

II

(Besluiten waarvan de publicatie niet voorwaarde is voor de toepassing)

COMMISSIE

RICHTLIJN VAN DE COMMISSIE

van 19 juli 1991

tot wijziging van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten

(91/507/EEG)

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE
GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 89/341/EEG⁽²⁾,

Gelet op Richtlijn 89/342/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor immunologische geneesmiddelen bestaande uit vaccins, toxinen, serums of allergenen⁽³⁾, inzonderheid op artikel 5,

Gelet op Richtlijn 89/343/EEG van de Raad van 3 mei 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG en tot vaststelling van bijkomende bepalingen voor radiofarmaceutica⁽⁴⁾, inzonderheid op artikel 7,

Gelet op Richtlijn 89/381/EEG van de Raad van 14 juni 1989 tot uitbreiding van de werkingssfeer van de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/319/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen

inzake farmaceutische specialiteiten en tot vaststelling van bijzondere bepalingen voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen⁽⁵⁾, inzonderheid op artikel 6,

Overwegende dat na de vaststelling van de Richtlijnen 89/342/EEG, 89/343/EEG en 89/381/EEG de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG moet worden gewijzigd om bijzondere eisen vast te stellen voor onderzoek van immunologische geneesmiddelen, radiofarmaceutica en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen;

Overwegende dat de huidige in de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG vastgelegde eisen moeten worden aangepast aan de vooruitgang van de techniek, vooral met het oog op het bijzondere karakter van geneesmiddelen die worden vervaardigd via procédés die zijn genoemd in lijst A en lijst B, eerste streepje, van de bijlage van Richtlijn 87/22/EEG van de Raad⁽⁶⁾;

Overwegende dat de bepalingen van deze richtlijn in overeenstemming zijn met het advies van het bij artikel 2 ter van Richtlijn 75/318/EEG ingestelde Comité voor de aanpassing aan de technische vooruitgang van de richtlijnen voor de opheffing van de technische handelsbelemmeringen in de sector van de farmaceutische specialiteiten,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De tekst van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG wordt vervangen door de tekst van de bijlage van deze richtlijn.

⁽¹⁾ PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 1.

⁽²⁾ PB nr. L 142 van 25. 5. 1989, blz. 11.

⁽³⁾ PB nr. L 142 van 25. 5. 1989, blz. 14.

⁽⁴⁾ PB nr. L 142 van 25. 5. 1989, blz. 16.

⁽⁵⁾ PB nr. L 181 van 28. 6. 1989, blz. 44.

⁽⁶⁾ PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. 38.

Artikel 2

1. De Lid-Staten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 1 januari 1992 aan deze richtlijn, met uitzondering van deel 2, hoofdstuk A, punt 3.3, van de bijlage, te voldoen; zij doen de nodige bepalingen in werking treden om uiterlijk op 1 januari 1995 aan deel 2, hoofdstuk A, punt 3.3, van de bijlage te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

2. Wanneer de Lid-Staten deze bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar de onderhavige richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële

bekendmaking van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing worden vastgesteld door de Lid-Staten.

Artikel 3

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 19 juli 1991.

Voor de Commissie

Martin BANGEMANN

Vice-Voorzitter

BIJLAGE

INLEIDING

De gegevens en bescheiden waarvan een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen krachtens artikel 4 van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad ⁽¹⁾ vergezeld moet gaan, dienen in vier delen te worden ingediend in overeenstemming met de in deze bijlage beschreven eisen en rekening houdend met de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren in „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”, deel II : „Mededeling aan aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de Lid-Staten van de Europese Gemeenschap”.

Bij de samenstelling van het dossier voor een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen dient de aanvrager rekening te houden met de richtsnoeren van de Gemeenschap ten aanzien van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen, die door de Commissie zijn gepubliceerd in „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”, deel III en supplementen : „Richtsnoeren inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik”.

Alle informatie die van belang is voor de beoordeling van het betrokken geneesmiddel, ongeacht of deze voor het produkt positief of negatief is, dient in de aanvraag te worden vermeld. In het bijzonder dienen alle relevante details omtrent onvolledige of gestaakte farmacologisch-toxicologische of klinische proeven of onderzoeken met het geneesmiddel te worden vermeld. Bovendien moeten, om toezicht te houden op de beoordeling van baten en risico's na de verlening van de vergunning, alle veranderingen van de gegevens in het dossier, alle informatie die niet in de oorspronkelijke aanvraag is vermeld en alle farmacovigilantieverslagen aan de bevoegde instanties worden meegedeeld.

Het algemene gedeelte van deze bijlage bevat de eisen voor alle categorieën geneesmiddelen ; daarnaast zijn er hoofdstukken met aanvullende bijzondere eisen voor radiofarmaceutica en voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen. De aanvullende bijzondere eisen voor biologische geneesmiddelen zijn tevens van toepassing op geneesmiddelen die worden vervaardigd via procédés die zijn genoemd in lijst A en lijst B, eerste streepje, van de bijlage van Richtlijn 87/22/EEG.

De Lid-Staten zorgen ervoor dat alle onderzoeken bij dieren in overeenstemming met Richtlijn 86/609/EEG van de Raad ⁽²⁾ worden uitgevoerd.

⁽¹⁾ PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.

⁽²⁾ PB nr. L 358 van 18. 12. 1986, blz. 1.

DEEL 1

SAMENVATTING VAN HET DOSSIER

A. Administratieve gegevens

Van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend, dienen de naam en de naam van het werkzame bestanddeel of de namen van de werkzame bestanddelen te worden vermeld, alsmede de farmaceutische vorm, de toedieningsweg, de sterkte en de uiteindelijke aanbestedingsvorm, met inbegrip van de verpakking.

Verder dienen naam en adres van de aanvrager te worden vermeld, alsmede naam en adres van de fabrikanten en de lokaties die betrokken zijn bij de verschillende fasen van de vervaardiging (met inbegrip van de fabrikant van het eindprodukt en de fabrikant(en) van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen), alsmede, indien van toepassing, naam en adres van de invoerder.

De aanvrager dient te vermelden hoeveel delen documentatie ter ondersteuning van de aanvraag worden ingediend en aan te geven welke monsters eventueel worden verstrekt.

Bij de administratieve gegevens dienen kopieën te worden gevoegd van de vergunning voor de fabricage, zoals gedefinieerd in artikel 16 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad⁽¹⁾, alsmede een lijst van landen waar vergunning is verleend, kopieën van alle samenvattingen van de kenmerken van het produkt overeenkomstig artikel 4 bis van Richtlijn 65/65/EEG, zoals deze door de Lid-Staten zijn goedgekeurd, en een lijst van landen waar een aanvraag is ingediend.

B. Samenvatting van de kenmerken van het produkt

De aanvrager dient in overeenstemming met artikel 4 bis van Richtlijn 65/65/EEG een samenvatting van de kenmerken van het produkt voor te stellen.

Daarnaast verstrekt de aanvrager monsters of modellen van de verpakking, de etikettering en de bijsluiters voor het betrokken geneesmiddel.

C. Rapporten van deskundigen

Overeenkomstig artikel 2 van Richtlijn 75/319/EEG moeten rapporten van deskundigen worden verstrekt over, respectievelijk, de chemische, farmaceutische en biologische documentatie, de toxicologisch-farmacologische documentatie en de klinische documentatie.

Dit rapport dient te bestaan uit een kritische beoordeling van de kwaliteit van het produkt en het onderzoek dat bij mensen en dieren is uitgevoerd, waarbij alle voor beoordeling relevante gegevens moeten worden vermeld. Het dient zo te worden geformuleerd dat de lezer een goed inzicht kan krijgen in de eigenschappen, de kwaliteit, de voorgestelde specificaties en controlemethodes, de veiligheid, de werkzaamheid, de voordelen en de nadelen van het produkt.

Alle belangrijke gegevens dienen in een bijlage van het rapport kort te worden samengevat, indien mogelijk tevens in de vorm van tabellen of grafieken. Het deskundigenrapport en de samenvattingen dienen exacte verwijzingen te bevatten naar de informatie in de hoofddocumentatie.

