

391L0507

N:o L 270/32

EUROOPAN YHTEISÖJEN VIRALLINEN LEHTI

26.9.91

KOMISSION DIREKTIIVI,

annettu 19 päivänä heinäkuuta 1991,

lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 75/318/ETY liitteen muuttamisesta

(91/507/ETY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

sekä katsoo, että

ottaa huomioon Euroopan talousyhteisön perustamis-sopimuksen,

ottaa huomioon lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevien jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun neuvoston direktiivin 75/318/ETY⁽¹⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 89/341/ETY⁽²⁾,

ottaa huomioon direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja rokotteita, toksiineja tai seerumeja ja allergeeneja sisältäviä immunologisia lääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 3 päivänä toukokuuta 1989 annetun neuvoston direktiivin 89/342/ETY⁽³⁾ ja erityisesti sen 5 artiklan,

ottaa huomioon direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja radiofarmaseuttisia valmisteita koskevista lisäsäännöksistä 3 päivänä toukokuuta 1989 annetun neuvoston direktiivin 89/343/ETY⁽⁴⁾ ja erityisesti sen 7 artiklan,

ottaa huomioon lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annettujen direktiivien 65/65/ETY ja 75/319/ETY soveltamisalan laajentamisesta ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevia lääkkeitä koskevista erityissäännöksistä 14 päivänä kesäkuuta 1989 annetun neuvoston direktiivin 89/381/ETY⁽⁵⁾ ja erityisesti sen 6 artiklan,

direktiivien 89/342/ETY, 89/343/ETY ja 89/381/ETY antamisen jälkeen on välttämätöntä muuttaa direktiivin 75/318/ETY liitettä, immunologisten lääkkeiden, radiofarmaseuttisten lääkkeiden ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden tutkimista koskevien erityissäännösten antamiseksi,

lisäksi direktiivin 75/318/ETY liitteessä olevat nykyiset vaatimukset on tarpeen mukauttaa tekniikan kehitykseen, erityisesti neuvoston direktiivin 87/22/ETY⁽⁶⁾ liitteen luettelossa A ja luettelon B ensimmäisessä luettelakohdassa tarkoitetuilla prosesseilla tuotettujen lääkkeiden erityisluonteesta osalta, ja

tämän direktiivin säännökset ovat direktiivin 75/318/ETY 2 b artiklan mukaisesti perustetun lääkevalmistealaa koskevien kaupan teknisten esteiden poistamiseksi annettujen direktiivien mukauttamista tekniikan kehitykseen käsittelevän komitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

1 artikla

Korvataan direktiivin 75/318/ETY liite tämän direktiivin liitteellä.

⁽¹⁾ EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 1

⁽²⁾ EYVL N:o L 142, 25.5.1989, s. 11

⁽³⁾ EYVL N:o L 142, 25.5.1989, s. 14

⁽⁴⁾ EYVL N:o L 142, 25.5.1989, s. 16

⁽⁵⁾ EYVL N:o L 181, 28.6.1989, s. 44

⁽⁶⁾ EYVL N:o L 15, 17.1.1987, s. 38

2 artikla

1 Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 1 päivänä tammikuuta 1992, lukuun ottamatta liitteen 2 osan A kohdan 3.3 kohtaa; jäsenvaltioiden on saatettava liitteen 2 osan A kohdan 3.3 kohdan noudattamisen edellyttämät säännökset voimaan viimeistään 1 päivänä tammikuuta 1995. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

2 Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niitä virallisesti julkaistaessa niihin

on liitettävä viittaus tähän direktiiviin. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

3 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 19 päivänä heinäkuuta 1991.

Komission puolesta

Martin BANGEMANN

Varapuheenjohtaja

LIITE

JOHDANTO

Neuvoston direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan⁽¹⁾ mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan hakemukseen liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on esitettävä neljässä osassa, tämän liitteen vaatimusten mukaisesti ja ottaen huomioon komission ohjeet, jotka ovat julkaisun *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset* niteessä II: *Tiedonanto ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden markkinoille saattamista koskevaa lupaa Euroopan yhteisön jäsenvaltioissa hakeville*.

Kootessaan markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen asiakirja-aineistoa on hakijoiden otettava huomioon komission yhteisön lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat selittävät huomautukset, jotka ovat julkaisun *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset* niteessä III ja sen liitteissä: *Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat ohjeet*.

Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen, olivatpa ne tuotteen kannalta suotuisia tai kielteisiä. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä lääkkeiden farmakologis-toksikologisista tai kliinisistä kokeista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty. Lisäksi etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen jälkeen on kaikki asiakirjoja muuttavat ja uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä asiakirja-aineistossa, sekä lääke seuranta-kertomukset toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Tämän liitteen yleisissä kohdissa määritellään vaatimukset kaikille lääkeluokille, ja niitä täydentävät kohdat, jotka sisältävät erityisiä lisävaatimuksia radiofarmaseuttisille lääkkeille ja biologisille lääkkeille, kuten rokotteille, seerumeille, toksineille, allergeenituotteille ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin oleville lääkkeille. Biologisia lääkkeitä koskevat erityisvaatimukset soveltuvat myös direktiivin 87/22/ETY liitteen luettelossa A ja luettelon B ensimmäisessä luetelmakohdassa tarkoitetuilla prosesseilla tuotettuihin lääkkeisiin.

Jäsenvaltioiden on myös varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan neuvoston direktiivin 86/609/ETY⁽²⁾ mukaisesti.

⁽¹⁾ EYVL N:o 22, 9.2.1965, s. 369/65

⁽²⁾ EYVL N:o L 358, 18.12.1986, s. 1

1 OSA

YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA**A. Hallinnolliset tiedot**

Lääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen/vaikuttavien aineiden nimi/nimet, sekä lääkekuoto, annostelutapa, vahvuus ja pakkausmuoto, mukaan lukien pakkaus.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on ilmoitettava hakemuksensa tueksi toimittamiensa asiakirjanteiden määrä ja tarvittaessa toimitetut näytteet.

Hakijan on liitettävä hallinnollisiin tietoihin jäljennökset valmistusluvasta sellaisena kuin se on määritelty neuvoston direktiivin 75/319/ETY 16 artiklassa⁽¹⁾, luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset direktiivin 65/65/ETY 4 a artiklan mukaisista tuotteen ominaisuuksia koskevista yhteenvedoista, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo maista, joissa lupahakemus on jätetty.

B. Yhteenveto tuotteen ominaisuuksista

Hakijan on esitettävä direktiivin 65/65/ETY 4 a artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseistä lääkettä varten näytteet tai vedokset pakkauksista, etiketeistä ja pakkausselosteista.

C. Asiantuntijalausunnot

Direktiivin 75/319/ETY 2 artiklan mukaisesti asiantuntijalausunnot on toimitettava kemiallisesta, farmaseutisesta, biologisesta, farmakologis-toksikologisesta ja kliinisestä asiakirja-aineistosta.

Asiantuntijalausunnon on sisällettävä kriittinen arviointi lääkkeen laadusta sekä eläimillä ja ihmisillä suoritetuista kokeista ja tuotava esiin kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot. Lausunto on laadittava siten, että lukija ymmärtää selvästi tuotteen ominaisuudet, laadun, tarkastusmenetelmät, esitetyt eritelmät, turvallisuuden, tehon sekä sen edut ja haitat.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenveto asiantuntijalausunnon liitteessä, jos mahdollista, taulukkomuotoisine tai graafisine liitteineen. Asiantuntijalausuntojen ja yhteenvedojen on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin.

Jokaisen asiantuntijalausunnon on oltava pätevän ja kokeneen henkilön tekemä. Asiantuntijan on allekirjoitettava ja päivättävä se, ja lausuntoon on liitettävä lyhyt kuvaus asiantuntijan pätevyydestä, koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

⁽¹⁾ EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 13

2 OSA

LÄÄKKEIDEN KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET KOKEET

Kaikkien analysointimenettelyjen on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja; validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava.

