Αριθμός 146

Οι περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2004, οι οποίοι εκδόθηκαν από το Υπουργικό Συμβούλιο δυνάμει των διατάξεων του άρθρου 103 του περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμου, αφού κατατέθηκαν στη Βουλή των Αντιπροσώπων και εγκρίθηκαν από αυτή, δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας σύμφωνα με το εδάφιο (3) του άρθρου 3 του περί Καταθέσεως στη Βουλή των Αντιπροσώπων των Κανονισμών που Εκδίδονται με Εξουσιοδότηση Νόμου, Νόμου (Ν. 99 του 1989 όπως τροποποιήθηκε με το Ν. 227 του 1990).

ΟΙ ΠΕΡΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΧΡΗΣΗΣ (ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΠΡΟΜΗΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΙΜΩΝ) ΝΟΜΟΙ ΤΟΥ 2001 ΕΩΣ 2004

Κανονισμοί με βάση το άρθρο 103(2)(β)

Για σκοπούς εναρμόνισης με τα άρθρα 8(3)(α) έως (ε), 10(2), 120, 121 και το Παράρτημα Ι της πράξης της Ευρωπαϊκής Κοινότητας με τίτλο—

«Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση» (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67).

Το Υπουργικό Συμβούλιο, μετά από εισήγηση του Συμβουλίου Φαρμάκων, ασκώντας τις εξουσίες που του χορηγούνται με βάση τις διατάξεις της παραγράφου (β) του εδαφίου (2) του άρθρου 103 των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Νόμων του 2001 έως 2004 εκδίδει τους ακόλουθους Κανονισμούς.

70(I) του 2001
83(I) του 2002
35(I) του 2004.

1. Οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται ως οι περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Αδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2004.

Συνοπτικός τίτλος.

2. Στους παρόντες Κανονισμούς, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια—

Ερμηνεία.

«Επιτροπή Δεοντολογίας» σημαίνει την Επιτροπή Δεοντολογίας που ορίζει το Υπουργικό Συμβούλιο.

3.—(1) Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων που συνοδεύουν την αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (γ), (δ), (στ), (ζ) και (η), του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνάδει με τις διατάξεις του Παραρτήματος των παρόντων Κανονισμών.

Πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα.

Παράρτημα.

(2) Σε περίπτωση κατά την οποία υποβάλλεται βιβλιογραφική τεκμηρίωση, δυνάμει της επιφύλαξης της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, οι διατάξεις του Παραρτήματος των παρόντων Κανονισμών εφαρμόζονται αναλόγως.

4. Με την έναρξη ισχύος των παρόντων Κανονισμών, οι περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Αδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2001 καταργούνται.

Κατάργηση.
Επίσημη Εφημερίδα, Παράρτημα Τρίτο (I): 4.5.2001.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

(Κανονισμός 3)

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

ΜΕΡΟΣ Ι

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

1. Το παρόν Παράρτημα αποτελείται από τμήματα γενικού χαρακτήρα που περιλαμβάνουν απαιτήσεις για όλες τις κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων και τμήματα που περιέχουν πρόσθετες ειδικές απαιτήσεις για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα και για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος.

2. Κατά την κατάρτιση του φακέλου που συνοδεύει την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας ο αιτητής πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις εκάστοτε εκδιδόμενες από το Συμβούλιο Φαρμάκων κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων.

3. Στην αίτηση πρέπει να περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που αφορούν την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος είτε είναι ευνοϊκές είτε είναι δυσμενείς για το προϊόν. Ιδιαίτερα πρέπει να παρέχονται όλες οι σχετικές λεπτομέρειες για τις φαρμακοτοξικολογικές ή κλινικές μελέτες ή δοκιμασίες του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες δεν ολοκληρώθηκαν ή εγκαταλείφθηκαν.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. Διοικητικές Πληροφορίες

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

συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας.

2. Επίσης, πρέπει να παρέχονται το όνομα και η διεύθυνση του αιτητή, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων για τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών συστατικών) και, όπου αρμόζει, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

3. Ο αιτητής πρέπει να αναφέρει τον αριθμό των τόμων της τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, όπου αρμόζει, τα δείγματα που υποβάλλει.

4. Στα διοικητικά στοιχεία πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παρασκευής όπως ορίζονται στο άρθρο 39 του Νόμου, κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των συνοπτικών περιγραφών των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 11 του Νόμου όπως έχουν εγκριθεί από κράτη-μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.

Β. Συνοπτική Περιγραφή των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

5. Ο αιτητής πρέπει να προτείνει μία συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 11 του Νόμου.