Elk rapport dient te worden opgesteld door een persoon met afdoende kwalificaties en ervaring. Het rapport wordt door de deskundige gedateerd en getekend en dient vergezeld te gaan van beknopte informatie omtrent de scholing, de opleiding en de beroepservaring van de deskundige. Tevens dient te worden aangegeven welke relatie er beroepshalve bestaat tussen de deskundige en de aanvrager.

⁽¹⁾ PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 13.

DEEL 2

CHEMISCH, FARMACEUTISCH EN BIOLOGISCH ONDERZOEK AAN GENEESMIDDELEN

Alle onderzoekprocedures dienen in overeenstemming te zijn met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang op dat moment en dienen te zijn gevalideerd; er moeten resultaten van validatieonderzoek worden verstrekt.

Alle onderzoekprocedures moeten voldoende uitvoerig worden beschreven, zodat zij bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles reproduceerbaar zijn; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijk wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met een beschrijving van de bereidingswijze. Voor onderzoekprocedures die zijn opgenomen in de Europese farmacopee of de farmacopee van een Lid-Staat, kan deze beschrijving worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

A. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de bestanddelen

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Kwalitatieve samenstelling

1.1. Onder „kwalitatieve samenstelling” van alle bestanddelen van het geneesmiddel moet worden verstaan de benaming of de beschrijving van:

- het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen;
- het bestanddeel of de bestanddelen van de excipiënten, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, hulpstoffen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen enz.;
- de bestanddelen die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of anderszins aan de patiënt worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, capsules voor rectale toediening enz.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting, alsmede bijzonderheden omtrent instrumenten, waarmee het geneesmiddel zal worden gebruikt of toegediend en die met het produkt zullen worden verstrekt.

1.2. In de context van een radiofarmaceutische kit, waarbij radioactieve labeling plaatsvindt na levering door de fabrikant, wordt onder het werkzame bestanddeel verstaan dat deel van de formulering dat is bedoeld om de radionuclide te dragen of daaraan te binden. Er moeten details worden vermeld omtrent de bron van de radionuclide. Daarnaast moet worden aangegeven welke stoffen essentieel zijn voor de radioactieve labeling.

Bij een generator worden zowel de moeder- als de dochter-radionuclide als werkzaam bestanddeel beschouwd.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van geneesmiddelen worden, onverminderd de overige gegevens bedoeld in artikel 4, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn 65/65/EEG, verstaan:

- bij produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van een van de Lid-Staten: de hoofdbenaming in de titel van de desbetreffende monografie, waarbij wordt verwezen naar de betrokken farmacopee;
- bij andere produkten: de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming of, zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen;
- bij kleurstoffen: het „E-nummer”, zoals dat aan deze stoffen is toegekend in Richtlijn 78/25/EEG van de Raad van 12 december 1977 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake stoffen die kunnen worden toegevoegd aan geneesmiddelen om deze te kleuren⁽¹⁾.

⁽¹⁾ PB nr. L 11 van 14. 1. 1978, blz. 18.

3. *Kwantitatieve samenstelling*

- 3.1. Ter aanduiding van de „kwantitatieve samenstelling” van de werkzame bestanddelen van geneesmiddelen dient, al naar gelang van de farmaceutische vorm, voor elk werkzaam bestanddeel het gewicht of het aantal eenheden van biologische activiteit te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Eenheden van biologische activiteit dienen te worden gebruikt voor stoffen die niet chemisch kunnen worden gedefinieerd. Wanneer door de Wereldgezondheidsorganisatie een internationale eenheid van biologische activiteit is gedefinieerd, dient deze te worden gebruikt. Indien geen internationale eenheid is gedefinieerd, dienen de eenheden van biologische activiteit zodanig te worden uitgedrukt, dat ondubbelzinnige informatie wordt verstrekt over de activiteit van de stoffen.

Zoveel mogelijk dient de biologische activiteit per massa-eenheid te worden vermeld.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld :

- bij injecteerbare preparaten : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat, eventueel na reconstitutie e.d., kan worden gebruikt ;
 - bij geneesmiddelen, die in druppelvorm worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel corresponderend met het aantal druppels per ml of per g van de bereiding ;
 - bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend : met de massa of de eenheden van biologische activiteit van elk werkzaam bestanddeel per maateenheid.
- 3.2. Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale massa en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met de massa van het werkzame molekuulgedeelte of van de werkzame molekuulgedeelten.
- 3.3. Voor geneesmiddelen die een werkzaam bestanddeel bevatten, waarvoor voor het eerst in een Lid-Staat een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt ingediend, dient de kwantitatieve samenstelling voor een werkzaam bestanddeel dat een zout of een hydraat is, systematisch te worden uitgedrukt in de massa van het werkzame deel of de werkzame delen van het molekuul. Voor alle later in de Lid-Staten toegelaten geneesmiddelen moet de kwantitatieve samenstelling voor hetzelfde werkzame bestanddeel op dezelfde wijze worden vermeld.
- 3.4. Voor allergene producten dienen de kwantitatieve gegevens te worden uitgedrukt in eenheden van biologische activiteit, behalve voor goed gedefinieerde allergene producten, waarvoor de concentratie kan worden uitgedrukt in massa/volume-eenheid.
- 3.5. De eis dat het gehalte aan werkzame bestanddelen moet worden uitgedrukt in de massa van de werkzame delen, zoals beschreven in punt 3.3, is voor radiofarmaceutica eventueel niet van toepassing. Voor radionucliden dient de radioactiviteit te worden uitgedrukt in becquerel op een bepaalde datum en indien nodig op een bepaald tijdstip, met vermelding van de tijdzone. Tevens dient de aard van de straling te worden vermeld.

4. *Farmaceutisch onderzoek*

- 4.1. Op de keuze van samenstelling, bestanddelen en verpakking en de gewenste functie van de excipiënten van het eindproduct dient een toelichting te worden verstrekt. Deze toelichting moet zijn gebaseerd op wetenschappelijke gegevens uit farmaceutisch onderzoek. Een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd.
- 4.2. Voor radiofarmaceutica dient hierbij ook aandacht te worden geschonken aan de chemische en radiochemische zuiverheid en de relatie hiervan met de biologische distributie.

B. *Beschrijving van de bereidingswijze*

1. In de krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 4, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning gevoegde beschrijving van de bereidingswijze moet een bevredigend inzicht worden gegeven in de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten :

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen ;
- in geval van continue productie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindproduct ;
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipiënten evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt ; producten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld ; een overdosering moet worden vermeld en gemotiveerd ;

- de opgave van de fabricagestadia waarin monsternemingen plaatsvinden met het oog op procesbewaking, wanneer dit blijkens andere gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor kwaliteitscontrole van het eindprodukt;
- experimentele studies die, indien een niet standaard fabricagemethode is toegepast of indien dit essentieel is voor het produkt, de juistheid van het fabricageproces aantonen;
- voor steriele produkten moeten details worden opgenomen ten aanzien van de gebruikte sterilisatieprocédés en/of aseptische procedures.

2. Voor radiofarmaceutische kits dienen in de beschrijving van de bereidingswijze naast bijzonderheden omtrent de fabricage van de kit bijzonderheden te worden opgenomen omtrent de aanbevolen definitieve bewerkingen voor de ex tempore bereiding van het radioactieve geneesmiddel.

Voor radionucliden moeten de nucleaire reacties die zich afspeelen, nader worden verklaard.

C. Controle van de grondstoffen

1. In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan: alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in hoofdstuk A, punt 1.