Analysointimenettely tai -menettelyt on esitettävä riittävän tarkoin yksityiskohdin siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa; kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on esitettävä riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää luonnos niistä. Laboratorioreagenssien kaavoja on täydennettävä tarvittaessa valmistustavalla. *Euroopan farmakopeaan* tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analysointimenettelyjen osalta kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

A. Aineosien laadullinen ja määrällinen koostumus

Ilmoitukset ja asiakirjat, jotka direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

1. Laadullinen koostumus**1.1 Lääkkeiden kaikkien ainesosien 'laadullisella koostumuksella' tarkoitetaan:**

- vaikuttavan aineen tai aineiden,
- apuaineen ainesosien, niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet, sekä
- nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineiden, kuten kapselien, gelatiinikapselien, rektaalikapselien nimitystä tai kuvausta.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot pakkauksesta, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan.

1.2 Radiofarmaseutisessa valmistesarjassa, joka radioleimataan sen jälkeen, kun valmistaja on toimitanut sen, katsotaan vaikuttavan aineen olevan se osa formulaatiota, joka on tarkoitettu kantamaan tai sitomaan radionuklidin. Tiedot radionuklidin alkuperästä on ilmoitettava. Lisäksi kaikki radioleimauksen kannalta olennaiset ainesosat on esitettävä.

Generaattorissa sekä emo-että tytärradionuklidit katsotaan vaikuttaviksi aineiksi.

2 Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan säännösten soveltamista:

- *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian alussa olevaa päänimitystä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan,
- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimitystä, johon voi liittyä toinen yleinen nimitys tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimitys; tuotteista, joilla ei ole yleistä nimitystä tai tarkkaa tieteellistä nimitystä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaan kuuluvilla yksityiskohdilla,
- väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY⁽¹⁾ niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus**3.1 Lääkkeiden sisältämien vaikuttavien aineiden "määrällisen koostumuksen" antamiseksi on välttämätöntä, asianomaisen lääkemuodon mukaisesti, määritellä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.**

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joita ei voida määritellä kemiallisesti. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta.

Aina kun mahdollista, on biologinen aktiivisuus ilmoitettava painoyksikköä kohden.

Tietoja on täydennettävä:

⁽¹⁾ EYVL N:o L 11, 14.1.1978, s. 18

- ruiskeena käytettävien valmisteiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yksittäisessä lääkeastiassa, ottaen huomioon valmisteen käytettävissä olevan tilavuuden, tarvittaessa myös käyttövalmiina,
 - tippoina annosteltavien lääkkeiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä valmisteen yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä,
 - siirappien, emulsioiden, raemuotoisten valmisteiden ja muiden mitattuina määrinä annosteltavien lääkemuuotojen osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisten aktiivisuuden yksiköiden määrällä määrämittä kohden.
- 3.2 Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on esitettävä määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.
- 3.3 Lääkkeistä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan markkinoille saattamista koskevaa lupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa Euroopan yhteisön jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin markkinoille saattamista koskevan luvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.
- 3.4 Allergeenituotteista on määrällinen koostumus ilmoitettava biologisen aktiivisuuden yksikköinä, lukuun ottamatta selvästi määriteltäviä allergeenituotteita, joiden väkevyys voidaan ilmoittaa painona tilavuusyksikköä kohden.
- 3.5 Velvollisuus vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden sisällön ilmoittamisesta vaikuttavien osien painona 3.3 kohdan mukaisesti, voi olla soveltumatta radiofarmaseuttisille lääkkeille. Radionuklidien radioaktiivisuus on ilmoitettava becquerelienä tietyssä päivänä ja tarvittaessa tietyssä aikana yhdessä aikavyöhykeviiteen kanssa. Säteilyn luonne on ilmoitettava.

4. *Farmaseuttinen tuotekehitys*

- 4.1 Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta ja apuaineille lopputuotteessa tarkoitettu tehtävä on selostettava ja perusteltava farmaseuttiseen tuotekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tiedoilla. Tuotteen yliannostus valmistuksessa on ilmoitettava perusteluineen.
- 4.2 Radiofarmaseuttisista lääkkeistä on ilmoitettava kemiallinen ja/tai radiokemiallinen puhtaus sekä niiden suhde biologiseen jakaantumiseen.

B. **Kuvaus valmistustavasta**

- 1 Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 4 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista niin, että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon tuottamisessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa,
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen tasa-asteisuuden varmistamiseksi,
- todellinen valmistusohje, yhdessä kaikkien käytettyjen aineiden määrällisten tietojen kanssa, kuitenkin siten, että apuaineiden määrät voidaan antaa likimääräisinä arvoina, jos se on lääkemuodon vuoksi välttämätöntä; kaikki aineet, jotka häviävät valmistuksen aikana, on mainittava; yliannostus on perusteltava,
- kuvaus valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteitä valmistuksen aikaisia kokeita varten, jos muut esitetyt asiakirjat osoittavat tällaiset kokeet lopputuotteen laadun tarkastamisen kannalta tarpeelliseksi,
- kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta,
- steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisistä menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista.

- 2 Radiofarmaseuttisten valmistussarjojen osalta on valmistustavan kuvauksen sisällettävä myös täydelliset tiedot valmistussarjan valmistuksesta ja tiedot toteutettavista toimenpiteistä radioaktiivisen lääkkeen tuottamiseksi.

Radionuklideista on ilmoitettava asiaan liittyvät ydinreaktiot.

C. **Lähtöaineiden tarkastus**

- 1 Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia lääkkeen ja tarvittaessa sen pakkauksen sisältämiä ainesosia, joita edellä olevan A kohdan 1 kohdassa tarkoitetaan.

Jos on kysymys:

- vaikuttavasta aineesta, jota ei ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa

tai

— vaikuttavasta aineesta, joka on *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa ja tuotettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, ja jonka laadunvalvontaan monografia on siten riittämätön

jonka valmistaa muu kuin hakija, voi viimeksi mainittu toteuttaa toimenpiteet, jotta vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusprosessista, valmistuksen aikaisesta laadunvalvon nasta ja prosessien validoinnista suoraan toimivaltaisille viranomaisille. Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita ottaakseen lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa valmiste-erien yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja ilmoitukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 ja 8 alakohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luettuna erien analysointi, varsinkin käytettyjen vaikuttavien aineiden ainesosien laadunvalvontaa koskevat analyysit. Ilmoitukset ja asiakirjat on toimitettava seuraavien määräysten mukaisesti.

1.1. *Farmakopeissa mainitut lähtöaineet*

Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin tuotteisiin.

Muiden tuotteiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta tuotteilta sen oman kansallisen farmakopean noudattamista.

Ainesosien, jotka täyttävät *Euroopan farmakopean* tai yhden jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävästi direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analysointimenettelyjen kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Jos *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa oleva lähtöaine on kuitenkin valmistettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, on nämä epäpuhtaudet ja niiden sallitut enimmäisrajat ilmoitettava ja ehdotettava sopiva analysointimenettely.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 78/25/ETY vaatimukset.

Jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavanomaiset kokeet on ilmoitettava markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät tuon farmakopean laatuvaatimukset.

Tapauksissa, joissa *Euroopan farmakopean* tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian sisältämät vaatimukset saattaisivat olla riittämättömät tuotteen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia tuotteen markkinoille saattamisesta vastaavalta henkilöltä soveltuvampia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Lääkkeen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön on toimitettava tuon farmakopean viranomaisille tiedot kyseisen monografian väitetyistä puutteista sekä sovelletut lisävaatimukset.

