να παρέχονται σαφείς πληροφορίες για τη δραστηριότητα των ουσιών.

Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, αναφέρεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για ενέσιμα παρασκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση μετά την ανασύσταση,
 - για τα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων από χιλιοστόλιτρα ή κατά γραμμάριο προϊόντος,
 - για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τις άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται με μετρητές δόσεως, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρητή δόσεως.
- 3.2. Τα δραστικά συστατικά που ευρίσκονται υπό μορφή ενώσεων ή παραγωγών, προσδιορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.
- 3.3. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικό συστατικό το οποίο αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση αδειας κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η δήλωση ποσότητας ενός δραστικού συστατικού το οποίο είναι άλας ή υδροξείδιο εκφράζεται συστηματικά ως μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη εκφράζεται κατά τον ίδιο τρόπο όσον αφορά το ανωτέρω δραστικό συστατικό.
- 3.4. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, εκτός από την περίπτωση των καλώς καθορισμένων αλλεργιογόνων προϊόντων των οποίων η συγκέντρωση μπορεί να εκφραστεί σε μάζα ανά μονάδα όγκου.
- 3.5. Η υποχρέωση εκφράσεως της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά ως μάζα δραστικών τμημάτων, σύμφωνα με το σημείο 3.3 ανωτέρω, μπορεί να μην εφαρμόζεται για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια εκφράζεται σε δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι αναγκαίο, σε δεδομένη ώρα αναφέροντας την ωριαία άτρακτο. Αναφέρεται επίσης ο τύπος της ραδιενέργειας.

4. Ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών

- 4.1. Η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέκτη, καθώς και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδοχών στο τελικό προϊόν πρέπει να αιτιολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακευτικών μορφών. Πρέπει να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περίσσειας δραστικής ουσίας.
- 4.2. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνεται και εξέταση της χημικής/ραδιοχημικής καθαρότητας και της σχέσης της προς τη βιοκατανομή.

B. Περιγραφή του τρόπου παρασκευής

1. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που συνάπτεται στην αίτηση αδειας, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημείο 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ διατυπώνεται κατά τρόπο που δίνει μία ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

Για το σκοπό αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακευτική διαμόρφωση, είναι ενδεχόμενο να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,
- σε περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
- τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παραγωγής με δήλωση της ποσότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται· οι ποσότητες, εντούτοις, των εκδοχών είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που επιβάλλει φαρμακευτική μορφή. Γίνεται αναφορά των προϊόντων που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής· οποιαδήποτε περίσσεια αναφέρεται και αιτιολογείται,
- τον προσδιορισμό των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής, όσες φορές προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του φακέλου ότι αυτές είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος,

- πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας τη διαδικασίας παραγωγής στις περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παραγωγής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παραγωγής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν,
- για τα αποστειρωμένα προϊόντα, λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστείρωσης ή/και τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.

2. Για τα ραδιοφαρμακευτικά «ΚΙΤ» η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής περιλαμβάνει επίσης λεπτομέρειες σχετικά με τη βιομηχανική παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος.

Για τα ραδιονουκείδια παρατίθενται και οι πυρηνικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα.

Γ. Έλεγχος των πρώτων υλών

1. Για την εφαρμογή της παρούσας παραγράφου, ως «πρώτες ύλες πρέπει να νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος και, αν είναι ανάγκη, ο περιέκτης καθώς αυτά αναφέρονται ανωτέρω στην παράγραφο Α σημείο 1.

Σε περίπτωση που:

- ένα δραστικό συστατικό που δεν περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία κράτους μέλους ή
- ένα δραστικό συστατικό που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία κράτους μέλους και παρασκευάζεται με μια μέθοδο η οποία ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στην μονογραφία της φαρμακοποίας χωρίς η μονογραφία να επιτρέπει τη διεξαγωγή ικανοποιητικού ποιοτικού ελέγχου γι' αυτό,

δεν παράγεται από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου βιομηχανικής παραγωγής, τα στοιχεία ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και της διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου να παρέχονται απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παραγωγό του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή όμως ο παραγωγός παρέχει στον αιτούντα όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες του για το φάρμακο. Ο παραγωγός δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτούντα να εξασφαλίσει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει σχετικά τον αιτούντα. Τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση για την εν λόγω τροποποίηση υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημεία 7 και 8 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδειάς, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τα δραστικά συστατικά, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο της ποιότητας όλων των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας επιβάλλονται για όλα τα παρατιθέμενα σ' αυτήν προϊόντα.

Για τα λοιπά προϊόντα, κάθε κράτος μέλος δύναται να επιβάλλει για τις παραγωγές που πραγματοποιούνται στην επικράτειά του, την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποίας.

Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της φαρμακοποίας ενός από τα κράτη μέλη αρκεί για την εφαρμογή του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημείο 7 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων αναλύσεως δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποία.

Πάντως, όταν μια πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους έχει παρασκευασθεί σύμφωνα με τη μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις οι οποίες δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποίας, οι προσμείξεις αυτές δηλώνονται μαζί με την ένδειξη του ανωτάτου επιτρεπτού ορίου και περιγράφεται κατάλληλη διαδικασία δοκιμών.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Οι συνηθισμένες δοκιμές κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται κατά την αίτηση άδειας κυκλοφορίας. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στην φαρμακοποία, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποίας αυτής.

Σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας κράτους μέλους δεν αρκεί για να εξασφαλίζει την ποιότητα της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές δύνανται να απαιτήσουν από τον υπεύθυνο της κυκλοφορίας του προϊόντος καταλληλότερες προδιαγραφές.

Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας. Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στις αρχές της φαρμακοποιίας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις υποτιθέμενες ελλείψεις της μονογραφίας καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η εφαρμογή μιας μονογραφίας από φαρμακοποιία τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο εφόσον είναι αναγκαίο από την αξιολόγηση της καταλληλότητας των διαδικασιών ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, κατά περίπτωση.

1.2. *Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποιία*

Τα συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας που περιέχει κάθε ένα από τους ακόλουθους τίτλους:

- α) η ονομασία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της παραγράφου Α σημείο 2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα.
- β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο εκείνου που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τις αναγκαίες διευκρινήσεις ιδίως εφόσον είναι αναγκαίο σε ό,τι αφορά τη μοριακή δομή· πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής. Προκειμένου περί προϊόντων που δύνανται να προσδιορισθούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται μια ουσία σταθερή τόσο ως προς τη σύνθεσή της όσο και ως προς τις επενέργειές της.
- γ) οι μέθοδοι προσδιορισμού της ταυτότητας δύνανται να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως.
- δ) οι δοκιμασίες καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμειξών, ιδίως εκείνων που δύνανται να έχουν επιβλαβή ενέργεια και, αν είναι ανάγκη, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αιτήσεως, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του ιδιοσκευάσματος ή να διαταράξουν τα αναλυτικά αποτελέσματα.
- ε) ως προς τα σύνθετα προϊόντα φυτικής ή ζωικής ή ανθρώπινης προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών, και της περιπτώσεως προϊόντων που περιέχουν μία ή περισσότερες ομάδες ουσιών με ανάλογη δραστηριότητα, για τις οποίες δύνανται να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού.
- στ) όταν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προελεύσεως περιγράφονται τα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία δυνητικών παθογόνων παραγόντων.
- ζ) για τα ραδιονουκλεϊδια, αναφέρονται η φύση του ραδιονουκλεϊδίου, η ταυτότητα του ισότοπου, οι πιθανές προσμειξές, ο φορέας, η χρήση και η ειδική δραστηριότητα.
- η) παρέχονται οι τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναποθήκευση της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης πριν από την επανάληψη των δοκιμών.