6. Επιπρόσθετα, ο αιτητής πρέπει να υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών του φαρμακευτικού προϊόντος.

Γ. Εκθέσεις Εμπειρογνωμόνων

7. Η έκθεση του εμπειρογνώμονα, η οποία υποβάλλεται δυνάμει των διατάξεων του άρθρου 12 του Νόμου, πρέπει να περιλαμβάνει κριτική αξιολόγηση της ποιότητας του προϊόντος και των δοκιμασιών, που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα και στον άνθρωπο και να προβάλλει όλα τα σχετικά με την αξιολόγηση αυτής στοιχεία. Πρέπει να συντάσσεται με τρόπο ώστε ο αναγνώστης να κατανοεί σαφώς τις ιδιότητες, την ποιότητα, τις προτεινόμενες προδιαγραφές και μεθόδους ελέγχου, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του προϊόντος.

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

9. Κάθε έκθεση εμπειρογνώμονα συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Πρέπει να φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και να συνοδεύεται από σύντομη περίληψη των στοιχείων που αφορούν την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική πείρα του εμπειρογνώμονα. Πρέπει να δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτητή.

ΜΕΡΟΣ III

ΧΗΜΙΚΟΙ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Α. Εισαγωγή

1. Όλες οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την αντίστοιχη πρόοδο της επιστήμης και να είναι διαδικασίες των οποίων η καταλληλότητα έχει αξιολογηθεί. Πρέπει δε να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης τους.

2. Οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να δύναται να αναπαράγονται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται κατόπιν αίτησης του Συμβουλίου Φαρμάκων. Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται πρέπει να αποτελεί αντικείμενο επαρκούς περιγραφής, συνοδευόμενης ενδεχομένως από διάγραμμα. Η ποιοτική σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνεται, εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία κράτους-μέλους, η ανωτέρω περιγραφή δύναται να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Β. Ποιοτική και Ποσοτική Σύνθεση των Συστατικών

3. Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων που συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση αδείας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (γ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνάδουν με τους ακόλουθους κανόνες:

3.1 Ποιοτικά στοιχεία:

(α) ως "ποιοτικά στοιχεία" όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

(i) του ή των δραστικών συστατικών,

(ii) του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξαρτήτως φύσης και ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί, περιλαμβανομένων των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των βοηθητικών μέσων, των σταθεροποιητικών, των πυκνωτικών, των γαλακτοματοποιητών, των διορθωτικών της γεύσης, των αρωματικών ουσιών κλπ,

(iii) των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος της φαρμακοτεχνικής μορφής που προορίζονται για κατάποση, ή γενικά που χορηγούνται στον ασθενή, όπως κάψουλες ή κάψουλες από ζελατίνα, όστιες, περιβλήματα υποθέτων, κλπ·

(β) τα στοιχεία αυτά πρέπει να συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για την στοιχειώδη συσκευασία και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισίματός της, καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα που συνοδεύουν το φαρμακευτικό προϊόν και με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί το προϊόν·

(γ) όσον αφορά τα "κιτ" τα οποία υφίστανται ραδιενεργό σήμανση μετά την παράδοσή τους από τον παρασκευαστή, ως δραστικό συστατικό θεωρείται το τμήμα του σκευάσματος το οποίο προορίζεται για να φέρει ή να δεσμεύει το ραδιονουκλεΐδιο. Πρέπει να παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του ραδιονουκλεΐδίου. Πρέπει επίσης να αναφέρονται τυχόν ενώσεις που είναι σημαντικές για τη ραδιοενεργό σήμανση·

(δ) σε μια γεννήτρια (generator) θεωρούνται δραστικά συστατικά και το μητρικό και το θυγατρικό ραδιονουκλεΐδιο.

3.2 Με την επιφύλαξη της εφαρμογής- των λοιπών διατάξεων της παραγράφου (γ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, ως "συνήθεις όροι", που προορίζονται για την περιγραφή των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να νοούνται:

(α) Για τα προϊόντά που παρατίθενται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία ενός των κρατών-μελών, υποχρεωτικά η κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονογραφίας, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποιία,

(β) για τα λοιπά προϊόντα, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία ή, ελλείψει αυτής, από την ακριβή επιστημονική ονομασία. Τα προϊόντα που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας, προσδιορίζονται με περιγραφή της προέλευσης και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, όπου αρμόζει, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια,

(γ) για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα "Ε", σύμφωνα με τις διατάξεις των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών του 2004.