Jos lähtöainetta ei ole *Euroopan farmakopeassa* eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus kolmansien maiden farmakopeaan voidaan sallia; tässä tapauksessa on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analysointimenettelyjen validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

1.2. *Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa*

Ainesosat, joita ei ole missään farmakopeassa, on esitettävä monografian muodossa käyttäen seuraavia otsikoita:

- a) aineen nimitys, joka täyttää A kohdan 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeillä;
- b) aineen kuvaukseen, samanlaisessa muodossa kuin *Euroopan farmakopeassa*, on tarvittaessa liitettävä kaikki tarvittavat perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta; siinä on oltava asianmukainen kuvaus synteettisestä valmistusmenetelmästä. Niiden tuotteiden, jotka voidaan määrittää ainoastaan valmistustavan mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen kuvaamaan tuotetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;
- c) tunnistamismenetelmät voidaan esittää tuotteen tuotannossa käytettyjen täydellisten tekniikkojen ja tavanomaisesti suoritettavien kokeiden muodossa;
- d) puhtauskokeet on esitettävä suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukaisen lääkeyhdistelmän saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia;
- e) kun on kysymys monimutkaisista kasvi-, eläin- tai ihmisperäisistä tuotteista, on erotettava sellainen tapaus, jossa useat farmakologiset vaikutukset tekevät pääasiallisten ainesosien kemiallisen, fysikaalisen

tai biologisen tarkastuksen välttämättömäksi, ja sellainen tapaus, jossa tuotteet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen vahvuuden määrittäminen menetelmä;

- f) käytettäessä eläin- tai ihmisperäisiä aineita on esitettävä toimenpiteet, joilla varmistetaan mahdollisten patogeenisten tekijöiden esiintymättömyys;
- g) radionuklideista on ilmoitettava radionuklidin luonne, isotoopin tunniste, todennäköiset epäpuhtaudet, kantaja, käyttö sekä spesifinen aktiivisuus;
- h) mahdolliset lähtöaineen säilytystä koskevat varotoimenpiteet ja tarvittaessa sen kesto-aika on esitettävä ennen uutta koetta.

1.3. *Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet*

Seuraavat vaikuttavia aineita koskevat tiedot, riippumatta siitä, sisältyvätkö ne farmakopeaan, on toimitettava osana vaikuttavia aineita koskevaa yleistä kuvausta, jos lääkkeen biologinen hyväksikäytettävyys riippuu niistä:

- kidemuoto ja liukoisuuskertoimet,
- hiukkaskoko, soveltuviin tapauksiin jauhamisen jälkeen,
- hydrataatio-tila,
- öljy/vesi jakaantumiskerroin⁽¹⁾.

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta yksinomaan liuoksina käytettäviin aineisiin.

2 Biologisiin lääkkeisiin, kuten rokotteisiin, seerumeihin, allergeenituotteisiin ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin oleviin lääkkeisiin sovelletaan tämän kohdan vaatimuksia.

Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia aineita, joita käytetään lääkkeen valmistuksessa; tähän sisältyvät lääkkeen ja tarvittaessa sen pakkauksen ainesosat siten, kuin edellä A kohdan 1 kohdassa on tarkoitettu, sekä lähtöaineet, kuten mikro-organismit, joko kasvi- tai eläinperäiset kudokset, solut tai ihmis- tai eläinperäiset biologiset nesteet (veri mukaan luettuna), ja bioteknologiset solurakenteet. Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Lähtöaineiden kuvaukseen kuuluvat tuotantosuunnitelma, puhdistus/inaktivaatiosprosessit validointineen ja kaikki valmistuksen aikaiset tarkastusmenettelyt, joiden tehtävänä on varmistaa lopputuote-erien laatu, turvallisuus ja yhdenmukaisuus.

2.1 Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

2.2 Viljelmäainekset, solupankit, seerumi- tai plasmaseokset ja, jos mahdollista, lähtöaineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on kyseistä ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittely varmistaa niiden tuhoutumisen ja/tai inaktivaation, ja tämä on validoitava.

2.3 Aina kun se on mahdollista, on rokotetuotannon perustuttava viljelyjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin; seerumeja varten on käytettävä määriteltäviä lähtöaineseoksia.

Bakteeri- ja virusrokotteiden infektoivan tekijän ominaisuudet viljelmässä on osoitettava. Lisäksi elävien rokotteiden osalta heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyys on osoitettava viljelmässä; jos tämä näyttö ei ole riittävä, on ominaisuuksien heikentyminen osoitettava myös tuotantovaiheessa.

2.4 Allergeenituotteiden lähtöaineiden vaatimukset ja tarkastusmenettelyt on esitettävä. Kuvaukseen on sisällyttävä keräystä, esikäsittelyä ja säilytystä koskevat tiedot.

2.5 Ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden lähtöaineen alkuperä ja kriteerit sekä keräys-, kuljetus- ja varastointimenettelyt on kuvailtava ja osoitettava asiakirjalla.

Määriteltäviä lähtöaineseoksia on käytettävä.

3 Radiofarmaseuttisten lääkkeiden lähtöaineisiin kuuluvat säteilytyksen kohdemateriaalit.

D. **Valmistuksen välituotteille suoritettavat tarkastukset**

1 Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 ja 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti tiedot, jotka

⁽¹⁾ Toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myös pK ja pH arvot, jos he pitävät näitä tietoja olennaisina.

koskevat välituotteille suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on teknisten tunnusmerkkien ja valmistuksen yhdenmukaisuuden varmistaminen.

Nämä kokeet ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analysointimenettelyn käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuusmääritykset (tai apuaineiden, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Samaa sovelletaan silloin, kun lopputuotteen laadunvalvonta riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa tuote on olennaisesti määritelty sen valmistusprosessin perusteella.

- 2 Biologisten lääkkeiden, kuten rokotteiden, seerumien, toksinien allergeenituotteiden ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta toimivat ohjeina WHO:n suosituksina julkaistut menettelyt ja hyväksyttävyyssperusteet (*Biologisten tuotteiden standardit*) kaikille valmistuksen aikaisille tarkastuksille, joita ei määritellä *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa.

Inaktivoitujen tai detoksifioitujen rokotteiden osalta on tehokas inaktivaatio tai detoksifikaatio varmennettava jokaisen tuotantojakson aikana, jollei tämä tarkastus riipu kokeesta, johon herkkien eläinten saatavuus on rajallista. Tässä tapauksessa koetta jatketaan siihen asti, kunnes tuotannon yhdenmukaisuus ja korrelaatio sopivien valmistuksen aikaisten tarkastusmenettelyiden kanssa on osoitettu, minkä jälkeen koe voidaan korvata sopivilla valmistuksen aikaisilla tarkastusmenettelyillä.

- 3 Muunneltujen tai adsorboitujen allergeenituotteiden osalta on allergeenituotteet luonnehdittava määrällisesti ja laadullisesti välivaiheessa, niin myöhäisessä vaiheessa valmistusprosessia kuin mahdollista.

E. Lopputuotteen tarkastukset

- 1 Lopputuotteen tarkastusta varten lopputuotteen erä muodostuu samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan tavanomaisesti jokaiselle lopputuote-erälle. Sellaisten kokeiden, joita ei suoriteta tavanomaisesti, tiheys on ilmoitettava. Vapauttamisrajat on osoitettava.

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 ja 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä lopputuotteen vapauttamisen aikana suoritettuihin tarkastuksiin liittyvät tiedot. Ne on esitettävä seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Euroopan farmakopean monografioiden tai sen puuttuessa jäsenvaltion farmakopean monografioiden vaatimuksia lääkemuodoille, immunoseerumeille, rokotteille ja radiofarmaseutisille valmisteille sovelletaan siinä määriteltyihin tuotteisiin. Kaikkien biologisten lääkkeiden, kuten rokotteiden, seerumien, toksinien, allergeenien ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin olevien lääkkeiden, joita ei ole määritelty *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jäsenvaltion farmakopeassa, tarkastuksille toimivat ohjeina WHO:n suosituksina julkaistut menettelyt ja hyväksyttävyyssperusteet (*Vaatimukset biologisille tuotteille*).

Jos muita kuin *Euroopan farmakopean* monografioiden tai näiden puuttuessa jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografioiden analysointimenettelyjä ja rajoja käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääkemuodolle, jos tutkiminen olisi suoritettu noiden monografioiden mukaan.