1.3. *Φυσιοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα*

Οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε αυτά περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες είτε όχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών εφόσον η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξετάζεται από αυτά:

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κονιοποίηση,
- κατάσταση ενυδάτωσης,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος⁽¹⁾.

Τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

⁽¹⁾ Οι αρμόδιες αρχές, μπορούν να ζητούν επίσης τις τιμές pK/pH εάν θεωρούν ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος εφαρμόζονται οι διατάξεις της παρούσας παραγράφου.

Για τους σκοπούς της παραγράφου αυτής, ως πρώτες ύλες νοούνται όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του φαρμάκου. Ο όρος περιλαμβάνει τα συστατικά του φαρμάκου, και, εφόσον είναι αναγκαίο, του περιέκτη του, όπως αναφέρεται στην παράγραφο Α σημείο 1 ανωτέρω καθώς και τα υλικά εκκινήσεως όπως μικροοργανισμοί, ιστοί, φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, κύτταρα ή βιολογικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως και βιοτεχνολογικού κυτταρικού κατασκευάσματος. Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών περιγράφονται και τεκμηριώνονται.

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τη στρατηγική της παραγωγής, τις διαδικασίες καθορισμού/αδρανοποίησης με την αξιολόγηση της καταλληλότητάς τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

- 2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένου αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παραγωγή και μετέπειτα.

- 2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, σύνολα ορού ή πλάσματος και άλλα υλικά βιολογικής προέλευσης και, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά εκκινήσεως από τα οποία παράγονται, ελέγχονται όσον αφορά τους τυχαίους παράγοντες.

Εάν η παρουσία τυχαίων δυνητικά παθογόνων παραγόντων είναι αναπόφευκτη η πρώτη ύλη χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να αξιολογείται.

- 2.3. Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδων σπόρων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων· για τους ορούς, χρησιμοποιούνται καθορισμένα σύνολα πρώτων υλών.

Για τα εμβόλια που περιέχουν βακτήρια και ιούς τα χαρακτηριστικά του παθογόνου παράγοντα αποδεικνύονται στο σπόρο. Πέραν τούτου, για τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένισης αποδεικνύεται και αυτή στο σπόρο. Αν η απόδειξη αυτή δεν επαρκεί, τα χαρακτηριστικά εξασθένισης αποδεικνύονται και στο στάδιο παραγωγής.

- 2.4. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, περιγράφονται οι προδιαγραφές και οι μέθοδοι ελέγχου για το υλικό εκκινήσεως. Η περιγραφή περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τη συλλογή, την προκατεργασία και την εναποθήκευση.

- 2.5. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα ανθρώπινου αίματος περιγράφονται και τεκμηριώνονται η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και οι διαδικασίες συλλογής, μεταφοράς και εναποθήκευσης του υλικού εκκινήσεως.

Χρησιμοποιούνται καθορισμένα σύνολα υλικού εκκινήσεως.

3. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, οι πρώτες ύλες περιλαμβάνουν τα υλικά στόχου της ακτινοβολίας.

Δ. Έλεγχος στα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημεία 7 και 8 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους στο προϊόν οι οποίοι δύνανται να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, με σκοπό την πιστοποίηση της σταθερότητας των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμφωνίας του φαρμακευτικού προϊόντος με τη σύνθεση, όταν κατ' εξαίρεση ο αιτών υποβάλλει μία μέθοδο ανάλυσης για το τελικό προϊόν η οποία δεν περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών συστατικών (ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκειται στις ίδιες με τα δραστικά συστατικά απαιτήσεις).

Το ίδιο εφαρμόζεται όταν ο έλεγχος της ποιότητας του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τα αποτελέσματα ελέγχων που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ιδίως στην περίπτωση που το προϊόν καθορίζεται βασικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που έχουν παραχθεί από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις της ΠΟΥ. Απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές για όλους τους ελέγχους των σταδίων παραγωγής οι οποίοι δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους.

Για τα αδρανοποιημένα ή απηλλαγμένα τοξινών εμβόλια, η ουσιαστική αδρανοποίηση ή απομάκρυνση των τοξινών επαληθεύεται σε κάθε κύκλο παραγωγής εκτός εάν ο έλεγχος αυτός εξαρτάται από δοκιμασία με ευαίσθητα πειραματόζωα που διατίθενται σε περιορισμένο αριθμό. Στην περίπτωση αυτή, οι δοκιμασίες διεξάγονται έως ότου η σταθερότητα παραγωγής και η συσχέτιση με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής επιτευχθούν και στη συνέχεια αντισταθμιστούν με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

3. Για τα τροποποιημένα ή προσροφημένα αλλεργογόνα, τα αλλεργογόνα προϊόντα προσδιορίζονται ποιοτικά και ποσοτικά σ' ένα ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

E. Έλεγχος του τελικού προϊόντος

1. Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρασκευασθεί ή/και αποστειρωθεί μαζί ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η αίτηση για τη χορήγηση αδειάς κυκλοφορίας παραθέτει τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται πάντοτε αναφέρεται η συχνότητά τους. Παρέχονται τα όρια για την απελευθέρωση του προϊόντος.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα, που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδειάς, δύνανται του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημεία 7 και 8 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωση του. Υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Οι διατάξεις των μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή αν όχι αυτής, της φαρμακοποιίας κράτους μέλους για της φαρμακοτεχνικές μορφές, τους ανοσοορούς, τα εμβόλια και τα ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα εφαρμόζονται σε όλα τα προϊόντα που καθορίζονται σ' αυτές. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που παράγονται από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν όχι σ' αυτή, στην φαρμακοποιία κράτους μέλους, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες της ΠΟΥ, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές.

Εάν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμασιών ή όρια εκτός εκείνων που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους, πρέπει να αποδεικνύεται ότι το τελικό προϊόν, αν υποβληθεί σε δοκιμασίες σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές θα ανταποκρίνεται στις ποιοτικές απαιτήσεις που προβλέπονται από τη φαρμακοποιία για την εξεταζόμενη φαρμακοτεχνική μορφή.

1.1 Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διαθλάσεως κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτούντα.

Οι συνθήκες των πειραμάτων, κατά περίπτωση ο εξοπλισμός και τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών· το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.

Εξάλλου, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες IN VITRO της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσής του ή των δραστικών συστατικών· αυτές οι μελέτες διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εάν οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους το κρίνουν αναγκαίο.

1.2 Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών

Ο προσδιορισμός της ταυτότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών πραγματοποιούνται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε ορισμένο αριθμό μονάδων δόσεως που εξετάζονται μεμονωμένα.

Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν δεν μπορούν να υπερβαίνουν το $\pm 5\%$ κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Με βάση τις δοκιμές σταθερότητας, ο παραγωγός πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ανοχής για την περιεκτικότητα σε δραστικά ουσιαστικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος του προϊόντος.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, πολυαριθμών ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε ευαίσθητες έρευνες δυσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν δύναται να παραλείπεται, υπό το ρητό όρο ότι αυτοί οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής. Η εξαίρεση αυτή δεν δύναται να εκτείνεται στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται τότε με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν αν το φαρμακευτικό προϊόν που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση.

Ένας *in vivo* ή *in vitro* προσδιορισμός της βιολογικής δραστηριότητας είναι υποχρεωτικός εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

Όταν από τις παρεχόμενες στην παράγραφο Β ενδείξεις προκύπτει ότι χρησιμοποιήθηκε σημαντική περίσσεια δραστικού συστατικού για την παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, εφόσον χρειάζεται την τοξικοφαρμακολογική μελέτη της αλλοιώσεως που έχει υποστεί η ουσία αυτή, και ενδεχομένως το χαρακτηρισμό ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδομήσεως.

1.3. Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Εφόσον είναι αναγκαίο, τα συστατικά του ή των εκδόχων αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους.

Η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών υλών πρέπει να καθιστά δυνατή την επαλήθευση ότι αυτές παρατίθενται στον κατάλογο, που συναρτάται στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ.

Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο τα συντηρητικά και σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες· το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο, εάν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιων δραστικών ουσιών εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλες κατάλληλες δοκιμασίες.

1.4. Δοκιμασίες ασφαλείας

Ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση αδειας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελο, περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφαλείας όπως στεριότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται ως συνήθους διαδικασίας για να εξακριβώνεται η ποιότητα του προϊόντος.

2. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία, ή αν όχι σ' αυτή, την εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις της ΠΟΥ για τις βιολογικές ουσίες.
3. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα περιγράφονται η ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η ειδική δραστηριότητα. Όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ραδιενέργεια, αυτή πρέπει να μην αποκλίνει από την αναφερόμενη στην ετικέτα περισσότερο $\pm 10\%$.

Για τις γεννήτριες (generators) απαιτούνται λεπτομέρειες σχετικά με τις δοκιμασίες στα μητρικά και θυγατρικά ραδιονουκλεϊδία. Όσον αφορά τα εκλούσματα των γεννητριών παρέχονται δοκιμές για τα μητρικά ραδιονουκλεϊδία και για τα άλλα στοιχεία του συστήματος γεννητριών.

Για τα "ΚΙΤ" οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος περιλαμβάνουν δοκιμασίες για την απόδοση των προϊόντων μετά τη ραδιενεργό σήμανση. Περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι της ραδιοχημικής και ραδιονουκλεϊδικής καθαρότητας της ραδιοσημασμένης ένωσης. Προσδιορίζεται η ταυτότητα και πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός όλων των σημαντικών για τη ραδιενεργό σήμανση υλικών.

ΣΤ. Δοκιμασίες σταθερότητας

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδειάς, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημεία 6 και 7 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθους κανόνες:

Ο αιτών υποχρεούται να περιγράψει τις έρευνες οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινόμενης διάρκειας, των υποδεικνυόμενων συνθηκών διατήρησης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδομήσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και διαδικασίες ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ισχύος υπό τις υποδεικνυόμενες συνθήκες διατήρησης και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας ισχύος υπό τις ίδιες συνθήκες διατήρησης.

Αναφέρεται το μέγιστο ποσοστό προϊόντων αποικοδομήσεως στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Υποβάλλεται μελέτη της αλληλεπιδράσεως μεταξύ του προϊόντος και του περιέκτη σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος αλληλεπιδράσεως θεωρείται πιθανός, ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που παράγονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, όταν οι δοκιμασίες σταθερότητας δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δοκιμασίες ενδεικτικές της σταθερότητας μπορούν να διεξάγονται σε ενδιάμεσο στάδιο όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Πέραν τούτου, η σταθερότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να αξιολογείται με άλλες δευτερεύουσες δοκιμασίες.
3. Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά φάρμακα, παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα των γεννητριών, των "ΚΙΤ" και των ραδιοσημασμένων προϊόντων. Επίσης, τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη χρήση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων στις φύσιγγες πολλαπλής χρήσεως.

ΜΕΡΟΣ 3

ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

1. Εισαγωγή

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημείο 8 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι δοκιμασίες ασφαλείας να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής τακτικής που καθορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ⁽¹⁾ και 88/320/ΕΟΚ⁽²⁾ του Συμβουλίου.

Οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να εμφανίζουν:

- a) τα όρια τοξικότητας του προϊόντος και τις τυχόν επικίνδυνες ή ανεπιθύμητες ενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσεως για τον άνθρωπο. Αυτές, πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την παθολογική κατάσταση·
- β) τις φαρμακολογικές του ιδιότητες, σε ποιοτική και ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση στον άνθρωπο. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να δύνανται να γενικεύονται. Εφόσον ενδείκνυται, χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές δοκιμασίες κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, είναι αναγκαίο να γίνεται ενημέρωση των κλινικών ιατρών όσον αφορά τη δυνατότητα της χρησιμοποίησής του προϊόντος στη θεραπευτική.

2. Στην περίπτωση που φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, πρέπει να ερευνάνται η απορρόφηση, λαμβάνοντας επίσης υπόψη την ενδεχόμενη χρήση του προϊόντος ως επίθεμα σε δέρμα που παρουσιάζει τραύματα και την πιθανή απορρόφηση μέσω άλλων επιφανειών. Μόνον αν έχει αποδειχθεί ότι η απορρόφηση υπ' αυτές τις συνθήκες είναι αμελητέα, δύνανται να παραλειφθούν οι δοκιμασίες τοξικότητας και ο έλεγχος της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Αν, πάντως, κατά τη διάρκεια του κλινικού πειραματισμού αποδεικνύεται απορρόφηση, πρέπει να διεξάγονται οι δοκιμασίες τοξικότητας σε ζώα, περιλαμβανομένων, κατά περίπτωση των δοκιμασιών εμβρυακής τοξικότητας.

Σε όλες τις περιπτώσεις οι δοκιμασίες τοπικής ανοχής μετά από επανειλημμένη χρήση, πρέπει να διεξάγονται με ιδιαίτερη φροντίδα και να περιλαμβάνουν ιστολογικούς ελέγχους. Πρέπει να αντιμετωπίζεται η έρευνα για τη δυνατότητα ευαισθητοποίησής και ερευνάνται η καρκινογενετική ενέργεια στις περιπτώσεις που προβλέπονται στην παράγραφο Η Ε του παρόντος μέρους.

3. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος είναι δυνατόν να απαιτηθεί η προσαρμογή των απαιτήσεων του παρόντος μέρους για κάθε μεμονωμένο προϊόν· για το λόγο αυτό, ο αιτών αιτιολογεί το πρόγραμμα δοκιμασιών που ακολούθησε.