Wanneer een

- werkzaam bestanddeel dat niet wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, of een
- werkzaam bestanddeel dat wordt beschreven in de Europese farmacopee of in de farmacopee van een Lid-Staat, maar dat wordt bereid volgens een methode die ertoe kan leiden dat er niet in de monografie van de desbetreffende farmacopee vermelde verontreinigingen achterblijven, en waarvoor de kwaliteitscontrole niet afdoende aan de hand van de monografie kan worden uitgevoerd,

wordt vervaardigd door een andere persoon dan de aanvrager, kan laatstgenoemde ervoor zorgen dat de gedetailleerde beschrijving van de fabricagemethode, de kwaliteitscontrole tijdens de fabricage en de procesvalidatie rechtstreeks door de fabrikant van het werkzame bestanddeel aan de bevoegde instanties wordt verstrekt. In dit geval dient de fabrikant de aanvrager echter alle gegevens te verstrekken die voor laatstgenoemde nodig kunnen zijn om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant dient de aanvrager schriftelijk te bevestigen dat hij ervoor zal zorgen dat de verschillende charges een constante samenstelling hebben en dat hij het fabricageprocédé of de specificaties niet zal wijzigen zonder de aanvrager hiervan op de hoogte te stellen. Documenten en bijzonderheden ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering dienen aan de bevoegde instanties te worden verstrekt.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punten 7 en 8, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven, met inbegrip van chargeanalyses, die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1.1. *In farmacopees opgenomen grondstoffen*

De monografieën van de Europese farmacopee zijn bindend voor alle daarin voorkomende produkten.

Voor de overige produkten kan iedere Lid-Staat, voor fabricages die op zijn grondgebied plaatsvinden, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor de toepassing van het bepaalde in artikel 4, tweede alinea, punt 7, van Richtlijn 65/65/EEG is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese farmacopee of van de farmacopee van één der Lid-Staten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door een gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopee of in de farmacopee van één der Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopee geverifieerde verontreinigingen in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze verontreinigingen alsmede van het maximaal toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoekmethode worden beschreven.

Kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van Richtlijn 78/25/EEG.

De op elke partij grondstoffen uit te voeren routineonderzoeken moeten worden vermeld in de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen. Als van andere onderzoeken dan de in de farmacopee vermelde gebruik wordt gemaakt, moet worden aangetoond dat de grondstoffen voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee.

Wanneer de specificatie in een monografie van de Europese farmacopee of in de nationale farmacopee van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen, kunnen de bevoegde instanties van de voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon een meer passende specificatie eisen.

Zij stellen de voor de betrokken farmacopee verantwoordelijke instanties hiervan op de hoogte. De voor het in de handel brengen van het produkt verantwoordelijke persoon verschaft de voor deze farmacopee verantwoordelijke instanties de bijzonderheden omtrent de opgegeven ontoereikendheid en de gebruikte aanvullende specificaties.

Wanneer een grondstof noch in de Europese farmacopee noch in de farmacopee van een Lid-Staat wordt beschreven, kan het aanvaardbaar zijn dat de monografie van een farmacopee van een derde land wordt gevolgd; in dat geval legt de aanvrager een exemplaar van de monografie over, indien nodig vergezeld van de validatie van de onderzoekprocedures in de monografie en, indien van toepassing, een vertaling.

1.2. *Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen*

Bestanddelen die in geen enkele farmacopee voorkomen, dienen te worden beschreven in een monografie die gegevens bevat over ieder der hieronder vermelde rubrieken:

- a) De benaming van de stof, overeenkomstig hoofdstuk A, punt 2, dient te worden aangevuld met de handelsnaam of de wetenschappelijke synoniemen.
- b) De definitie van de stof, op dezelfde wijze opgesteld als in de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name, indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een passende beschrijving van de syntheseweg te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren.
- c) De identificatieproeven kunnen worden beschreven als volledige technieken, zoals deze werden gebezigd voor de vervaardiging van het produkt, en als proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht.
- d) De zuiverheidsproeven dienen te worden beschreven in afhankelijkheid van alle te verwachten verontreinigingen, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van het geneesmiddel of de resultaten van het analytisch onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden.
- e) Bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke/menselijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin een meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste samenstellende stoffen nodig maakt, en het geval van produkten die een of meer groepen of bestanddelen met soortgelijke werking bevatten die als één geheel mogen worden bepaald.
- f) Wanneer materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong wordt gebruikt, moeten maatregelen worden beschreven om de afwezigheid van mogelijk pathogeen materiaal te garanderen.
- g) Voor radionucliden moeten de aard van de radionuclide, de identiteit van de isotoop, mogelijke verontreinigingen, de drager, het gebruik en de specifieke activiteit worden vermeld.
- h) Eventuele bijzondere voorzorgen die tijdens de opslag van de grondstoffen nodig kunnen zijn en, indien nodig, de maximale bewaartijd voordat de grondstof opnieuw moet worden onderzocht, dienen te worden vermeld.

1.3. *Fysisch-chemische eigenschappen die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden*

Onderstaande gegevens met betrekking tot al dan niet in de farmacopee opgenomen werkzame bestanddelen moeten als onderdeel van de algemene beschrijving van de werkzame bestanddelen worden vermeld, indien deze de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel beïnvloeden:

- kristalvormen en oplosbaarheidscoëfficiënten,
- afmeting van de deeltjes, eventueel na verpulvering,
- hydratatioestand,
- verdelingscoëfficiënt voor olie/water⁽¹⁾.

De eerste drie streepjes zijn niet van toepassing op stoffen die uitsluitend in opgeloste vorm worden gebruikt.

⁽¹⁾ De bevoegde instanties kunnen ook de pK- en pH-waarden vragen, indien zij deze gegevens onontbeerlijk achten.

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene producten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, gelden de in dit hoofdstuk vermelde eisen.

In de zin van dit hoofdstuk wordt onder „grondstoffen” verstaan : alle stoffen die bij de fabricage van het geneesmiddel worden gebruikt ; dit omvat alle bestanddelen van het geneesmiddel en, indien nodig, van de recipiënt, zoals genoemd in hoofdstuk A, punt 1, alsmede uitgangsstoffen zoals micro-organismen, weefsels van plantaardige of dierlijke oorsprong, cellen of vloeistoffen (met inbegrip van bloed) van menselijke of dierlijke oorsprong en biotechnologische celpreparaten. De herkomst en de bewerking van de grondstoffen dient te worden beschreven en gedocumenteerd.

Bij de beschrijving van de grondstoffen dient het fabricageprocédé te worden vermeld, alsmede procedures voor zuivering/inactivering met validatie daarvan en alle procedures voor procesbewaking die zijn bedoeld om de kwaliteit, de veiligheid en de constante samenstelling van de verschillende charges van het eindproduct te garanderen.

- 2.1. Wanneer celbanken worden gebruikt, moet worden aangetoond dat de celkarakteristieken bij de overgang naar het productieprocédé en daarna onveranderd zijn gebleven.
- 2.2. Entmaterialen, celbanken, collecties serum of plasma en andere materialen van biologische oorsprong en, indien mogelijk, de uitgangsstoffen waaruit deze zijn verkregen, dienen te worden onderzocht op vreemd materiaal.

Indien de aanwezigheid van mogelijk pathogeen vreemd materiaal onvermijdelijk is, mag het materiaal alleen worden gebruikt wanneer verwijdering en/of inactivering van dit materiaal bij de verdere bewerking van het produkt gewaarborgd is en moet dit worden aangetoond.

- 2.3. Indien mogelijk dient de produktie van vaccins te gebeuren met behulp van een zaailotsysteem en op basis van bekende celbanken ; voor serums moeten gedefinieerde collecties grondstoffen worden gebruikt.

Voor bacteriële en virale vaccins moeten de kenmerken van de infectiebron bij het entmateriaal worden aangetoond. Daarnaast moet voor levende vaccins de stabiliteit van de verzwakkingskarakteristieken bij het entmateriaal worden aangetoond ; als dit niet afdoende kan gebeuren, moeten de verzwakkingskarakteristieken tevens tijdens de productiefase worden aangetoond.

- 2.4. Voor allergene producten dienen de specificaties en controlemethoden voor het uitgangsmateriaal te worden beschreven. Deze beschrijving dient bijzonderheden te bevatten omtrent de wijze waarop het materiaal is verkregen, de voorbehandeling en de opslag.
- 2.5. Voor uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen dienen de herkomst en de criteria en procedures voor verzameling, vervoer en opslag van het uitgangsmateriaal te worden beschreven en gedocumenteerd.

Er moet gebruik worden gemaakt van gespecificeerde collecties uitgangsmateriaal.