1.1. Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit

Tuotteen yleisiä tunnusmerkkejä koskevien tiettyjen tarkastusten on aina sisällyttävä lopputuotteesta suoritettaviin kokeisiin. Näiden tarkastusten on soveltuviin tapauksissa koskettava keskipainoja ja enimmäishajontoja, farmakoteknisiä, fysikaalisia, mikrobiologisia, organoleptisiä ja fysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH ja taittumiskerroin. Hakijan on määriteltävä jokaisessa erityisessä tapauksessa jokaiselle näistä tunnusmerkeistä standardit ja raja-arvot.

Koeolosuhteet ja tarvittaessa käytetyt laitteet ja standardit on selostettava tarkasti, jos ne eivät ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltioiden kansallisissa farmakopeoissa. Tämä koskee myös tapauksia, joissa tällaisten farmakopeoiden mukaisia menetelmiä ei voida soveltaa.

Lisäksi suun kautta annosteltavista kiinteistä lääkemuodoista on suoritettava *in vitro* tutkimukset vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden vapautumisesta ja liukenevuusnopeudesta; nämä tutkimukset on suoritettava myös silloin, kun annostelureitti on toinen, jos kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset katsovat sen tarpeelliseksi.

1.2. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen on suoritettava joko tuotantoerää edustavasta näytteestä tai useasta yksittäisesti tutkitusta annosyksiköstä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää $\pm 5\%$:a valmistushetkellä.

Säilyvyyskokeiden perusteella valmistajan on esitettävä ja perusteltava lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuuden enimmäispoikkeamat, jotka ovat voimassa esitetyn voimassaoloajan loppuun saakka.

Tietyissä poikkeuksellisissa tapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavia aineita on suuri määrä tai hyvin vähäinen osuus, ja niiden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen vahvuuden määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta, sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään valmistuksen välituotteille; tätä poikkeusta ei saa laajentaa kyseisten aineiden luonnehtimiseen. Tätä yksinkertaistettua tekniikkaa on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa, että lääke on valmistusohjeen mukainen sen jälkeen, kun se on saatettu markkinoille.

Biologisen aktiivisuuden koe *in vivo* tai *in vitro* on pakollista silloin, kun fysikaalis-kemialliset menetelmät eivät pysty antamaan riittävää tietoa tuotteen laadusta. Tällaisen kokeeseen on aina, kun mahdollista, sisällettävä vertailumateriaali ja tilastollinen analyysi, joka mahdollistaa luotettavuusrajojen laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne suorittaa valmistusprosessin välivaiheissa niin myöhäisessä vaiheessa kuin mahdollista.

Jos B kohdassa annetut tiedot osoittavat, että lääkkeen valmistuksessa käytetään merkittävä ylimäärä vaikuttavaa ainetta, on lopputuotteen tarkastusmenetelmien kuvauksen sisällettävä tälle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat tarvittaessa kemialliset, ja tarvittaessa myös farmakologis-toksikologiset kokeet, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden tunnistaminen ja/tai vahvuuden määrittäminen.

1.3. Apuaineiden tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Tarvittaessa apuaineiden ainesosille on suoritettava vähintään tunnistamiskokeet.

Väriaineiden tunnistamiseen esitetyn tekniikan on mahdollistettava sen varmistaminen, että aineet sisältyvät direktiivin 78/25/ETY liitteessä olevaan luetteloon.

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen sellaisille säilytysaineille ja kaikille muille apuaineiden ainesosille, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin; ylä- ja alarajakoe on pakollinen apuaineelle, jos se voi vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyväksikäytettävyyteen, jollei biologista hyväksikäytettävyyttä voida taata muunlaisin sopivin kokein.

1.4. Turvallisuuskokeet

Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen mukana toimitettujen farmakologis-toksikologisten kokeiden lisäksi on turvallisuuskokeista, kuten steriiliyttä, bakteeriendoksiineja, pyrogeenisuutta ja paikallista siedettävyyttä eläimillä koskevista kokeista saadut tiedot esitettävä analyttisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava tavanomaisesti tuotteen laadun varmistamiseksi.

- 2 Biologisten lääkkeiden, kuten rokotteiden, seerumien, toksiinien, allergeenien ja ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden, joita ei ole määritelty *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa, tarkastuksille toimivat ohjeina WHO:n suosituksina julkaistut menettelyt ja hyväksyttävyyssperusteet (*Biologisten tuotteiden standardit*).

- 3 Radiofarmaseuttisten lääkkeiden radionuklidinen ja radiokemiallinen puhtaus ja spesifinen aktiviteetti on esitettävä. Radioaktiivisuuden poikkeama ei saa ylittää $\pm 10\%$ etiketissä ilmoitetusta.

Generaattoreista edellytetään tiedot emo- ja tytär radionuklideja koskevista kokeista. Generaattorieluuaattien osalta on toimitettava emoradionuklideista ja muista generaattorijärjestelmän osista tehtyjen kokeiden tulokset.

Valmistussarjojen osalta lopputuotteen vaatimuksiin sisältyy tuotteiden toimintaa radioleimauksen jälkeen koskevat kokeet. Sopivat tarkastukset radioleimatun yhdisteen radiokemiallisesta ja radionuklidisesta puhtaudesta on oltava mukana. Kaikki radioleimaukselle olennaiset materiaalit on tunnistettava ja testattava.

F. Säilyvyyskokeet

- 1 Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 6 ja 7 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Hakijan on esitettävä kuvaus tutkimuksista, joiden avulla esitetty kesto aika, suositellut säilytysolosuhteet ja vaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.

Jos lopputuote voi tuottaa hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava ne ja osoitettava tunnistamis- ja analysointimenettelyt.

Päätelmiin on sisällyttävä analyysitulokset, jotka antavat perustelut esitetylle kestoajalle suositelluissa säilytysolosuhteissa ja lopputuotteen vaatimukset kestoajan lopussa suositelluissa olosuhteissa säilytettyinä.

Korkein hyväksyttävä hajoamistuotteiden taso kestoajan lopussa on osoitettava.

Tutkimus tuotteen ja pakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on esitettävä aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen vaara katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat ruiskeena käytettävät valmisteet ja sisäisesti käytettävät aerosolit.

- 2 Jos biologisten lääkkeiden, kuten rokotteiden, seerumien, toksiinien, allergeenien ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin olevien lääkkeiden lopputuotteille ei voida suorittaa säilyvyyskokeita, kokeet voidaan suorittaa tuotannon välivaiheessa niin myöhäisessä vaiheessa valmistusprosessia kuin mahdollista. Lisäksi lopputuotteen säilyvyys oli arvioitava muiden kokeiden avulla.
- 3 Radiofarmaseuttisista lääkkeistä on annettava tiedot generaattoreiden, valmistussarjojen ja radioleimattujen tuotteiden säilyvyydestä. Monikäyttöruike-pulloissa olevien radiofarmaseuttisten lääkkeiden säilyvyys käytön aikana on osoitettava asiakirjalla.

3 OSA

TOKSIKOLOGISET JA FARMAKOLOGISET KOKEET

1. Johdanto

- 1 Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että turvallisuuskokeet suoritetaan noudattaen direktiiveillä 87/18/ETY⁽¹⁾ ja 88/320/ETY⁽²⁾ vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä.

Toksikologisten ja farmakologisten kokeiden on osoitettava:

- a) tuotteen toksisuusrajat ja kaikki mahdolliset vaaralliset vaikutukset tai haittavaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisissä; nämä on arvioitava suhteessa patologiseen tilaan;
- b) tuotteen farmakologiset ominaisuudet suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisillä, sekä annostelun että farmakologisen aktiivisuuden kannalta. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettävissä. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, on matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Kliinisille asiantuntijoille on lisäksi tarpeen antaa tietoja tuotteen mahdollisesta terapeuttisesta käytöstä.