Κατά την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμασιών λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- οι δοκιμασίες που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή πρόκληση αντισωμάτων και η παρεμβολή τους,
- εξετάζεται το ενδεχόμενο μελέτης της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας των μεταλλαξιόγνων και καρκινογόνων ιδιοτήτων. Όταν ενέχονται συστατικά εκτός του ή των δραστικών συστατικών οι μελέτες αυτές μπορούν να παραλειφθούν εφόσον επιδεδαιωθεί η απομάκρυνσή τους.

4. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αναγνωρίζεται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με τη δόση της ακτινοβολίας. Στη διαγνωστική, αυτό αποτελεί συνέπεια της χρήσης ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων ενώ στη θεραπευτική αποτελεί επιθυμητή ιδιότητα. Συνεπώς, η αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνει υπόψη απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσιμετρικές πτυχές της ακτινοδότησης. Η έκθεση οργάνων και ιστών στις ακτινοβολίες τεκμηριώνεται. Οι εκτιμήσεις για την απορροφούμενη δόση της ακτινοβολίας υπολογίζονται βάσει καθορισμένου και διεθνώς αναγνωρισμένου συστήματος για μια δεδομένη οδό χορηγήσεως.
5. Ερευνάνται η τοξικότητα και η φαρμακοκινητική των εκδόχων που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

⁽¹⁾ ΕΕ αριθ. L 15 της 17. 1. 1987, σ. 29.

⁽²⁾ ΕΕ αριθ. L 145 της 11. 6. 1988, σ. 35.

6. Σε περίπτωση ενδεχόμενης σημαντικής αποικοδόμησης του φαρμάκου κατά την αποθήκευσή του πρέπει να προβλέπεται μελέτη των τοξικολογικών ιδιοτήτων των προϊόντων αποικοδομήσεως.

II. Διεξαγωγή των δοκιμών

A. Τοξικότητα

1. Τοξικότητα δι' εφάπαξ χορηγήσεως

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας είναι η ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων που μπορούν να προκληθούν από μια εφάπαξ χορήγησή της ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, στις αναλογίες και στη φυσικοχημική κατάσταση υπό τις οποίες περιέχονται στο προϊόν υπό την οριστική του μορφή.

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερα είδη θηλαστικών καθορισμένης καταγωγής, εκτός των περιπτώσεων όπου δικαιολογείται η χρησιμοποίηση ενός είδους. Κανονικά χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο διαφορετικοί οδοί χορηγήσεως: μία είναι ίδια ή όμοια με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο και μία άλλη που εξασφαλίζει τη συστηματική έκθεση στην ουσία.

Η μελέτη αυτή περιγράφει τα παρατηρηθέντα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών αντιδράσεων. Η περίοδος παρατήρησης των πειραματοζώων καθορίζεται από τον ερευνητή και επαρκεί για να καταδειχθεί η θλάβη ή η αποκατάσταση ιστών ή οργάνων. Θα διαρκεί συνήθως δεκατέσσερις ημέρες, και πάντως δεν θα είναι μικρότερη των επτά ημερών, χωρίς όμως να υποβάλλονται τα ζώα σε μακρά δοκιμασία. Τα ζώα που πεθαίνουν κατά την περίοδο παρατήρησης μπορούν να υποβληθούν σε νεκροψία όπως επίσης και όλα τα ζώα που επιδιώνουν καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης. Πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ιστοπαθολογικών εξετάσεων σε κάθε όργανο το οποίο κατά τη νεκροψία παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Από τα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες.

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο ώστε να αποκαλύπτονται τα σημεία οξείας τοξικότητας και αξιολογείται κατά το δυνατόν ο τρόπος επελεύσεως του θανάτου. Πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλα είδη ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως και να συλλέγονται στοιχεία για τη σχέση δόσεως-αποτελέσματος χωρίς εντούτοις να απαιτείται υψηλό επίπεδο ακριβείας.

Οι μελέτες αυτές μπορούν να παράσχουν ένδειξη για τις πιθανές επιπτώσεις της οξείας υπερδοσολογίας στον άνθρωπο και να χρησιμεύσουν στη διαμόρφωση μελετών τοξικότητας στις οποίες απαιτείται επανειλημμένη χορήγηση δόσεως στα κατάλληλα είδη ζώων.

Σε περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών, η μελέτη διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να ελέγχεται η ύπαρξη ή μη φαινομένων επαυξήσεως της τοξικότητας ή η εμφάνιση καινοφανών τοξικών ενεργειών.

2. Τοξικότητα δι' επανειλημμένης χορηγήσεως («υποξεία» και «χρονία» τοξικότητα)

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή/και ανατομοπαθολογικές αλλοιώσεις, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφανίσεως αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτηση με τη δοσολογία.

Γενικά, είναι ευκαίιο να γίνονται δύο δοκιμασίες: μία βραχυχρόνια, διάρκειας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμογής.

Σκοπός αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι να προσδιοριστούν πειραματικά τα όρια της μη τοξικής δόσης του εξεταζομένου προϊόντος και η συνήθης διάρκεια αυτής είναι τρεις έως έξι μήνες.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που πρέπει να χορηγούνται εφάπαξ στον άνθρωπο, εκτελείται μία μοναδική δοκιμασία διάρκειας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων.

Αν, πάντως, λαμβανομένης υπόψη της προβλεπόμενης διάρκειας χρήσεως στον άνθρωπο, ο υπεύθυνος ερευνητής κρίνει πρόσφορο να υιοθετηθεί διαφορετικές διάρκειες πειραματισμού — μεγαλύτερες ή μικρότερες — από τις αναφερόμενες ανωτέρω, υποχρεούται να δικαιολογήσει αυτό καταλλήλως.

Επιπλέον ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογήσει τις επιλεγείσες δόσεις

Οι δοκιμασίες δι' επανειλημμένων δόσεων πρέπει να διεξάγονται σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Η εκλογή της ή των οδών χορηγήσεως πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτές που προβλέπονται για τη θεραπευτική χρήση και της δυνατότητας απορροφήσεως. Ο τρόπος και η συχνότητα των χορηγήσεων πρέπει να αναφέρονται σαφώς.

Πρέπει να επιλέγεται η μέγιστη δόση, ώστε να εμφανίζονται οι επιβλαβείς ενέργειες· οι μικρότερες δόσεις επιτρέπουν, τότε, τον καθορισμό των ορίων ανοχής του προϊόντος στο ζώο.

Οι πειραματικές συνθήκες και οι πραγματοποιούμενοι έλεγχοι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σπουδαιότητα του αντιμετωπιζόμενου προβλήματος και να καθιστούν δυνατή την εκτίμηση των ορίων εμπιστοσύνης, κάθε φορά που αυτό είναι δυνατόν και τουλάχιστον σε ό,τι αφορά τα μικρά τρωκτικά.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην εξέταση της συμπεριφοράς, της αναπύξεως, του τύπου αίματος και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα όργανα απεκκρίσεως καθώς και σε εκθέσεις νεκροψίας συνοδευόμενες από ιστολογικές εξετάσεις. Ο τύπος και η έκταση κάθε κατηγορίας εξετάσεων επιλέγονται λαμβάνοντας υπόψη το είδος του ζώου που χρησιμοποιείται και την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ήδη ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, οι μακροχρόνιες δοκιμές δύνανται, με αιτιολόγηση από τον πειραματιστή, να απλοποιούνται καταλλήλως, πλην των περιπτώσεων όπου οι εξετάσεις οξείας και υποξείας τοξικότητας καταδεικνύουν αύξηση της τοξικότητας ή νέες τοξικές ενέργειες.