3. Voor radiofarmaceutica valt onder grondstoffen ook het materiaal dat bedoeld is om te worden bestraald.

D. Controles op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging

1. De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punten 7 en 8, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

Deze proeven zijn noodzakelijk om de controle op de overeenkomst van het geneesmiddel met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager bij wijze van uitzondering, voor het eindproduct een analysemethode indient welke niet de kwantitatieve analyse van alle werkzame bestanddelen (of van alle bestanddelen van het excipiënt waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame bestanddelen) omvat.

Hetzelfde geldt wanneer procesbewaking bepalend is voor de kwaliteitscontrole van het eindproduct, met name wanneer het produkt in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

2. Voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene producten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, dienen de als aanbevelingen van de WHO gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria (Requirements for biological substances) als richtnoeren voor alle controles van productiefasen die niet in de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat zijn gespecificeerd.

Voor geïnactiveerde of gedetoxificeerde vaccins moet tijdens elke productiecyclus worden gecontroleerd of de inactivering of detoxificatie effectief is, tenzij deze controle moet worden uitgevoerd via een onderzoek waarvoor gevoelige dieren in beperkte hoeveelheden beschikbaar zijn. In dat geval dient het onderzoek te worden uitgevoerd totdat is aangetoond dat de productie constant is en er een correlatie is gelegd met afdoende procesbewaking, en daarna te worden vervangen door afdoende procesbewaking.

3. Voor gewijzigde of geadsorbeerde allergenen dienen de allergene producten tijdens een tussenfase, en wel zo laat mogelijk in het productieproces, kwalitatief en kwantitatief te worden gekarakteriseerd.

E. Controle op het eindproduct

1. Voor de controle van het eindproduct omvat een charge van een eindproduct alle eenheden in een bepaalde farmaceutische vorm, die zijn vervaardigd van dezelfde oorspronkelijke hoeveelheid materiaal en zijn onderworpen aan dezelfde reeks fabricage- en/of sterilisatiebewerkingen, of, in het geval van een continu productieproces, alle eenheden die in een bepaalde tijdsperiode zijn vervaardigd.

In de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen dient te worden vermeld welke onderzoeken bij elke charge van het eindproduct worden uitgevoerd. Voor onderzoeken die niet bij elke charge worden uitgevoerd, dient de frequentie te worden aangegeven. Ook tijdslijnen voor vrijgeving dienen te worden vermeld.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punten 7 en 8, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindproduct bij vrijgeving. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

De bepalingen van de monografieën voor farmaceutische vormen, immunologische serums, vaccins en radiofarmaceutische preparaten van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, van de farmacopee van een Lid-Staat zijn van toepassing op alle daarin gedefinieerde producten. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene producten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, die niet in de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de farmacopee van een Lid-Staat zijn gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de „Requirements for biological substances” van de WHO gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria als richtsnoeren.

Indien andere onderzoekprocedures en grenswaarden worden gebruikt dan zijn vermeld in de monografieën van de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat, dient te worden aangetoond dat het eindproduct, als het volgens deze monografieën zou worden onderzocht, zou voldoen aan de kwaliteitseisen van die farmacopee voor de betrokken farmaceutische vorm.

1.1. Algemene eigenschappen van het eindproduct

Bepaalde controles van algemene eigenschappen moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindproduct. Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, op mechanische, fysische of microbiologische proeven, op organoleptische eigenschappen, op fysische eigenschappen zoals dichtheid, pH, brekingsindex enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheidsgrenzen worden omschreven.

De testomstandigheden, de gebruikte apparatuur en de normen worden nauwkeurig beschreven wanneer zij niet voorkomen in de Europese farmacopee of de nationale farmacopees van de Lid-Staten; dit geldt ook voor de gevallen waarin de in de voorgeschreven farmacopees bedoelde methoden niet van toepassing zijn.

Bovendien worden de langs orale weg toe te dienen farmaceutische bereidingen in vaste vorm onderworpen aan onderzoek in vitro naar het vrijkomen en de oplosbaarheid van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen; dit onderzoek wordt ook uitgevoerd in geval van toediening langs een andere weg, indien de bevoegde instanties van de betrokken Lid-Staat dit nodig achten.

1.2. Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

De kwalitatieve en de kwantitatieve analyse van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen dienen te worden uitgevoerd bij een voor de charge representatief monster of bij een aantal afzonderlijk geanalyseerde gebruikseenheden.

De maximaal toelaatbare afwijkingen van de werkzame bestanddelen in het eindproduct mogen, tenzij hiervoor gegronde redenen aanwezig zijn, op het moment van de fabricage niet groter zijn dan $\pm 5\%$.

Op basis van stabiliteitsproeven moet de fabrikant de maximaal toelaatbare tolerantiegrenzen van het gehalte van het eindproduct aan de werkzame bestanddelen, die van kracht zijn tot aan het einde van de voorgestelde houdbaarheidsperiode, voorstellen en rechtvaardigen.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen van ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame bestanddelen niet in het eindproduct worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenproducten tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de kwalitatieve analyse van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient in dat geval te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de bevoegde autoriteiten in staat stelt na te gaan of het in de handel gebrachte geneesmiddel overeenstemt met de formule.

Een in vivo of in vitro biologische bepaling is verplicht, wanneer met fysisch-chemische methoden geen afdoende informatie over de kwaliteit van het produkt kan worden verkregen. Bij een dergelijke bepaling moeten zo mogelijk referentiematerialen worden gebruikt en statistische analyses worden uitgevoerd, zodat berekening van de betrouwbaarheidsgrenzen mogelijk is. Indien deze bepalingen niet bij het eindproduct kunnen worden gedaan, kunnen zij bij een tussenstap, zo laat mogelijk in het fabricageproces, worden uitgevoerd.

Wanneer uit de in hoofdstuk B vermelde gegevens blijkt dat bij de vervaardiging van het geneesmiddel een aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel wordt gebruikt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindproduct eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een kwalitatieve en/of kwantitatieve analyse van de afbraakprodukten.

1.3. *Kwalitatieve en kwantitatieve analyse van de bestanddelen van het excipiënt*

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiënt ten minste kwalitatief te worden bepaald.

Met de voor de kwalitatieve analyse van kleurstoffen voorgestelde onderzoekprocedure moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst die is opgenomen in de bijlage van Richtlijn 78/25/EEG.

De bepaling van de bovenste en de onderste grenswaarden is verplicht voor conserveermiddelen en van de bovenste grenswaarde voor alle andere bestanddelen van het excipiënt die fysiologische functies ongunstig kunnen beïnvloeden; de bepaling van de bovenste en onderste grenswaarden voor het excipiënt is verplicht als het de biologische beschikbaarheid van een werkzaam bestanddeel kan beïnvloeden, tenzij de biologische beschikbaarheid door andere passende proeven wordt gewaarborgd.

1.4. *Proeven betreffende de veiligheid*

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake veiligheid, zoals steriliteit, bacteriële endotoxinen, pyrogene werking en lokale tolerantie bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het produkt.

2. Voor alle controles op biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen, die niet in de Europese farmacopee of, in andere gevallen, in de nationale farmacopee van een Lid-Staat worden gespecificeerd, dienen de als aanbevelingen in de „Requirements for biological substances” van de WHO gepubliceerde procedures en aanvaardbaarheidscriteria als richtsnoeren.

3. Voor radiofarmaceutica moeten de zuiverheid van de radionucliden, de radiochemische zuiverheid en de specifieke activiteit worden beschreven. Wat het radioactiviteitsgehalte betreft, mag de afwijking van het op het etiket vermelde gehalte niet groter zijn dan $\pm 10\%$.

Voor generatoren moeten bijzonderheden worden verstrekt omtrent het onderzoek van moeder- en dochterradionucliden. Bij generator-eluatens moet er onderzoek worden gedaan naar de aanwezigheid van moederradionucliden en andere componenten van het generatorsysteem.

Voor kits moet onderzoek naar de werking van produkten na radioactieve labeling worden opgenomen in de specificaties van het eindproduct. Daarbij moet de radiochemische zuiverheid en de zuiverheid van de radionucliden van de radioactieve gelabelde stof afdoende worden gecontroleerd. Alle materialen die voor de radioactieve labeling van essentieel belang zijn, moeten kwalitatief en kwantitatief worden bepaald.