- 2 Jos lääke on tarkoitettu ulkoiseen käyttöön, on systeeminen imeytyminen tutkittava ottaen asianmukaisesti huomioon tuotteen mahdollisen käytön rikkoutuneella iholla ja muiden pintojen läpi tapahtuvan imeytymisen. Ainoastaan silloin, jos on todistettu, että systeeminen imeytyminen näissä olosuhteissa on merkityksellistä, voidaan toistetun annostelun toksisuuskokeet, sikiötoksisuuskokeet ja lisääntymistoimintoja koskevat kokeet jättää suorittamatta.

Jos kuitenkin systeeminen imeytyminen osoitetaan kliinisten kokeiden aikana, on toksisuuskokeet suoritettava eläimillä, mukaan luettuna tarvittaessa sikiötoksisuuskokeet.

Kaikissa tapauksissa on paikallisen siedettävyyden kokeet suoritettava toistetun annostelun jälkeen erityisen huolellisesti, ja niiden on sisällettävä histologiset tarkastukset; herkistymismahdollisuus on tutkittava ja mahdollinen karsinogeeninen vaikutus tämän osan II E kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

- 3 Biologisten lääkkeiden, kuten rokotteiden, seerumeiden, toksiinien, allergeenien ja ihmisverestä ja -veriplasmasta peräisin olevien lääkkeiden osalta saatetaan tämän osan vaatimuksia joutua sovittamaan yksittäisiin tuotteisiin; tämän vuoksi hakijan on perusteltava toteutettu tutkimusohjelma.

Tutkimusohjelmaa laadittaessa on seuraavat seikat otettava huomioon:

- kaikki kokeet, jotka edellyttävät tuotteen toistettua annostelua, on suunniteltava siten, että mahdollinen vasta-aineiden induktio ja vuorovaikutus otetaan huomioon,
- lisääntymistoimintojen, alkio/sikiö- ja perinataalitoksisuuden, mutageenisen potentiaalin ja karsinogeenisen potentiaalin tutkimista on harkittava. Jos muita ainesosia kuin vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) epäillään aiheuttajiksi, voi niiden poistamisen validointi korvata tutkimukset.

- 4 Radiofarmaseuttisten lääkkeiden osalta myönnetään, että toksisuus voi liittyä säteilyannokseen. Diagnostiikassa tämä on seurausta radiofarmaseuttisten lääkkeiden käytöstä; terapiassa se on tavoiteltu ominaisuus. Radiofarmaseuttisten lääkkeiden turvallisuuden ja tehon arvioinnin on sen vuoksi osoitettava lääkkeiden vaatimukset ja säteilyannokseen liittyvät seikat. Elinten/kudosten altistus säteilylle on osoitettava asiakirjalla. Arviot absorboituvista säteilyannoksista on laskettava määrättyyn, kansainvälisesti tunnustetun järjestelmän mukaisesti annostelureitteittäin.

- 5 Lääkealalla ensimmäisen kerran käytetyn apuaineen toksikologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet on tutkittava.

- 6 Jos lääkkeen varastoinnin aikana voi tapahtua merkittävää hajoamista, on tuotteen hajoamistuotteiden toksikologiaa tarkasteltava.

⁽¹⁾ EYVL N:o L 15, 17.1.87, s. 29

⁽²⁾ EYVL N:o L 145, 11.6.88, s. 35

II. Kokeiden suorittaminen

A. Toksisuus

1 Kerta-annoksen toksisuus

Akuutilla kokeella tarkoitetaan sellaisten toksisten ilmiöiden, jotka voivat johtua lääkkeen sisältämän vaikuttavan aineen tai aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa ja fysikaalis-kemiallisessa muodossa, jossa ne ovat kyseisessä lääkkeessä, laadullista ja määrällistä tutkimista.

Akuutti toksisuuskoe on suoritettava kahdella tai useammalla tunnettua kantaa edustavalla nisäkäslajilla, paitsi jos yhden lajin käyttämistä voidaan pitää perusteltuna. Tavallisesti on käytettävä vähintään kahta eri annostelureittiä, joista yhden on oltava sama tai samanlainen kuin ihmisille käytettäväksi esitetty toisen varmistamiseksi aineen systeemisen imeytymisen.

Tämän tutkimuksen on katettava havaitut oireet, mukaan lukien paikallisreaktiot. Tutkijan on vahvistettava koe-eläinten havainnointiaika riittäväksi kudosis- ja elinvaurioiden ja palautumisen osoittamista varten, siten, että sen pituuden on oltava yleensä 14 päivää, ei kuitenkaan vähempää kuin seitsemää päivää, mutta ilman, että eläinten kärsimyksiä pidennetään. Ruumiinavaus olisi tehtävä eläimille, jotka kuolevat havainnointijakson aikana, kuten myös kaikille eläimille, jotka säilyvät hengissä havainnointiajan loppuun asti. Histopatologisten tutkimusten suorittamista olisi harkittava kaikista elimistä, joissa ruumiinavauksessa esiintyy makroskooppisia muutoksia. Tutkimuksessa käytetyistä eläimistä on saatava suurin mahdollinen määrä tietoa.

Kerta-annoksen toksisuuskokeet on suoritettava siten, että akuutin toksisuuden merkit tulevat esiin ja kuolintapa arvioidaan niin pitkälle kuin kohtuullisesti on mahdollista. Sopivilla lajeilla on hankittava määrällinen arvio likimääräisestä kuolettavasta annoksesta ja tietoja annosvaikutussuhteesta, mutta suurta tarkkuustasoa ei edellytetä.

Nämä tutkimukset voivat antaa viitteitä akuutin yliannostuksen todennäköisistä vaikutuksista ihmisessä ja voivat olla hyödyllisiä suunniteltaessa toksisuuskokeita, jotka edellyttävät toistettua annostelua sopivilla eläinlajeilla.

Kun on kyse vaikuttavien aineiden yhdistelmästä, on tutkimus suoritettava siten, että siinä tarkastetaan, esiintyykö toksisuuden lisääntymistä tai uudenlaisia toksisia vaikutuksia.

2 Toistetun annostelun toksisuus ("subakuutti" tai "krooninen" toksisuus)

Toistetun annostelun toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistettu annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annosteluun.

Yleisesti on suositeltavaa suorittaa kaksi koetta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen, jonka kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Viimeksi mainitun tarkoituksena on varmistaa kokeellisesti tutkitun tuotteen toksisuusrajat, ja tavallisesti se kestää kolmesta kuuteen kuukauteen.

Sellaisille lääkkeille, joita on tarkoitus antaa ihmisille ainoastaan kerran, on suoritettava yksi kahdesta neljään viikkoon kestävä koe.

Jos tutkija kuitenkin katsoo, ottaen huomioon esitetyn käyttöajan ihmisille, sopivaksi suorittaa kokeet edellä esitettyä pidempi- tai lyhyempikestoisina, on hänen esitettävä tälle riittävät perustelut.

Tutkijan on myös perusteltava valitut annokset.

Toistetun annostelun toksisuuskoe on suoritettava kahdella nisäkäslajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä, ja käytettävän annostelureitin tai käytettävien annostelureittien valinta riippuu aiotusta terapeuttisesta käytöstä ja systeemisen imeytymisen mahdollisuudesta. Annostelutapa ja -tiheys on ilmoitettava selkeästi.

Enimmäisannos olisi valittava siten, että haittavaikutukset tulevat esiin, jolloin pienemmät annokset mahdollistavat eläimen sietorajan määrittämisen tuotteelle.

Tutkimusolosuhteet ja suoritettavat tarkastukset on sovittava ratkaistavan ongelman mittakaavaan ja niiden on mahdollistettava luotettavuusrajojen määrittäminen, jos se on mahdollista ja aina, kun kyseessä on pienillä jyrsijöillä suoritettavat kokeet.

Toksisten vaikutusten arvioinnin on perustuttava havaintoihin käyttäytymisestä, kasvusta, hematologisista ja fysikaalisista kokeista, erityisesti erityselimiin liittyvistä kokeista, ja myös ruumiinavauskertomuksiin ja niihin liittyviin histologisiin tutkimuksiin. Jokaisen koesarjan tyyppin ja laajuuden valinta riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkisestä tieteellisen tietämyksen tilasta.