B. *Εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας*

Αν τα αποτελέσματα των άλλων διεξαχθέντων πειραμάτων εμφανίζουν στοιχεία που δύνανται να δημιουργούν υπόνοια επιβλαβών ενεργειών στους γόνους ή αλλοιώσεις της ανδρικής ή γυναικείας αναπαραγωγικής ικανότητας, η αναπαραγωγική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται καταλλήλως.

Γ. *Εμβρυακή και περιγεννητική τοξικότητα*

Η έρευνα αυτή συνίσταται στην εξέταση των τοξικών ενεργειών, ιδίως των τερατογενετικών, που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο προϊόν της συλλήψεως, όταν το εξεταζόμενο φάρμακο χορηγείται στο θήλυ κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αν και μέχρι του παρόντος οι δοκιμασίες αυτές έχουν περιορισμένη μόνο προγνωστική αξία όσον αφορά την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο, εντούτοις θεωρείται ότι επιτρέπουν τη συλλογή σημαντικών πληροφοριών όταν τα αποτελέσματα εμφανίζουν επιπτώσεις όπως απορρόφηση και άλλες ανωμαλίες.

Η μη πραγματοποίηση των δοκιμασιών αυτών, είτε διότι τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν χρησιμοποιούνται συνήθως από γυναίκες που ενδέχεται να τεκνοποιήσουν, είτε για άλλους λόγους, πρέπει να δικαιολογείται επαρκώς.

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας διεξάγονται κατά κανόνα σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι περί και μεταγεννητικές μεταβολές διεξάγονται σ' ένα είδος. Όταν είναι γνωστό ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σ' ένα δεδομένο είδος είναι ανάλογος του μεταβολισμού του στον άνθρωπο, το είδος αυτό είναι ευκαίριο να περιληφθεί στη μελέτη. Επίσης είναι επιθυμητό το ένα από τα χρησιμοποιούμενα είδη να ταυτίζεται μ' ένα από τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη της τοξικότητας δι' επανειλημμένες χορηγήσεις.

Οι λεπτομέρειες του πειράματος (αριθμός ζώων, δόσεις, χρονική στιγμή χορηγήσεως και κριτήρια υπολογισμού των αποτελεσμάτων) καθορίζονται, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων, κατά τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου, και τη στατιστική σημασία που πρέπει να έχουν τα αποτελέσματα.

Δ. *Μεταλλαξιόνες ιδιότητες*

Η μελέτη των μεταλλαξιόνων ιδιοτήτων αποσκοπεί στην αποκάλυψη των μεταβολών που προκαλούνται από κάποια ουσία στο γενετικό υλικό ατόμων ή κυττάρων, με αποτέλεσμα οι απόγονοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και κληρονομικό. Η μελέτη αυτή απαιτείται για κάθε νέα ουσία.

Ο αριθμός, οι τύποι και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.

Ε. *Καρκινογόνες ιδιότητες*

Πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

- α) για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική αναλογία με αναγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ενώσεις·
- β) για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει ύποπτες εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια των μακροχρονίων τοξικολογικών δοκιμασιών·
- γ) για τα προϊόντα που έχουν δώσει ύποπτα αποτελέσματα στις δοκιμασίες των μεταλλαξιόνων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμασίες καρκινογόνων ιδιοτήτων.

Τέτοιοι πειραματισμοί δύνανται επίσης να απαιτούνται για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη σύνθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να χορηγούνται τακτικά για μακρά περίοδο της ζωής.

Οι μέθοδοι διεξαγωγής των πειραματισμών καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.

ΣΤ. Φαρμακοδυναμική

Με τον όρο φαρμακοδυναμική νοείται η μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φάρμακο στις λειτουργίες των οργανισμών, είτε οι λειτουργίες αυτές είναι κανονικές είτε πειραματικά τροποποιημένες.

Η μελέτη αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με δύο ξεχωριστές αρχές.

Αφενός, η μελέτη αυτή πρέπει να περιγράφει με κατάλληλο τρόπο τις δράσεις επί των οποίων βασίζονται οι προτεινόμενες πρακτικές εφαρμογές εκφράζοντας τα αποτελέσματα ποσοτικά (καμπύλες δόσεως-ενέργειας, χρόνου-ενέργειας κ.λπ.) και, όσο είναι δυνατόν, σε σύγκριση με προϊόν του οποίου η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Αν ένα προϊόν εμφανίζεται ως έχον μεγαλύτερο θεραπευτικό συντελεστή, η διαφορά πρέπει να καταδεικνύεται με τη βοήθεια των ορίων εμπιστοσύνης.

Αφετέρου, ο ερευνητής πρέπει να παρέχει ένα γενικό χαρακτηρισμό του προϊόντος, με ειδική αναφορά στις δυνατότητες παρενεργειών. Γενικά, αρμόζει να διερευνώνται οι κύριες λειτουργίες των φυσιολογικών συστημάτων και το βάθος της διερευνήσεως αυτής πρέπει να αυξάνεται στο μέτρο που οι δόσεις, που δύνανται να προκαλέσουν αυτές τις πρενέργειες προσεγγίζουν εκείνες που παράγουν τις κύριες δράσεις για τις οποίες προτείνεται.

Οι πειραματικές τεχνικές, όταν δεν είναι συνήθειες, πρέπει να περιγράφονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής τους, και ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει το κύρος τους. Τα πειραματικά δεδομένα παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή και για ορισμένους τύπους δοκιμών, παρατίθεται η στατιστική σημασία τους.

Επίσης πρέπει να ερευνώνται, εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, ενδεχόμενη ποσοτική μεταβολή των ενεργειών, απορρέουσα από επανειλημμένες δόσεις.

Οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί δύνανται να είναι το αποτέλεσμα είτε φαρμακολογικών θεωρήσεων είτε κλινικών ενδείξεων.

Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να επισημαίνει τις αλληλεπιδράσεις που καθιστούν τον ίδιο το συνδυασμό ενδεδειγμένο για κλινική χρήση.

Στη δεύτερη περίπτωση, όπου η επιστημονική αιτιολόγηση του φαρμακευτικού συνδυασμού αναζητείται στον κλινικό πειραματισμό, πρέπει να ερευνώνται αν οι αναμενόμενες ενέργειες από το συνδυασμό δύνανται να καταστούν εμφανείς στα ζώα, και τουλάχιστον πρέπει να ελέγχεται η σπουδαιότητα των παρενεργειών.

Αν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει μια νέα δραστική ουσία, η τελευταία αυτή πρέπει προηγουμένως να έχει γίνει αντικείμενο σε βάθος μελέτης.

Ζ. Φαρμακοκινητική

Ως φαρμακοκινητική νοείται η συμπεριφορά του προϊόντος εντός του οργανισμού και περιλαμβάνει τη μελέτη της απορροφήσεως, της κατανομής, της βιομετατροπής και της απέκκρισεως.