F. Houdbaarheidsproeven

1. De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 4, tweede alinea, punten 6 en 7, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

Er dient een beschrijving te worden gegeven van het onderzoek dat is uitgevoerd om de houdbaarheidstermijn, de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties aan het eind van de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn te bepalen.

Wanneer een eindprodukt afbraakprodukten kan opleveren, dient de aanvrager daarvan opgave te doen en analysemethoden en onderzoekprocedures te vermelden.

In de conclusies dienen de resultaten te worden opgenomen van analyses op grond waarvan de voorgestelde houdbaarheidstermijn onder de aanbevolen opslagomstandigheden en de specificaties van het eindprodukt aan het eind van de houdbaarheidstermijn onder deze aanbevolen opslagomstandigheden zijn bepaald.

Het maximaal aanvaardbare gehalte aan afbraakprodukten aan het eind van de houdbaarheidstermijn dient te worden vermeld.

Een beschrijving van de interactie tussen het produkt en de recipiënt moet worden overgelegd in alle gevallen waarin het mogelijk wordt geacht dat het risico van een dergelijke interactie bestaat, vooral wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosolen voor inwendig gebruik.

2. Indien voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen houdbaarheidsonderzoeken niet bij het eindprodukt kunnen worden uitgevoerd, is het aanvaardbaar onderzoeken die aanwijzingen omtrent de houdbaarheid opleveren, tijdens een tussenfase van de produktie, zo laat mogelijk in het fabricageproces, uit te voeren. Daarnaast moet de houdbaarheid van het eindprodukt met behulp van secundaire onderzoeken op een of andere wijze worden beoordeeld.
3. Voor radiofarmaceutica moet informatie worden verstrekt over de houdbaarheid van generatoren, kits en radioactief gelabelde produkten. Daarnaast moet de houdbaarheid tijdens het gebruik van radiofarmaceutica in recipiënten met meer dan één dosis worden gedocumenteerd.

DEEL 3

TOXICOLOGISCH EN FARMACOLOGISCH ONDERZOEK

I. Inleiding

1. De gegevens en bescheiden, die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

De Lid-Staten zorgen ervoor dat het veiligheidsonderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de bepalingen ten aanzien van goede laboratoriumpraktijken die zijn vastgelegd in de Richtlijnen 87/18/EEG⁽¹⁾ en 88/320/EEG⁽²⁾ van de Raad.

Uit het toxicologisch en farmacologisch onderzoek moeten blijken :

- a) de mogelijke toxiciteit van het produkt en eventuele gevaarlijke of ongewenste toxische effecten die bij de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bij de mens kunnen optreden ; bij de beoordeling hiervan moet rekening worden gehouden met de betrokken pathologische aandoening ;
- b) de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij de mens. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

Bovendien is het noodzakelijk de klinisten voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie.

2. Ingeval een farmaceutische specialiteit voor lokale toepassing is bestemd, dient men de resorptie te bestuderen, waarbij eveneens rekening dient te worden gehouden met een eventuele toepassing van het produkt op de beschadigde huid en resorptie via ander in aanmerking komend oppervlakteweefsel. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is, kan worden afgezien van onderzoek naar de systemische toxiciteit bij herhaalde toediening, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus en onderzoek van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming resorptie wordt aangetoond, moet toxicologisch onderzoek bij dieren worden verricht, inclusief, indien nodig, onderzoek naar de toxiciteit voor de foetus.

In alle gevallen moet het onderzoek tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd en histologische controles omvatten ; de mogelijkheid van sensibilisatie moet worden nagegaan en in de in afdeling II, hoofdstuk E, van dit deel genoemde gevallen moet de carcinogene werking worden onderzocht.

3. Voor biologische geneesmiddelen zoals vaccins, serums, toxinen, allergene produkten en uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen kan het nodig zijn de in dit deel vermelde eisen voor bepaalde produkten aan te passen ; de aanvrager dient dan ook een motivering te geven voor het uitgevoerde onderzoekprogramma.

Bij de vaststelling van het onderzoekprogramma dient rekening te worden gehouden met de volgende aspecten :

- Alle onderzoeken waarbij herhaalde toediening van het produkt nodig is, dienen zodanig te worden opgezet dat rekening wordt gehouden met de mogelijke inductie van en storing door antilichamen.
- Bestudering van de voortplantingsfunctie, van embryonale/foetale en perinatale toxiciteit, van een mogelijke mutagene werking en van een mogelijke carcinogene werking dient te worden overwogen. Wanneer de verdachte stof niet een werkzaam, maar een ander bestanddeel is, kan het onderzoek worden vervangen door validatie van de verwijdering van deze stof.

4. Voor radiofarmaceutica wordt aangenomen dat toxiciteit kan samenhangen met een stralingsdosis. Bij diagnose is dit ten gevolge van het gebruik van radiofarmaceutica en bij therapie is dit de gewenste eigenschap. Bij de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van radiofarmaceutica moet dan ook aandacht worden besteed aan de eisen die aan geneesmiddelen worden gesteld en stralingsdosimetrie-aspecten. De blootstelling van organen/weefsels aan straling dient te worden gedocumenteerd. Er moeten ramingen worden opgesteld van de geabsorbeerde stralingsdosis volgens een gespecificeerd internationaal erkend systeem via een bepaald toedieningsweg.
5. De toxicologische en farmacokinetische eigenschappen van een voor het eerst op farmaceutisch gebied gebruikte excipiënt dienen te worden bestudeerd.

⁽¹⁾ PB nr. L 15 van 17. 1. 1987, blz. 29.

⁽²⁾ PB nr. L 145 van 11. 6. 1988, blz. 35.

6. Wanneer er een mogelijkheid bestaat dat het geneesmiddel tijdens de opslag in aanzienlijke mate wordt afgebroken, moet rekening worden gehouden met de toxicologische eigenschappen van afbraakprodukten.

II Uitvoering van onderzoeken

A. Toxiciteit

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening

Onderzoek naar de acute toxiciteit is een kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen in het geneesmiddel in de mengverhouding en de fysisch-chemische toestand waarin zij in het produkt aanwezig zijn.

Het onderzoek naar de acute toxiciteit moet op twee of meer soorten zoogdieren van een bekende stam worden uitgevoerd, behalve wanneer het gebruik van één enkele soort gerechtvaardigd is. Normaliter dient het produkt langs ten minste twee wegen te worden toegediend: de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl de andere zekerheid moet geven dat er systemische blootstelling aan de stof optreedt.

Deze studie moet betrekking hebben op waargenomen verschijnselen, waaronder de lokale verschijnselen. De periode van observatie van de proefdieren moet door de deskundige zodanig worden bepaald, dat de schade aan of het herstel van weefsels of organen aan het licht komt: doorgaans zal dat een periode van 14 dagen zijn, maar zij mag niet minder dan zeven dagen bedragen, zonder de dieren evenwel aan een langdurig lijden bloot te stellen. Dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan een autopsie te worden onderworpen, evenals alle dieren die tot het eind van de observatieperiode in leven blijven. Wanneer een orgaan bij de autopsie macroscopische veranderingen vertoont, moet het verrichten van histopathologisch onderzoek worden overwogen. Uit de bij het onderzoek betrokken dieren dient zoveel mogelijk informatie te worden verkregen.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij eenmalige toediening dient zo te worden uitgevoerd dat verschijnselen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven zoveel mogelijk wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie van de approximatieve letale dosis worden verricht en moeten gegevens betreffende het verband tussen dosis en werking worden verkregen, hoewel een hoog niveau van nauwkeurigheid niet is vereist.

Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van toxiciteitsstudies, waarbij herhaalde toediening bij geschikte diersoorten is vereist.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of er zich nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening (sub-acute of chronische toxiciteit)

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de fysiologische en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van combinaties van werkzame bestanddelen vast te stellen en te bepalen welke relatie er bestaat tussen deze veranderingen en de dosering.