Kun on kyse tunnettujen tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden yhdistelmästä, voi tutkija sopivasti yksinkertaistaa pitkäaikaiskokeita esittämällä perustelunsa tällaisille muunnoksille, paitsi jos akuutit ja subakuutit toksisuuskokeet ovat osoittaneet toksisten vaikutusten voimistumista tai uusia toksisia vaikutuksia.

B. Lisääntymistoimintojen tutkiminen

Jos muiden kokeiden tuloksissa ilmenee sellaista, mikä ennakoi haitallisia vaikutuksia jälkeläisiin taikka mies- tai naispuolisten lisääntymistoimintojen huonontumista, on tämä tutkittava riittävällä tavalla.

C. Alkio-/sikiö- ja perinataalitoksisuus

Tämä tutkimus käsittää sikiössä havaittujen toksisten ja erityisesti teratogeenisten vaikutusten osoittamisen, kun tutkittavaa lääkettä on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Vaikka näillä kokeilla on ollut tähän asti ainoastaan rajallinen ennustearvo, niiden katsotaan antavan tärkeitä tietoja, jos tulokset osoittavat sellaisia vaikutuksia, kuten resorptioita ja anomalioita, jos on kysymys tulosten soveltamisesta ihmisiin.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen niille lääkkeille, joita ei tavallisesti käytetä lisääntymisikäisillä naisilla, tai muissa tapauksissa on perusteltava riittävästi.

Alkio-/sikiötoksisuuskokeet on yleensä suoritettava vähintään kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä. Peri- ja postnataalitutkimukset on suoritettava vähintään yhdellä lajilla. Jos lääkkeen metabolismin tiedetään jollakin eläinlajilla olevan samanlaisen kuin ihmisellä, on toivottavaa, että tämä laji otetaan mukaan. On myös toivottavaa, että yksi lajeista on sama kuin toistetun annostelun toksisuuskokeissa.

Kokeen suorittamisen yksityiskohdat (eläinten lukumäärä, annetut määrät, antoajankohdat ja tulosten arviointiperusteet) riippuvat tieteellisen tiedon tilasta asiakirja-aineiston jättämisaikakohtana ja siitä tilastollisen merkitsevyyden tasosta, joka tulosten on saavutettava.

D. Mutageeninen potentiaali

Mutageenisen potentiaalin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa yksilöiden tai solujen perintöaineeseen ja jotka tekevät jälkeläiset pysyvästi tai perinnöllisesti erilaisiksi kuin edeltäjänsä. Tämä tutkimus on pakollinen kaikille uusille aineille.

Tulosten lukumäärä ja tyyppi sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

E. Karsinogeeninen potentiaali

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

- a) tuotteista, jotka ovat hyvin samanlaisia kemiallisesti tunnettujen karsinogeenisten tai karsinogeenisia vaikutuksia edistävien yhdisteiden kanssa;
- b) aineista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä toksikologisissa pitkäaikaiskokeissa;
- c) tuotteista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä mutageenisuuskokeissa tai muissa lyhytaikaisissa karsinogeenisuuskokeissa.

Tällaiset kokeet voidaan vaatia myös aineista, jotka sisältyvät lääkevalmisteeseen, jota todennäköisesti annetaan säännöllisesti huomattavan pitkänä kautena potilaan elämästä.

Kokeiden yksityiskohtaisia sääntöjä määriteltäessä on otettava huomioon tieteellisen tietämyksen tila asiakirja-aineiston jättämishetkellä.

F. Farmakodynamiikka

Farmakodynamiikalla tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamien vaihtelujen tutkimista elinten toiminnoissa, olivatpa nämä toiminnot tavanomaisia tai kokeellisesti muunneltuja.

Tämä tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

Yhtäältä tällä tutkimuksella on esitettävä riittävästi vaikutukset, joihin suositeltu soveltaminen käytännön terapiassa perustuu; tulokset on esitettävä määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia, aikavaikutuskuvaajia, ja jos mahdollista, vaikutukseltaan tunnettuun tuotteeseen vertaamalla. Jos aineella väitetään olevan suurempi terapeuttinen kerroin, on ero osoitettava, ja sen tueksi on esitettävä luotettavuusrajat.

Toisaalta, kokeen suorittajan on toimitettava tuotteen yleinen luonnehdinta osoittamalla erityisesti sivuvaikutusten mahdollisuus. Yleisesti ottaen olisi pääasialliset toiminnot tutkittava, ja näiden tutkimusten syvyyttä on lisättävä, kun mahdollisesti sivuvaikutuksia aiheuttavat annokset lähestyvät pääasiallisen vaikutuksen, johon tuotetta ollaan ehdottamassa, aikaansaavia annoksia.

Koetekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden tieteellinen arvo. Koetulokset on ilmaistava selkeästi, ja tiettyjen koetyyppien osalta niiden tilastollinen merkitsevyys on mainittava.

Jollei poikkeamiselle ole hyviä perusteita, on kaikki vaikutusten määrälliset muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annosta, tutkittava.

Vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai kliinisiin vaikutuksiin.

Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän kliinisessä käytössä suositeltavaksi.

Toisessa tapauksessa kokeen on määritettävä, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten sivuvaikutusten merkitys on arvioitava.

Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava aiemmin perusteellisesti tutkittu.

G. Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta tuotteen vaiheista organismissa. Farmakokinetiikka kattaa tuotteen imeytymisen, jakaantumisen, biotransformaation ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa sekä fysikaalisin, kemiallisin että biologisin menetelmin ja havainnoimalla itse tuotteen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakaantumisesta, biotransformaatiosta ja erittymisestä ovat välttämättömiä kemoterapeuttisista tuotteista (esim. antibiootit) sekä tuotteista, joiden käyttö riippuu muista kuin farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnosointikeinot), sekä kaikissa tapauksissa, joissa saadut tiedot ovat välttämättömiä ihmisellä käyttämistä varten.

Farmakologisesti vaikuttavien tuotteiden farmakokineettinen tutkiminen on tarpeen.

Kun on kyse uusista tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuuskokeet ja kliiniset kokeet puoltavat niiden suorittamatta jättämistä.

H. Paikallinen siedettävyyys

Paikallista siedettävyyttä selvittävien kokeiden tarkoituksena on varmistaa, että lääkkeitä (sekä vaikuttavia aineita että apuaineita) siedetään ruumiinkohdissa ihmisillä, jotka voivat tulla kosketuksiin lääkkeiden kanssa niiden kliinisessä käytössä tapahtuvan annostelun vuoksi. Koemenetelmän on oltava sellainen, että annostelun mekaaniset vaikutukset tai tuotteen puhtaasti fysikaalis-kemialliset vaikutukset voidaan erottaa toksikologisista tai farmakodynaamisista vaikutuksista.

4 OSA

KLIINISET ASIAKIRJAT

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskeviin hakemuksiin liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on toimitettava jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

Kliinisellä kokeella tarkoitetaan vapaaehtoisilla, sairailta tai terveillä ihmisillä suoritettavaa järjestelmällistä lääkekoetta, jonka tarkoituksena on tuotteen vaikutusten havaitseminen tai varmistaminen ja/tai mahdollisten haittavaikutusten tunnistaminen, ja/tai niiden imeytymisen, jakaantumisen, metabolismin ja erittymisen tutkiminen tuotteen tehon ja käyttöturvallisuuden toteamiseksi.

Markkinoille saattamista koskevan hakemuksen arvioinnin on perustuttava kliinisiin kokeisiin, joihin kuuluvat kliinis-farmakologiset kokeet, joiden tehtävä on määrittää kyseisen tuotteen teho ja turvallisuus tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ottaen huomioon terapeuttiset vaikutukset ihmisillä. Terapeuttisten etujen on oltava mahdollisia vaaroja suurempia.

A. Yleiset vaatimukset

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella on oltava mahdollista muodostaa riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääke markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset. Sen mukaisesti vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten kokeiden tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, toimittamista.