Η μελέτη των διαφόρων αυτών φάσεων δύναται να διεξάγεται τόσο με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, όσο και με παρατήρηση της ίδιας φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας του προϊόντος.

Οι πληροφορίες που αφορούν την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση είναι αναγκαίες για τα χημειοθεραπευτικά προϊόντα (αντιβιοτικά κ.λπ.) και για εκείνα των οποίων η χρήση βασίζεται σε μη φαρμακοδυναμικές ενέργειες (ιδίως πολυάριθμα μέσα διαγνώσεως, κ.λπ.), και σε όλες τις περιπτώσεις όπου λαμβανόμενα πληροφοριακά στοιχεία είναι απαραίτητα, για την εφαρμογή στον άνθρωπο.

Για τα προϊόντα με φαρμακοδυναμική ενέργεια, είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική εξέταση.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, δεν απαιτούνται φαρμακοκινητικές έρευνες, εφόσον οι τοξικολογικές δοκιμασίες και ο κλινικός πειραματισμός δικαιολογούν την παράλειψή τους.

Η. Τοπική ανοχή

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να επιβεβαιώσουν εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο τα δραστικά συστατικά όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε σημεία του σώματος με τα οποία ενδέχεται να έλθει σε επαφή το προϊόν όταν χορηγείται για κλινική χρήση. Η μέθοδος δοκιμασίας πρέπει να επιτρέπει να διακρίνονται οι μηχανικές ενέργειες του προϊόντος από τις τοξικολογικές ή φαρμακοδυναμικές ενέργειες.

ΜΕΡΟΣ 4

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 4 παράγραφος 2 σημείο 8 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

Ως κλινική μελέτη νοείται η συστηματική μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων σε ανθρώπους, είτε ασθενείς είτε υγείς εθελοντές, με σκοπό την ανακάλυψη ή την επαλήθευση των ενεργειών των εξεταζόμενων προϊόντων ή/και τον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών σ' αυτό, ή/και τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των προϊόντων.

Η αίτηση άδειας κυκλοφορίας αξιολογείται με βάση τις κλινικές μελέτες περιλαμβανομένων των μελετών κλινικής φαρμακολογίας, που έχουν σχεδιασθεί για να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως του εν λόγω προϊόντος, λαμβανομένων υπόψη των θεραπευτικών ενδείξεών του για τον άνθρωπο. Τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα πρέπει να υπερσχύουν των ενδεχομένων κινδύνων.

A. Γενικές απαιτήσεις

Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερο εδάφιο σημείο 8 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, πρέπει να επιτρέπουν τη διαμόρφωση μιας ικανοποιητικά θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης για το αν το φαρμακευτικό προϊόν ικανοποιεί τα κριτήρια της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Συνεπώς απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υποβάλλονται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα μη ευνοϊκά.

Των κλινικών μελετών πρέπει πάντοτε να προηγούνται φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμασίες που διεξάγονται σε ζώα σύμφωνα με τις διατάξεις του τρίτου μέρους του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής πρέπει να λαμβάνει γνώση των συμπερασμάτων των φαρμακολογικών και τοξικολογικών δοκιμασιών και συνεπώς ο αιτών πρέπει να του παρέχει τουλάχιστον το φάκελο του ερευνητή που περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που ήταν γνωστές πριν από την έναρξη των κλινικών μελετών συμπεριλαμβανομένων των χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα, και των αποτελεσμάτων προηγούμενων κλινικών μελετών, με επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια των προτεινόμενων μελετών. Οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για όλα τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα προκειμένου να εξασφαλισθεί ασφάλεια όσον αφορά τη μετάδοση μολυσματικών νόσων από την έναρξη της μελέτης.

B. Διεξαγωγή των μελετών**1. Ορθή κλινική πρακτική**

- 1.1. Όλα τα στάδια της κλινικής μελέτης συμπεριλαμβανομένων των μελετών βιοδιαθεσιμότητας και διοισοδυναμίας σχεδιάζονται, εφαρμόζονται και αναφέρονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.
- 1.2. Όλες οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που καθορίστηκαν στην τρέχουσα αναθεώρηση της διακήρυξης του Ελσίνκι. Καταρχήν λαμβάνεται και τεκμηριώνεται η εθελουσίας παρεχόμενη συγκατάθεση κάθε ατόμου που λαμβάνει μέρος στην κλινική μελέτη.

Το πρωτόκολλο της μελέτης, οι διαδικασίες, (συμπεριλαμβανομένου του στατιστικού σχεδιασμού) και η τεκμηρίωση υποβάλλονται από τον υποστηρικτή (sponsor) ή/και τον ερευνητή για γνωμοδότηση στη σχετική επιτροπή δεοντολογίας. Οι κλινικές μελέτες δεν μπορούν να αρχίσουν προτού ληφθεί η γραπτή γνώμη της επιτροπής αυτής.

- 1.3. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματοποιημένες διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή δεδομένων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.
- 1.4. Στην περίπτωση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων οι κλινικές μελέτες διεξάγονται υπ' ευθύνη ιατρού εξουσιοδοτημένου να χρησιμοποιεί ραδιονουκλεΐδια για ιατρικούς σκοπούς.

2. Τήρηση αρχείων

Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας φροντίζει για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης.

- a) ο ερευνητής φροντίζει για τη διατήρηση των κωδικών αναγνώρισης των ασθενών επί 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της μελέτης.

- β) οι φάκελοι των ασθενών και άλλα πρωτογενή δεδομένα διατηρούνται επί το ανώτατο χρονικό διάστημα που επιτρέπεται από το νοσοκομείο, το νοσηλευτικό ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο·
- γ) ο υποστηρικτής ή άλλος κάτοχος των δεδομένων διατηρεί επί το ανώτατο χρονικό διάστημα της άδειας κυκλοφορίας κάθε άλλη τεκμηρίωση σχετική με τη μελέτη. Στα έγγραφα αυτά περιλαμβάνονται:
- το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολογία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν που χρησιμοποιήθηκε, επίσης και το φάρμακο που χρησιμοποιείται ως αναφορά και του εικονικού σκευάσματος (placebo),
 - τις τυποποιημένες μεθόδους εργασίας,
 - όλες τις γραπτές απόψεις σχετικά με το πρωτόκολλο και τις μεθόδους,
 - το φάκελο του ερευνητή,
 - τα δελτία δεδομένων κάθε ασθενούς που έλαβε μέρος στη μελέτη,
 - την τελική έκθεση,
 - πιστοποιητικό(-ά) ελέγχου εφόσον διατίθεται (-ενται)·
- δ) η τελική αναφορά διατηρείται από τον ανάδοχο ή το μετέπειτα κάτοχο επί πέντε ακόμα έτη μετά το τέλος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Σε περίπτωση αλλαγής του κατόχου των δεδομένων, αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται στις αρμόδιες αρχές εφόσον ζητηθούν.