In het algemeen is het wenselijk twee onderzoeken te doen: een kort onderzoek, van twee tot vier weken, en een langer, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemd onderzoek heeft ten doel de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte produkt vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor geneesmiddelen die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkel onderzoek van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien de onderzoeker het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor het onderzoek een andere — hetzij langere hetzij kortere — duur te kiezen dan die welke hierboven zijn vermeld, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

Hij moet eveneens de gekozen doses verantwoorden.

Het onderzoek naar de toxiciteit bij herhaalde toediening moet op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren. Bij de keuze van de wijzen van toediening moet rekening worden gehouden met het voorgenomen therapeutische gebruik en met de resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening moeten duidelijk worden aangegeven.

Het is raadzaam de hoogste dosis zodanig te kiezen dat zij schadelijke gevolgen heeft; met behulp van de geringere doses kan dan de tolerantie marge van het produkt bij het dier worden bepaald.

Indien mogelijk en in elk geval bij experimenten op kleine knaagdieren moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met het belang van het betrokken probleem en moeten betrouwbaarheidsgrenzen kunnen worden vastgesteld.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van waarneming van het gedrag, de groei, hematologisch en biochemisch onderzoek, in het bijzonder die welke betrekking hebben op het uitscheidingsmechanisme, alsmede op basis van autopsieverslagen en de resultaten van het daarmee verband houdende histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kan het onderzoek naar de chronische toxiciteit op gepaste en door de onderzoeker verantwoorde wijze worden veranderd, behalve wanneer bij het onderzoek naar de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden.

B. *Onderzoek van de voortplantingsfunctie*

Indien de resultaten van ander onderzoek aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of voor de voortplantingsfunctie van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient dit op adequate wijze te worden onderzocht.

C. *Embryonale/foetale en perinatale toxiciteit*

Bij dit onderzoek wordt nagegaan welke toxische en met name teratogene effecten zich na de conceptie voordoen, wanneer het onderzochte produkt aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht.

Hoewel dit onderzoek tot dusver slechts een beperkte prognostische waarde heeft bij extrapolatie van de resultaten naar de mens, wordt aangenomen dat het belangrijke gegevens kan opleveren wanneer er zich bij voorbeeld resorptie, anomalieën enz. voordoen.

Het achterwege laten van dit onderzoek, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet voldoende worden gemotiveerd.

Onderzoek naar embryonale en foetale toxiciteit dient in normale gevallen bij twee zoogdiersoorten te worden uitgevoerd, waarvan er één geen knaagdiersoort is. Peri- en postnataal onderzoek dient bij ten minste één soort te worden uitgevoerd. Wanneer bekend is dat het metabolisme van een geneesmiddel bij een bepaalde soort te vergelijken is met dat bij de mens, is het gewenst in elk geval deze soort te gebruiken. Tevens is het wenselijk dat een van de soorten dezelfde is als bij het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening.

De bijzonderheden van het onderzoek (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling van de resultaten) mogen worden vastgesteld aan de hand van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend en van de statistische significantie die de resultaten moeten hebben.

D. *Mutagene werking*

Het onderzoek naar de mutagene werking heeft tot doel veranderingen aan het licht te brengen die door een substantie teweeg worden gebracht in het erfelijke materiaal van individuen of cellen, met als gevolg dat de nakomelingen hiervan blijvende, erfelijke verschillen met hun voorgangers vertonen. Dit onderzoek is verplicht voor elke nieuwe substantie.

Het aantal, de soorten en de criteria voor de evaluatie van de resultaten worden vastgesteld met inachtneming van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend.

E. *Carcinogene werking*

Onderzoek waarbij een eventuele carcinogene werking blijkt, is in de regel verplicht bij:

- a) produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij carcinogeen of cocarcinogeen zijn;
- b) produkten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht;
- c) produkten die verdachte resultaten hebben opgeleverd bij onderzoek naar de mutagene werking of bij ander kortlopend onderzoek naar de carcinogene werking.

Ook kan dergelijk onderzoek worden verlangd voor stoffen die worden opgenomen in geneesmiddelen die mogelijk gedurende een lange levensperiode regelmatig zullen worden toegevoerd.

Bij de vaststelling van de wijze waarop het onderzoek wordt uitgevoerd, wordt rekening gehouden met de stand van de wetenschap op het tijdstip van de indiening van het dossier.

F. *Farmacodynamica*

Onder farmacodynamica wordt verstaan het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte veranderingen in de functies van het fysiologische systeem, ongeacht of deze functies normaal zijn of experimenteel worden gewijzigd.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (dosis-effect-curves, tijd-effect-curves enz.) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een produkt een hogere therapeutische werkzaamheid wordt aangegeven, moeten het verschil en de statistische significantie worden aangetoond.

In de tweede plaats moet een algemene farmacologische karakterisering van het produkt worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van bijwerkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies van het fysiologische systeem te worden onderzocht en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichter liggen bij de doses die de hoofdwerkingen veroorzaken, waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

De bij het onderzoek gebruikte technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de onderzoeker dient hun wetenschappelijke waarde aan te tonen. De experimentele gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en indien dit relevant is voor het onderzoek, moet de statistische significantie ervan worden aangegeven.

Behoudens aannemelijke motivering moet men ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses onderzoeken.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen worden onderzocht op grond van hetzij farmacologische premissen hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moeten bij het farmacodynamische onderzoek de interacties worden aangetoond die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op het klinische onderzoek gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte effecten kunnen worden aangetoond bij dieren en moet ten minste het belang van eventuele neveneffecten worden onderzocht.

Indien een combinatie een nieuw werkzaam bestanddeel bevat, moet dit vooraf grondig zijn bestudeerd.

G. *Farmacokinetica*

Onder farmacokinetica wordt verstaan het onderzoek naar de verandering die het werkzame bestanddeel in het organisme ondergaat. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biologische omzetting en de uitscheiding van de stof.

De bestudering van deze verschillende fasen kan geschieden met behulp van fysische, chemische of biologische methoden, alsmede door waarneming van de farmacodynamische werking van het produkt zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie (d.w.z. biologische omzetting en uitscheiding) zijn noodzakelijk voor produkten waarbij deze gegevens onmisbaar zijn om de dosering bij de mens te bepalen, voor chemotherapeutische produkten (antibiotica enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnose enz.).

Bij farmacologisch werkzame stoffen is farmacokinetisch onderzoek noodzakelijk.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de bepalingen van deze richtlijn bestudeerde stoffen kan het farmacokinetische onderzoek achterwege blijven, indien het toxicologische onderzoek en het klinische onderzoek zulks rechtvaardigen.

H. *Lokale tolerantie*

Het doel van onderzoek naar lokale tolerantie is om na te gaan of geneesmiddelen (zowel werkzame bestanddelen als excipiënten) worden getolereerd op plaatsen in het lichaam die na toediening bij klinisch gebruik met het produkt in contact kunnen komen. De onderzoekstrategie moet zodanig worden opgezet dat alle mechanische effecten van toediening of de zuiver fysisch-chemische werking van het produkt kunnen worden onderscheiden van de toxicologische of farmacodynamische effecten.

DEEL 4

KLINISCHE DOCUMENTATIE

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn 65/65/EEG bij de aanvraag voor een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende bepalingen ingediend.

Een klinisch onderzoek is een systematische bestudering van geneesmiddelen bij menselijke proefpersonen, patiënten of gezonde vrijwilligers, om van experimentele produkten de effecten te weten te komen of te controleren en/of eventuele bijwerkingen te signaleren en/of de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding te bestuderen om de werkzaamheid en de veiligheid van deze produkten vast te stellen.

De beoordeling van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinisch onderzoek, met inbegrip van klinisch farmacologisch onderzoek, opgezet om, gelet op de therapeutische indicaties voor gebruik bij de mens, de werkzaamheid en veiligheid van het produkt bij normaal gebruik te bepalen. De therapeutische voordelen moeten zwaarder wegen dan de mogelijke gevaren.

A. Algemene eisen

De krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn 65/65/EEG over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of het geneesmiddel voldoet aan de criteria voor het afgeven van een vergunning voor het in de handel brengen. Een eerste vereiste is dan ook dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische onderzoeken, zowel de positieve als de negatieve, worden overgelegd.