Kliinisiä kokeita on aina edelletävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset kokeet, jotka on suoritettu eläimillä tämän liitteen 3 osan vaatimusten mukaisesti. Tutkijan on tutustuttava farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista tehtyihin päätelmiin. Sen vuoksi hakijan on toimitettava hänelle ainakin tutkijan esite, joka koostuu kaikista ennen kliinisen kokeen alkua tunnetuista merkityksellisistä tiedoista, mukaan lukien kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tiedot, toksikologiset, farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot eläimillä ja aiempien ihmisillä suoritettujen kokeiden tulokset, sekä riittävät tiedot esitetyn kokeen luonteesta, laajuudesta ja keston perusteesta; täydelliset farmakologiset ja toksikologiset selostukset on toimitettava niitä pyydettyä. Ihmis- ja eläinperäisten aineiden osalta on kaikki käytettävissä olevat keinot käytettävä sen varmistamiseksi, että infektiivien tekijöiden tartunnalta vältetään ennen kokeen aloittamista.

B. Kokeiden suorittaminen**1. Hyvät kliiniset tavat**

1.1 Kaikki kliinisten kokeiden vaiheet, joihin kuuluvat biologista hyväksikäytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset, on suunniteltava, toteutettava ja selostettava hyvien kliinisten tapojen mukaisesti.

1.2 Kaikki kliiniset kokeet on suoritettava Helsingin julistuksen voimassa olevan version eettisten periaatteiden mukaisesti. Periaatteessa jokaisen kliiniseen kokeeseen osallistuvan henkilön on vapaasti annettava tietoinen suostumus, joka on osoitettava asiakirjalla.

Tutkimuksen teettäjän ja/tai tutkijan on jätettävä tutkimussuunnitelma (myös tilastollinen suunnittelu), käytettävät tekniikat ja asiakirjat asiaankuuluvalla eettisellä komitealla lausuntoa varten. Kokeita ei saa aloittaa ennen kuin tämän komitean lausunto on saatu kirjallisena.

1.3 Kliinisten kokeiden järjestämisestä, suorittamisesta, tietojen keruusta, asiakirjoista ja varmennusmeneteltyistä on tarpeen määrätä etukäteen kirjallisena.

1.4 Radiofarmaseuttisista lääkkeistä on kliiniset kokeet suoritettava sellaisen lääkärin vastuulla, joka on oikeutettu käyttämään radionuklideja lääketieteellisiin tarkoituksiin.

2. Arkistointi

Lääkkeen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön on toteutettava tarvittavat toimenpiteet asiakirjojen arkistointiseksi.

a) Tutkijan on säilytettävä lista potilaiden tunnistuskoodista vähintään 15 vuotta kokeen päättymisen tai keskeytymisen jälkeen;

b) Potilastiedot ja muut perustiedot on säilytettävä sairaalan, laitoksen tai yksityisvastaanoton salliman enimmäisajan;

c) Tutkimuksen teettäjän tai muun tietojen omistajan on säilytettävä kaikki muut kokeeseen liittyvät asiakirjat niin kauan kuin lääkkeen lupa on voimassa. Niihin kuuluvat:

- tutkimussuunnitelma, mukaan lukien kokeen perustelut, päämäärät, tilastolliset menetelmät ja koemenetelmät, sekä olosuhteet, joissa se suoritetaan ja johdetaan, ja tiedot tutkitusta lääkkeestä, vertailulääkkeestä ja/tai plasebosta,
 - tavanomaiset toimintamenettelyt,
 - kaikki kirjalliset lausunnot tutkimussuunnitelmasta ja käytetyistä tekniikoista,
 - tutkijan esite,
 - jokaisen koehenkilön tapausselostelomake,
 - loppukertomus,
 - tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla.
- d) Tutkimuksen teettäjän tai seuraavan omistajan on säilytettävä loppukertomus viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen lupa ei ole enää voimassa.

Kaikki muutokset tietojen omistuksessa on osoitettava asiakirjalla.

Kaikki tiedot ja asiakirjat on oltava saatavilla, jos asiaan liittyvä viranomainen niitä pyytää.

C. Tulosten esittäminen

- 1 Jokaista kliinistä koetta koskevien ilmoitusten on sisällettävä riittävät yksityiskohdat, jotta puolueettomat päätelmät voitaisiin tehdä:
- tutkimussuunnitelma, joka sisältää kokeen perustelut, päämäärät ja tilastolliset menetelmät ja koemenetelmät, sekä olosuhteet, joissa se suoritetaan ja johdetaan, ja tiedot tutkittavasta lääkkeestä,
 - tarkastustodistus (-todistukset), jos se on saatavilla,
 - tutkijaluettelo; jokaisen tutkijan on ilmoitettava nimensä, osoitteensa, toimensa, pätevyytensä ja tehtävänsä sairaalassa, koepaikan, ja jokaisesta yksittäisestä potilaasta on esitettävä tiedot, esimerkiksi koehenkilöä koskevat tapausselostelomakkeet,
 - tutkijan, ja monikeskuskokeiden osalta kaikkien tutkijoiden tai yhteensovittavan (pääasiallisen) tutkijan, allekirjoittama loppukertomus.
- 2 Edellä tarkoitetut kliinisten kokeiden tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille. Hakija voi kuitenkin toimivaltaisten viranomaisten luvalla jättää osan näistä tiedoista toimittamatta. Täydelliset asiakirjat on toimitettava pyynnöstä viipymättä.
- 3 Kliinisistä havainnoista on jokaisesta kokeesta laadittava yhteenveto, jossa ilmoitetaan:
- a) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;
 - b) tutkittujen potilasryhmien ja vertailuryhmien valinta ja ikäjakautuma;
 - c) kokeen kesken jättäneiden potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;
 - d) jos vertailevat kokeet suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:
 - lainkaan hoitoa,
 - plaseboa,
 - muuta lääketta, jolla on tunnettu vaikutus,
 - muuta kuin lääkehoitoa;
 - e) havaittujen sivuvaikutusten esiintymistiheys;
 - f) yksityiskohtaiset tiedot erityisen alttiista potilaista, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;
 - g) tehon parametrit tai arviointiperusteet ja näiden parametrien mukaiset tulokset;
 - h) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun koejärjestely ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät.
- 4 Tutkijan on kokeiden päätelmissä esitettävä mielipiteensä tuotteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, sen yhteensopivuudesta, tehosta ja annettava muut kaikki hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoja sekä tarvittaessa mahdollisista erityisistä varotoimenpiteistä ja yliannostuksen kliinisistä oireista. Monikeskuskokeita koskevassa kertomuksessa päätutkijan on ilmaistava mielipiteensä tutkitun lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta kaikkien muiden osallistuneiden keskustusten puolesta.

- 5 Lisäksi tutkijan on aina ilmoitettava havaintonsa:
- a) mahdollisista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeestä vierottamisen vaikeuden merkeistä;
 - b) yhteisvaikutuksista, jotka on todettu annettaessa samanaikaisesti muita lääkkeitä;
 - c) arviointiperusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden poistaminen kokeista;
 - d) kokeen tai seurantajakson aikana sattuneista kuolemantapauksista.
- 6 Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa, ja niissä on perusteltava yhdistelmän turvallisuus ja teho.
- 7 Tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava. Jos kliinisten kokeiden aikana ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on valmistavia toksilogisia tuloksia ja farmakologisia kokeita suoritettava lisää, ja ne on analysoitava.

Jos lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on mahdollisista toistettua annostelua seuraavista farmakologisten vaikutusten muuntumisista ja annostelun määrittämisestä pitkäaikaiseen käyttöön annettava erityistiedot.

D. Kliininen farmakologia

1. Farmakodynaamikka

Farmakodynaaminen vaikutus suhteessa tehoon on osoitettava, mukaan lukien:

- annosvaikutus -suhde ja sen suhde aikaan,
- perustelut annostelulle ja annosteluolosuhteille,
- vaikutustapa, jos mahdollista.