Γ. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται σχετικά με τις κλινικές μελέτες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή ώστε να επιτρέπουν μια αντικειμενική κρίση:
 - το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολογία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν,
 - το πιστοποιητικό για έλεγχο που έγινε στην κλινική μελέτη εφόσον διατίθεται,
 - ο κατάλογος των ερευνητών· κάθε ερευνητής αναφέρει το όνομά του, διεύθυνση, καθήκοντα, τίτλους και νοσοκομειακές δραστηριότητες και τον τόπο όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη και παρουσιάζει τις πληροφορίες ξεχωριστά για κάθε ασθενή με τα δελτία δεδομένων ασθενούς για καθένα από τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη,
 - η τελική έκθεση να είναι υπογεγραμμένη από τον ερευνητή, και περί πολυκεντρικών δοκιμών, από όλους τους ερευνητές, ή από τον συντονίζοντα (κύριο) ερευνητή.
2. Τα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών μελετών που αναφέρονται ανωτέρω διαβιβάζονται στις αρμόδιες αρχές. Ωστόσο, κατόπιν συνεννόησης με τις εν λόγω αρχές ο αιτών μπορεί να παραλείψει ορισμένες από τις πληροφορίες αυτές. Η πλήρης τεκμηρίωση παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί.
3. Οι κλινικές παρατηρήσεις συνοψίζονται για κάθε μελέτη αναφέροντας ιδίως:
 - α) τον αριθμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί στη θεραπευτική αγωγή με κατανομή κατά φύλο·
 - β) την επιλογή και την κατανομή, κατά ηλικία των ομάδων ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη και των ομάδων ελέγχου·
 - γ) τον αριθμό των ασθενών που αποσύρθηκαν από την κλινική μελέτη πριν από τη λήξη, καθώς και τους λόγους για τη διακοπή αυτή·
 - δ) όπου διεξήχθησαν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υπό τις αναφερόμενες ανωτέρω συνθήκες, αν η ομάδα ελέγχου:
 - δεν υπεβλήθη σε καμία θεραπευτική αγωγή,
 - έλαβε εικονικό φάρμακο,
 - έλαβε φάρμακο γνωστής αποτελεσματικότητας,
 - υπεβλήθη σε θεραπευτική αγωγή που δεν απαιτεί τη χορήγηση φαρμάκου·
 - ε) τη συχνότητα των παρενεργειών που παρατηρήθηκαν·
 - στ) ακριβή στοιχεία για ασθενείς ηξημένου κινδύνου, π.χ. γέροντες, παιδιά, γυναίκες έγκυες ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως ή των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή·
 - ζ) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα σε σχέση με τις παραμέτρους αυτές·
 - η) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτή απαιτείται από το σχεδιασμό της μελέτης και τους μεταβλητούς παράγοντες που υπεισέρχονται.

4. Ο ερευνητής πρέπει, τέλος, στα γενικά συμπεράσματά του για τα αποτελέσματα της μελέτης να αποφαινεται για την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, τη συμβατότητα, την αποτελεσματικότητα του προϊόντος με όλα τα χρήσιμα ακριβή στοιχεία για τις ενδείξεις και αντενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέση διάρκεια της θεραπείας, καθώς και, κατά περίπτωση, τις ειδικές προφυλάξεις χρήσεως και τα κλινικά συμπτώματα της υπερδοσολογίας. Στην έκθεσή του για μια πολυκεντρική μελέτη, ο κύριος ερευνητής αποφαινεται στα συμπεράσματά του για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.
5. Πέραν τούτου, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να επισημαίνει τις παρατηρήσεις που γίνονται για:
 - α) τα ενδεχόμενα φαινόμενα εθισμού, εξάρτησης ή απεξάρτησης·
 - β) τις διαπιστωθείσες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα·
 - γ) τα κριτήρια βάσει των οποίων ορισμένοι ασθενείς έχουν αποκλεισθεί από τις δοκιμές·
 - δ) τυχόν θανάτους που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια της μελέτης ή κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης.
6. Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν νέο φαρμακευτικό συνδυασμό πρέπει να είναι τα ίδια με τα προβλεπόμενα για ένα νέο φάρμακο και να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.
7. Η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων, πρέπει να δικαιολογείται. Στην περίπτωση που προκύπτουν απρόβλεπτα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των μελετών πραγματοποιούνται περαιτέρω προκλινικές, τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες οι οποίες αναλύονται όπως αρμόζει.

Αν το φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα προορίζεται για παρατεταμένη χορήγηση πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις ενδεχόμενες τροποποιήσεις που έχουν επέλθει στη φαρμακολογική δράση μετά από επανειλημμένη χορήγηση καθώς και ο καθορισμός της δοσολογίας για μακροχρόνια χορήγηση.

Δ. Κλινική φαρμακολογία

1. Φαρμακοδυναμική

Αποδεικνύεται η φαρμακοδυναμική δράση σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και παρέχονται:

- η σχέση δόση-απόκριση και η πορεία της στο χρόνο,
- αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης του φαρμάκου,
- ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η απόδειξη μιας φαρμακοδυναμικής ενέργειας στον άνθρωπο δεν αρκεί μόνη της να δικαιολογεί συμπεράσματα σχετικά με ενδεχόμενη θεραπευτική ενέργεια.

2. Φαρμακοκινητική

Περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

- απορρόφηση (ταχύτητα και έκταση),
- κατανομή,
- μεταβολισμός,
- απέκκριση.

Επίσης περιγράφονται κλινικά σημαντικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης των κινητικών δεδομένων στον προσδιορισμό της δόσης ιδίως για ασθενείς ομάδων υψηλού κινδύνου και των διαφορών μεταξύ ανθρώπου και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται σε προκλινικές μελέτες.

3. Αλληλεπιδράσεις

Αν το προϊόν πρέπει να χορηγείται συνήθως μαζί με άλλα φάρμακα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις μελέτες συνδυασμένης χορηγήσεως που έχουν διεξαχθεί για να εμφανίσουν σαφώς ενδεχόμενες τροποποιήσεις της φαρμακολογικής δράσεως.

Αν υπάρχουν φαρμακοδυναμικές ή/και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του προϊόντος και άλλων φαρμάκων ή ουσιών που ενδέχεται να ληφθούν συγχρόνως όπως της αλκοόλης, της καφεΐνης, του καπνού ή της νικοτίνης, ή αν οι αλληλεπιδράσεις αυτού του είδους είναι πιθανές, πρέπει να περιγράφονται και να σχολιάζονται, ιδίως από απόψεως κλινικής καταλληλότητας και σχέσεως με το τμήμα της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 4α, σημείο 5.6 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ και αφορά τις αλληλεπιδράσεις.

E. Βιοδιαθεσιμότητα/βιοϊσοδυναμία

Η εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση που απαιτείται, π.χ. όταν η θεραπευτική δόση προσεγγίζει την τοξική δόση ή όταν προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη ανωμαλιών, που μπορεί να συσχετίζονται με φαρμακοκινητικές ιδιότητες, όπως π.χ. μεταβαλλόμενη απορρόφηση.

Εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει επίσης να γίνεται όταν είναι αναγκαίο να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο άρθρο 4 δεύτερο εδάφιο σημεία 8 i), ii) και iii) της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.