Klinisch onderzoek moet altijd worden voorafgegaan door adequaat farmacologisch en toxicologisch onderzoek, dat in overeenstemming met de eisen van deel 3 van deze bijlage bij dieren is uitgevoerd. De onderzoeker moet kennis nemen van de conclusies die uit het farmacologische en toxicologische onderzoek zijn getrokken en de aanvrager moet hem dan ook ten minste het onderzoekersdossier ter beschikking stellen, waarin alle relevante informatie is opgenomen die voor het begin van een klinisch onderzoek bekend is, zoals chemische, farmaceutische en biologische gegevens, toxicologische, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens bij dieren en de resultaten van eerder uitgevoerd klinisch onderzoek, alsmede afdoende gegevens om de aard, de omvang en de duur van het voorgestelde onderzoek te motiveren; op verzoek moet het volledige farmacologische en toxicologische rapport ter beschikking worden gesteld. Voor materiaal van menselijke of dierlijke oorsprong dienen alle beschikbare middelen te worden gebruikt om ervoor te zorgen dat er vóór het begin van het onderzoek geen infectueus materiaal wordt overgedragen.

B. Uitvoering van het onderzoek**1. Goede klinische praktijken**

1.1. Het ontwerp, de uitvoering en de rapportage van alle fasen van het klinische onderzoek, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, moeten in overeenstemming met de goede klinische praktijken gebeuren.

1.2. Al het klinische onderzoek dient in overeenstemming met de in de huidige herziening van de Verklaring van Helsinki vastgelegde ethische beginselen te worden uitgevoerd. Als regel moet elke proefpersoon, na te zijn voorgelicht, uit vrije wil ook toestemming geven en deze toestemming moet worden vastgelegd.

Het protocol, de procedures (met inbegrip van de statistische opzet) en de documentatie van het onderzoek worden door de opdrachtgever en/of de onderzoeker voor advies voorgelegd aan de desbetreffende ethische commissie. Het onderzoek mag niet beginnen, voordat het schriftelijke advies van deze commissie is ontvangen.

1.3. Er moeten vooraf vastgestelde, systematisch schriftelijk vastgelegde procedures zijn voor de organisatie, de uitvoering, de verzameling van de gegevens, de documentatie en de verificatie bij klinisch onderzoek.

1.4. Voor radiofarmaceutica dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd onder verantwoordelijkheid van een arts met een vergunning voor het gebruik van radionucliden voor medische doeleinden.

2. Archivering

De persoon die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, treft voorzieningen voor de archivering van documentatie:

a) De onderzoeker zorgt ervoor dat de identificatiecodes van de patiënt gedurende ten minste 15 jaar na de voltooiing of stopzetting van het onderzoek worden bewaard.

- b) Patiëntbestanden en andere brongegevens worden bewaard gedurende de maximale periode die in het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk wordt toegestaan.
- c) De opdrachtgever of andere eigenaar van de gegevens bewaart alle andere documentatie over het onderzoek zolang het produkt in de handel is. Dit geldt voor :
 - het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het gebruikte onderzoekprodukt, het geneesmiddel dat als referentie werd gebruikt en/of de placebo ;
 - de standaard-werkvoorschriften ;
 - alle schriftelijke adviezen over het protocol en de procedures ;
 - het onderzoekersdossier ;
 - statussen voor alle proefpersonen ;
 - het eindrapport ;
 - indien beschikbaar, het audit-certificaat (de audit-certificaten).
- d) Het eindrapport wordt door de opdrachtgever of de latere eigenaar gedurende vijf jaar nadat het produkt niet meer in de handel is, bewaard.

Elke verandering in het eigendomsrecht van de gegevens moet worden gedocumenteerd.

Alle gegevens en documenten moeten op verzoek ter beschikking van de bevoegde instanties worden gesteld.

C. Weergave van de resultaten

1. De gegevens over elk klinisch onderzoek moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken :
 - het protocol, met inbegrip van de beweegredenen, de doelstellingen en de statistische opzet en methodologie van het onderzoek, alsmede de omstandigheden waaronder het is uitgevoerd en beheerd, en bijzonderheden omtrent het gebruikte onderzoekprodukt ;
 - indien beschikbaar, het audit-certificaat (de audit-certificaten) ;
 - de lijst van onderzoekers, waarbij elke onderzoeker zijn naam, adres, aanstellingen, kwalificaties en klinische taken vermeldt, aangeeft waar het experiment werd uitgevoerd en de informatie voor elke patiënt, met inbegrip van statussen voor elke proefpersoon, individueel verzamelt ;
 - het eindrapport, getekend door de onderzoeker, en voor multicenter-onderzoek, door alle onderzoekers of door de coördinerende (hoofd)onderzoeker.
2. Bovengenoemde gegevens over klinische onderzoeken worden naar de bevoegde instanties gezonden. In overleg met de bevoegde instanties kan de aanvrager echter een deel van deze informatie weglaten. Op verzoek dient onmiddellijk de volledige documentatie te worden verstrekt.
3. De klinische bevindingen moeten voor elk onderzoek worden samengevat ; hierbij moeten worden vermeld :
 - a) het aantal behandelde patiënten en het geslacht van deze patiënten ;
 - b) de wijze van selectie voor en de leeftijdsverdeling van de groepen patiënten waarbij het onderzoek is uitgevoerd, en de controlegroepen ;
 - c) het aantal patiënten wier deelname aan het onderzoek voortijdig is gestaakt en de redenen hiervoor ;
 - d) wanneer gecontroleerde proeven volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep
 - niet aan enige therapie onderworpen is geweest,
 - een placebo heeft ontvangen,
 - een geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is,
 - een andere behandeling dan therapie met geneesmiddelen heeft gekregen ;
 - e) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen ;
 - f) nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere of menstruerende vrouwen) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen ;
 - g) parameters of beoordelingscriteria voor de werkzaamheid en de resultaten, uitgedrukt in deze parameters ;
 - h) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet van het onderzoek en de variabiliteit hiertoe nopen.

4. De onderzoeker moet in zijn conclusies aan de hand van de onderzoekresultaten een uitspraak doen over de veiligheid bij normaal gebruik, de compatibiliteit en de werkzaamheid van het produkt, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling, alsmede eventuele bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen bij overdosering. Bij rapportage van de resultaten van een in verschillende centra uitgevoerd onderzoek moet de hoofdonderzoeker in zijn conclusies namens alle centra een uitspraak doen over de veiligheid en werkzaamheid van het onderzoekprodukt.
5. Daarnaast moet de onderzoeker steeds de gedane waarnemingen vermelden ten aanzien van:
 - a) eventuele verschijnselen van gewenning, toxicomanie of ontwenning;
 - b) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;
 - c) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van het onderzoek zijn uitgesloten;
 - d) eventuele sterfgevallen die zich tijdens het onderzoek of gedurende de controleperiode daarna hebben voorgedaan.
6. Voor een nieuwe combinatie van geneeskrachtige stoffen moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor nieuwe geneesmiddelen en hiermee moet worden aangetoond dat de combinatie veilig en werkzaam is.
7. Wanneer gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moet hiervoor een motivering worden gegeven. Als in de loop van het onderzoek onvoorziene resultaten aan het licht komen, moet nader preklinisch, toxicologisch en farmacologisch onderzoek worden uitgevoerd en bestudeerd.

Als het geneesmiddel is bestemd voor langdurige toediening, moeten gegevens worden vermeld omtrent eventuele wijziging van de farmacologische werking na herhaalde toediening en over de vaststelling van de dosering op lange termijn.

D. Klinische farmacologie

1. *Farmacodynamica*

De farmacodynamische werking die is gecorreleerd aan de werkzaamheid, dient te worden aangetoond door middel van onder andere:

- de dosis/respons-relatie en het tijdsverloop hiervan;
- een motivering voor de dosering en de wijze van toediening;
- indien mogelijk, de werkingswijze.

De farmacodynamische werking die niet is gecorreleerd aan de werkzaamheid, moet worden beschreven.

Voor de motivering van conclusies omtrent bepaalde, mogelijke therapeutische werkingen is het op zich niet voldoende dat er bij de mens farmacodynamische effecten worden aangetoond.