Farmakodynaaminen vaikutus, joka ei liity tehoon, on esitettävä.

Farmakodynaamisen vaikutuksen osoittaminen ihmisissä ei sellaisenaan oikeuta tekemään päätelmiä mistään mahdollisesta terapeuttisesta vaikutuksesta.

2. Farmakokinetikka

Seuraavat farmakokineettiset ominaisuudet on esitettävä:

- imeytyminen (nopeus ja määrä),
- jakaantuminen,
- metabolismi,
- erittyminen.

Kliinisesti merkittävät ominaisuudet, kuten kineettisten tietojen soveltaminen annosteluun erityisesti riskipotilailla, ja erot ihmisen ja prekliinisissä tutkimuksissa käytettyjen eläinlajien välillä on esitettävä.

3. Yhteisvaikutukset

Jos lääke on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, on tiedot annettava yhteisannostelua koskevista kokeista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.

Jos aineen ja muiden lääkkeiden tai todennäköisesti samanaikaisesti käytettävien aineiden, kuten alkoholin, kofeiinin, tupakan tai nikotiinin, välillä esiintyy farmakodynaamisia ja/tai farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, tai tällaiset yhteisvaikutukset ovat todennäköisiä, on ne esitettävä ja arvioitava pitäen silmällä erityisesti kliinistä merkitystä ja suhdetta selostukseen, joka koskee lääkkeiden yhteisvaikutuksia direktiivin 65/65/ETY 4 a artiklan 5.6 kohdan mukaisesti esitetyssä yhteenvedossa tuotteen ominaisuuksista.

E. Biologinen hyväksikäytettävyys/biologinen samanarvoisuus

Biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava kaikissa tarvittavissa tapauksissa esim. silloin, kun terapeuttinen annos on lähellä toksista annosta tai kun aikaisemmat kokeet ovat paljastaneet anomaliaita, jotka voivat liittyä farmakodynaamisiin ominaisuuksiin, kuten vaihtelevaan imeytymiseen.

Lisäksi biologisen hyväksikäytettävyyden arviointi on suoritettava, jos se on tarpeen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan i, ii ja iii kohdassa tarkoitetuista lääkkeistä.

F. Kliininen teho ja turvallisuus

- 1 Yleensä kliiniset kokeet on suoritettava vertailuvina kliinisinä kokeina, ja jos mahdollista, satunnaisina; kaikki muut koejärjestelyt on perusteltava. Vertailuryhmälle annettu hoito voi vaihdella tapauksesta toiseen, ja se voi riippua myös eettisistä näkökohdista; siten joissakin tapauksissa voi olla kiinnostavampaa verrata uuden lääkkeen tehoa tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.

Jos on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, jos on kysymys kokeesta, jossa tuotteen vaikutusta ei voida mitata puolueettomasti, olisi puolueellisuuden välttämiseksi käytettävä kaksoissokko-menetelmää.

- 2 Tutkimussuunnitelman on sisällettävä yksityiskohtainen kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä, kokeeseen osallistuneiden potilaiden lukumäärästä ja mukaanottooperusteista (myös kokeen tilastollista arvoa koskevat laskelmat), käytetystä merkitsevyystasosta ja tilastollisesta laskentayksiköstä. Toimenpiteet, joihin on ryhdytty puolueellisuuden välttämiseksi, erityisesti satunnaistamismenetelmät, on osoitettava asiakirjalla. Suuren potilasmäärän ottamista kokeeseen ei missään tapauksessa saa katsoa korvaavan valvottua ja hyvin suoritettua koetta.
- 3 Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa olosuhteissa koskevia kliiniset lausunnot, joita ei ole tieteellisesti perusteltu, eivät kelpaa näytöksi.
- 4 Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa olosuhteissa koskevien tietojen arvo kasvaa merkittävästi, jos tällaiset tiedot tulevat useilta pätevilta ja itsenäisiltä tutkijoilta.
- 5 Rokotteiden ja seerumien osalta ovat tutkittavan väestön immunologinen tila ja ikä sekä paikallinen epidemiologia äärimmäisen tärkeitä; niitä on seurattava kokeen aikana, ja ne on esitettävä yksityiskohtaisesti.

Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on kliinisten kokeiden oltava siten suunniteltuja, että ne paljastavat immunisoivan tekijän mahdollisen siirtymisen rokotetuista henkilöistä rokottamattomiin. Jos siirtyminen on mahdollista, on immunisoivan tekijän genotyyppinen ja fenotyyppinen pysyvyys tutkittava.

Rokotteiden ja allergeenituotteiden seurantaan on liityttävä sopivat immunologiset kokeet ja tarvittaessa vasta-ainemääritykset.
- 6 Eri kokeiden asianmukaisuutta turvallisuuden arvioinnissa ja arviointimenetelmien validiteettiä on tarkasteltava asiantuntijalausunnossa.
- 7 Kaikki haittavaikutukset, mukaan lukien epätavalliset kliiniset laboratorioarvot, on esitettävä yksittäin ja niitä on tarkasteltava:
 - yleisesti ja
 - vaikutusten luonteen, vakavuuden ja syysuhteen suhteen.
- 8 Suhteellisen turvallisuuden kriittinen arviointi, haittavaikutukset huomioon ottaen, on suoritettava suhteessa:
 - hoidettavaan sairauteen,
 - muihin terapeutisiin lähestymistapoihin,
 - potilasalaryhmien erityispiirteisiin,
 - prekliinisiin tietoihin toksikologiasta ja farmakologiasta.
- 9 Suositukset käyttöolosuhteita varten on laadittava haittavaikutusten esiintymisen vähentämiseksi.

G. Lupahakemusasiakirjat poikkeuksellisissa olosuhteissa

Jos hakija voi tietyistä terapeuttisista vaikutuksista esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja tehosta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

- vaikutukset, joita kyseisillä tuotteilla on esitetty olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä tai
- tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittääaika
- olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita kerätä tällaisia tietoja,

voidaan markkinoille saattamista koskeva lupa myöntää seuraavin edellytyksin:

- a) hakija suorittaa toimivaltaisen viranomaisen vahvistamassa määräajassa määritellyn tutkimusohjelman, joka toimii etu/haitta-suhteen uudelleenarvioinnin perustana;
- b) kyseistä lääkettä saadaan luovuttaa ainoastaan lääkemääräyksellä ja saadaan tietyissä tapauksissa antaa ainoastaan tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa ja radiofarmaseuttisten lääkkeiden osalta valtuutetun henkilön toimesta;
- c) pakkauselosteon ja kaiken lääketieteellisen tiedon on kiinnitettävä lääkärin huomiota siihen tosiasiaan, ettei näiltä osin ole toistaiseksi käytettävissä kyseistä lääkettä koskevia tietoja.

H. Kokemukset markkinoille saattamisen jälkeen

- 1 Jos lääkkeelle on jo myönnetty lupa muissa maissa, on asianomaista lääkettä ja samaa vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) sisältävää lääkettä koskevat haittavaikutukset ilmoitettava lääkkeen käytön laajuutta

näissä maissa koskevien lukujen kanssa. Maailmanlaajuisten tutkimusten tiedot, joilla on merkitystä lääkkeen turvallisuudelle, on myös toimitettava.

Tässä yhteydessä lääkkeen haittavaikutus on reaktio, joka on tunnettu ja epätoivottu ja joka esiintyy tavanomaisesti ihmisillä sairauden ennaltaehkäisyyn, diagnostiikkaan tai hoitoon tai fysiologisen toiminnan muuntamiseen käytettyjen annosten yhteydessä.

- 2 Rokotteista, joille on jo myönnetty lupa muissa maissa, on toimitettava tiedot rokotettujen henkilöiden seurannasta, jotta sairauden esiintymistä voidaan verrata rokottamattoman ryhmän henkilöihin, jos tiedot ovat saatavilla.
 - 3 Allergeenituotteiden aiheuttamat reaktiot lisääntyneen antigeenialistuksen aikana on esitettävä.
-