ΣΤ. Κλινική αποτελεσματικότητα και κλινική ασφάλεια

1. Γενικά, οι κλινικές μελέτες διεξάγονται υπό τη μορφή ελεγχόμενων κλινικών μελετών και, εφόσον είναι δυνατόν, με τυχαία επιλογή. Οποιοσδήποτε άλλος σχεδιασμός μελετών πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή που λαμβάνει η ομάδα ελέγχου της μελέτης ποικίλλει σε κάθε περίπτωση και εξαρτάται επίσης από θεωρήσεις δεοντολογικής φύσεως. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορεί να είναι μερικές φορές πιο ενδιαφέρον να συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με εκείνη ενός ήδη καθιερωμένου φαρμάκου, του οποίου η θεραπευτική αξία είναι κοινώς γνωστή, παρά με εκείνη ενός εικονικού φαρμάκου.

Όσο είναι εφικτό, αλλά κυρίως όταν πρόκειται για μελέτες όπου η ενέργεια του προϊόντος δεν δύνανται να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων χρησιμοποιώντας ιδίως μεθόδους τυχαίας επιλογής και τυφλών μελετών.

2. Το πρωτόκολλο της μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό των ασθενών και αιτιολόγησή του (συμπεριλαμβανομένων υπολογισμών της ισχύος της μελέτης), το βαθμό στατιστικής σημασίας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί και περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων και ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής τεκμηριώνονται. Η χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού ασθενών κατά τη διάρκεια μιας μελέτης δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θεωρείται ότι μπορεί ν' αντικαταστήσει μια καλά ελεγχόμενη μελέτη.
3. Κλινικές δηλώσεις για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενός φαρμακευτικού προϊόντος που δεν έχουν επιστημονικό έρεισμα, δεν δύνανται να γίνονται δεκτές ως έγκυρα τεκμήρια.
4. Η αξία των πληροφοριακών δεδομένων που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενός φαρμακευτικού προϊόντος αυξάνεται κατά πολύ, αν τα πληροφοριακά αυτά στοιχεία προέρχονται από πολλούς αρμόδιους και ανεξάρτητους ερευνητές.
5. Για τα εμβόλια και τους όρους το ανοσοβιολογικό καθεστώς και η ηλικία του πληθυσμού της μελέτης καθώς και η τοπική επιδημιολογία έχουν αποφασιστική σημασία, παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης και περιγράφονται διεξοδικά.

Για τα εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς, οι κλινικές μελέτες σχεδιάζονται με τρόπο που να αποκαλύπτεται η ενδεχόμενη μετάδοση του ανοσοποιητικού παράγοντα από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα άτομα. Εάν η μετάδοση είναι δυνατή μελετάται η γενοτυπική και φαινοτυπική σταθερότητα του ανοσοποιητικού παράγοντα.

Για τα εμβόλια και τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η μετέπειτα παρακολούθηση πρέπει να έχει προσαρμοσμένες κατάλληλες ανοσολογικές δοκιμασίες. Σε περίπτωση που τούτο δεν είναι δυνατό, να περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων.

6. Στην έκθεση του εμπειρογνώμονα αναλύεται η καταλληλότητα των διαφόρων μελετών για την εκτίμηση της ασφάλειας και η αξία των μεθόδων αξιολόγησης.
7. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των ασυνήθων εργαστηριακών τιμών παρουσιάζονται ξεχωριστά και σχολιάζονται, ειδικότερα:
 - ως προς τη συνολική ανεπιθύμητη εμπειρία,
 - ως συνάρτηση της φύσης, της σοβαρότητας και της αιτιότητας των αποτελεσμάτων.
8. Λαμβάνοντας υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες, πραγματοποιείται κριτική αξιολόγηση της σχετικής ασφαλείας σε σχέση με:
 - τη νόσο της οποίας η θεραπεία επιδιώκεται,
 - άλλες θεραπευτικές μεθόδους,
 - ιδιαίτερα χαρακτηριστικά παρατηρούμενα σε υποομάδες ασθενών,
 - προκλινικά τοξικολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα.
9. Παρέχονται υποδείξεις όσον αφορά τις συνθήκες χρήσεως με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφανίσεως ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ζ. Τεκμηρίωση τη χορήγηση σε εξαιρετικές περιπτώσεις

Όταν, για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών δύναται να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παράσχει πλήρη πληροφοριακά στοιχεία για την ποιότητα, αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως διότι:

- οι ενέργειες που προβλέπονται για τα εξεταζόμενα προϊόντα παρουσιάζονται τόσο σπάνια ώστε ο αιτών δεν δύναται λογικά να υποχρεωθεί να παράσχει πλήρη στοιχεία,

ή

— η κατάσταση της προόδου της επιστήμης δεν επιτρέπει την παροχή πλήρων πληροφοριακών στοιχείων,

ή

— κοινώς παραδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας απαγορεύουν τη συλλογή των πληροφοριακών αυτών στοιχείων,

η άδεια κυκλοφορίας δύναται να εκδίδεται με τις ακόλουθες επιφυλάξεις:

- α) Ο αιτών ολοκληρώνει ένα προσδιορισμένο πρόγραμμα μελετών εντός χρονικής περιόδου που έχει καθοριστεί από την αρμόδια αρχή, τα αποτελέσματα του οποίου θα χρησιμεύσουν για την επανεκτίμηση της σχετικής ωφελείας-κινδύνου.
- β) το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δύναται να παρέχεται μόνο με ιατρική συνταγή και, κατά περίπτωση, δύναται να χορηγείται μόνον υπό αυστηρό ιατρικό έλεγχο, ενδεχομένως σε νοσοκομειακό περιβάλλον και, για ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, μόνο από εξουσιοδοτημένο πρόσωπο.
- γ) το ενημερωτικό έντυπο και κάθε ιατρική πληροφορία πρέπει να εφιστούν την προσοχή του ιατρού στο γεγονός ότι, από διάφορες απόψεις, που αναφέρονται ονομαστικά, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά πληροφοριακά στοιχεία για το εν λόγω ιδιοσκεύασμα.

H. Εμπειρία μετά τη θέση σε κυκλοφορία

1. Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε άλλες χώρες, παρέχονται στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν το ίδιο ή τα ίδια δραστικά συστατικά, εφόσον είναι δυνατόν, σε σχέση με τις χρησιμοποιούμενες ποσότητες. Παρέχονται επίσης στοιχεία προερχόμενα από μελέτες παγκόσμιας κλίμακας σχετικές με την ασφάλεια του φαρμάκου.

Για το σκοπό αυτό ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων νοείται η επιβλαβής και απροσδόκητη ενέργεια που εκδηλώνεται σε δόσεις που χορηγούνται συνήθως στον άνθρωπο για την πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία μιας ασθένειας ή για τη μεταβολή μιας φυσιολογικής λειτουργίας.

2. Στην περίπτωση των εμβολίων των οποίων η κυκλοφορία επιτρέπεται ήδη σε άλλες χώρες, υποβάλλονται, εφόσον διατίθενται, στοιχεία που προέκυψαν από την παρακολούθηση εμβολιασμένων ατόμων προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός διάδοσης της εν λόγω ασθένειας στα άτομα αυτά σε σχέση με μη εμβολιασμένα άτομα.
3. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, περιγράφεται η αντίδραση σε περιόδους αυξημένης έκθεσης στο αντιγόνο.