2. *Farmacokinetica*

De volgende farmacokinetische kenmerken moeten worden beschreven:

- absorptie (snelheid en mate);
- distributie;
- metabolisme;
- uitscheiding.

Klinisch significante kenmerken, zoals de gevolgen van de kinetische gegevens voor het doseringsschema, vooral voor risicopatiënten, en verschillen tussen de mens en de bij het preklinische onderzoek gebruikte diersoorten moeten worden beschreven.

3. *Interacties*

Als het geneesmiddel normaliter gelijk met andere geneesmiddelen wordt toegediend, moeten gegevens worden vermeld over onderzoek bij gelijktijdige toediening, dat is uitgevoerd om een mogelijke verandering van de farmacologische werking aan te tonen.

Als er farmacodynamische/farmacokinetische interacties zijn tussen de stof en andere geneesmiddelen of stoffen als alcohol, cafeïne, tabak of nicotine, waarvan kan worden aangenomen dat zij gelijktijdig worden gebruikt, of als dergelijke interacties waarschijnlijk zijn, moeten deze worden beschreven en besproken; het gaat hierbij vooral om de klinische relevantie en de samenhang met de vermelding van interacties in de samenvatting van de kenmerken van het produkt die overeenkomstig artikel 4 bis, punt 5.6, van Richtlijn 65/65/EEG wordt ingediend.

E. Biologische beschikbaarheid/biologische equivalentie

Wanneer dit nodig is, bij voorbeeld wanneer de therapeutische dosis in de buurt ligt van de toxische dosis of uit voorafgaand onderzoek afwijkingen zijn gebleken die verband kunnen houden met farmacokinetische eigenschappen, zoals een variabele absorptie, moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht.

Daarnaast moet de biologische beschikbaarheid worden onderzocht wanneer dit nodig is om biologische equivalentie aan te tonen voor de geneesmiddelen die worden genoemd in artikel 4, tweede alinea, punt 8, onder i), ii) en iii), van Richtlijn 65/65/EEG.

F. Klinische werkzaamheid en veiligheid

1. In het algemeen dient klinisch onderzoek te worden uitgevoerd met controlegroepen en, indien mogelijk, met aselechte indeling; voor een andere opzet moet een motivering worden gegeven. De behandeling van de controlegroepen zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door ethische overwegingen; zo kan het in bepaalde gevallen zinvoller zijn de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel te vergelijken met die van een bestaand geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde is aangetoond, dan deze te vergelijken met de werking van een placebo.

Zoveel mogelijk, maar vooral bij onderzoeken waarbij de werking van het produkt niet objectief kan worden gemeten, moeten maatregelen worden genomen om vertekening te voorkomen, zoals methoden voor aselechte indeling en blind onderzoek.

2. Het protocol van het onderzoek moet een degelijke beschrijving van de te gebruiken statistische methoden bevatten, alsmede een vermelding van het aantal patiënten en de redenen waarom zij in het onderzoek zijn opgenomen (met inbegrip van berekeningen van de betekenis van het onderzoek), het te gebruiken significantieniveau en een beschrijving van de statistische eenheid. Maatregelen om vertekening te vermijden, in het bijzonder de methoden voor de aselechte indeling, moeten worden gedocumenteerd. Het betrekken van een groot aantal proefpersonen bij een onderzoek mag niet worden beschouwd als een adequate vervanging voor een onderzoek met een deugdelijke controleopzet.
3. Klinische verklaringen over de werkzaamheid of veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik, die niet wetenschappelijk zijn gestaafd, kunnen niet als geldig bewijs worden aanvaard.
4. De waarde van gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel bij normaal gebruik wordt sterk verhoogd als deze gegevens afkomstig zijn van verschillende bevoegde, onafhankelijk van elkaar werkende onderzoekers.
5. Voor vaccins en serums zijn de immunologische status en de leeftijd van de onderzoekpopulatie en de lokale epidemiologie van essentieel belang en deze moeten tijdens het onderzoek worden gevolgd en volledig worden beschreven.

Voor levende, verzwakte vaccins moet het klinische onderzoek zodanig worden opgezet dat een mogelijke overdracht van het immuniserende agens van gevaccineerde naar niet gevaccineerde proefpersonen wordt geconstateerd. Indien overdracht mogelijk is, moeten de genotypische en de fenotypische stabiliteit van het immuniserende agens worden bestudeerd.

Voor vaccins en allergene produkten dienen de vervolgonderzoeken in geschikte immunologische studies te voorzien, zo mogelijk door de hoeveelheid opgewekte antilichamen vast te stellen.

6. De relevantie van de verschillende onderzoeken voor de beoordeling van de veiligheid en de correctheid van de beoordelingsmethoden dienen in het deskundigenrapport te worden besproken.
7. Alle ongewenste voorvallen, zoals abnormale laboratoriumwaarden, moeten afzonderlijk worden vermeld en besproken, vooral
 - in samenhang met de totale negatieve ervaringen en
 - gerelateerd aan de aard, de ernst en het oorzakelijke verband van de effecten.
8. Er dient een kritische beoordeling te worden gegeven van de relatieve veiligheid, rekening houdend met bijwerkingen en gerelateerd aan
 - de te behandelen ziekte,
 - andere therapeutische benaderingen,
 - specifieke kenmerken bij bepaalde groepen patiënten,
 - preklinische gegevens op het gebied van toxicologie en farmacologie.
9. Er moeten aanbevelingen worden gedaan voor de wijze van gebruik om het optreden van bijwerkingen zoveel mogelijk te beperken.

G. Documentatie voor aanvragen in uitzonderlijke omstandigheden

Wanneer de aanvrager voor bepaalde therapeutische indicaties kan aantonen dat hij geen volledige gegevens over de kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid bij normaal gebruik kan verschaffen omdat

- de indicaties waarvoor het desbetreffende produkt is bedoeld, zo zelden voorkomen dat van de aanvrager niet redelijkerwijs kan worden verwacht dat hij volledige gegevens verstrekt of

- volledige gegevens vanwege de stand van de wetenschappelijke kennis op dat moment niet kunnen worden verstrekt of
- het verzamelen van deze informatie zou indruisen tegen algemeen aanvaarde beginselen van de medische ethiek,

kan de vergunning voor het in de handel brengen worden afgegeven op de volgende voorwaarden :

- a) De aanvrager voltooit een gespecificeerd onderzoekprogramma binnen een bepaalde periode, die door de bevoegde instantie wordt vastgesteld ; op basis van dit programma wordt het baten/risico-profiel opnieuw beoordeeld.
- b) Het desbetreffende geneesmiddel mag alleen op medisch voorschrift worden verstrekt en mag in bepaalde gevallen alleen onder streng medisch toezicht, eventueel in een ziekenhuis, en voor radiofarmaceutica door een bevoegd persoon worden toegediend.
- c) In de bijsluiters en alle overige medische informatie moet de arts erop attent worden gemaakt dat er over het desbetreffende geneesmiddel tot op heden in bepaalde gespecificeerde opzichten nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

H. Ervaringen na het in de handel brengen

1. Als het geneesmiddel al in andere landen is toegelaten, moet informatie worden verstrekt over bijwerkingen van het betrokken geneesmiddel en van geneesmiddelen die hetzelfde werkzame bestanddeel of dezelfde werkzame bestanddelen bevatten, indien mogelijk gerelateerd aan de gebruikte hoeveelheid. Ook informatie over wereldwijd onderzoek naar de veiligheid van het geneesmiddel dient te worden vermeld.

Onder bijwerking wordt hier verstaan : een reactie die schadelijk en niet voorzien is en die optreedt bij doses die normaal bij de mens worden gebruikt voor preventie, het stellen van een diagnose of de behandeling van een ziekte of voor de wijziging van een fysiologische functie.

2. Voor vaccins die al in andere landen zijn toegelaten, moet, indien deze beschikbaar is, informatie worden verstrekt over de controle van gevaccineerde personen, om te kunnen beoordelen in hoeverre de desbetreffende ziekte bij deze personen voorkomt in vergelijking met niet gevaccineerde personen.
 3. Voor allergene producten dient de reactie in perioden met een verhoogde blootstelling aan antigeen te worden gespecificeerd.
-