3.3 Ποσοτικά στοιχεία:

(α) Για την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται, για κάθε δραστικό συστατικό, η μάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας, είτε ανά μονάδα λήψης, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου,

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

(γ) κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, πρέπει να αναφέρεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας,

(δ) οι ανωτέρω πληροφορίες πρέπει να συμπληρώνονται:

(i) για εναίσιμα παρασκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στην στοιχειώδη συσκευασία μιας δόσης, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση μετά την ανασύσταση·

(ii) για τα φαρμακευτικά προϊόντα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων ανά χιλιοστόλιτρα ή ανά γραμμάριο του προϊόντος·

(iii) για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τις άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις μετρημένες σε μάζα ή μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρημένη δόση,

(ε) τα δραστικά συστατικά υπό μορφή ενώσεων ή παραγώγων, πρέπει να προσδιορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου,.

(στ) για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικό συστατικό το οποίο αποτελεί αντικείμενο αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά στη Δημοκρατία, η δήλωση ποσότητας ενός δραστικού συστατικού το οποίο είναι άλας ή υδροξείδιο πρέπει να εκφράζεται συστηματικά ως μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όσον αφορά το ανωτέρω δραστικό συστατικό, πρέπει να εκφράζεται κατά τον ίδιο τρόπο, στην περίπτωση που φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κράτος-μέλος και αποτελεί αντικείμενο αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας στη Δημοκρατία,

(ζ) για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η ποσοτική σύνθεση πρέπει να εκφράζεται σε μονάδες βιολογικής δραστικότητας, εκτός από την περίπτωση των καλώς καθορισμένων αλλεργιογόνων προϊόντων, των οποίων η συγκέντρωση μπορεί να εργαστεί σε μάζα ανά μονάδα όγκου,

(γ) για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα "Ε", σύμφωνα με τις διατάξεις των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών του 2004.

3.3 Ποσοτικά στοιχεία:

(α) Πα την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται, για κάθε δραστικό συστατικό, η μάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας, είτε ανά μονάδα λήψης, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου,

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

(γ) κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, πρέπει να αναφέρεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας,

(δ) οι ανωτέρω πληροφορίες πρέπει να συμπληρώνονται:

(β) σε περίπτωση συνεχούς" παρασκευής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,

(γ) τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παρασκευής με δήλωση της ποσότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται· οι ποσότητες, εν τούτοις, των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που επιβάλλει η φαρμακευτική μορφή. Πρέπει να γίνεται αναφορά των προϊόντων που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παρασκευής· οποιαδήποτε περίσσεια πρέπει να αναφέρεται και να αιτιολογείται,

(δ) τον προσδιορισμό των σταδίων της παρασκευής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό ελέγχους κατά τη διάρκεια της παρασκευής, όσες φορές προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του φακέλου ότι αυτές είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος,

(ε) πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαδικασίας παρασκευής στις περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παρασκευής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παρασκευής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν,

(στ) για τα αποστειρωμένα προϊόντα, λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστείρωσης και/ή τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.

6. Για τα "κιτ", η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει επίσης λεπτομέρειες σχετικά με τη βιομηχανική παρασκευή του "ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος. Για τα ραδιονουκλεϊδια πρέπει να παρατίθενται και οι πυρηνικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα.

(η) η υποχρέωση έκφρασης της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά ως μάζα δραστικών τμημάτων, σύμφωνα με το στοιχείο (στ) ανωτέρω, μπορεί να μην εφαρμόζεται για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια πρέπει να εκφράζεται σε διασπάσεις ανά δευτερόλεπτο (Bq), σε δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι αναγκαίο, σε δεδομένη ώρα αναφέροντας την ωριαία άτρακτο. Πρέπει επίσης να αναφέρεται ο τύπος της ραδιενέργειας.

3.4 Ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών :

(α) η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και της στοιχειώδους συσκευασίας, καθώς και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να αιτιολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακευτικών μορφών· πρέπει επίσης να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περίσσειας δραστικής ουσίας,

(β) για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνεται και εξέταση της χημικής/ραδιοχημικής καθαρότητας και της σχέσης της προς τη βιοκατανομή.

Γ. Περιγραφή του Τρόπου Παρασκευής

4. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που συνάπτεται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων της παραγράφου (δ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να διατυπώνεται κατά τρόπο που δίνει ικανοποιητική εικόνα της φύσης των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

5. Η πιο πάνω περιγραφή πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον:

(α) αναφορά των διαφόρων σταδίων της παρασκευής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακευτική διαμόρφωση, ενδεχομένως να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,

9. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (ζ) και (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τα δραστικά συστατικά, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο της ποιότητας όλων των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και των εγγράφων πρέπει να συνάδουν με τους ακόλουθους κανόνες:

9.1 Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες:

(α) οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, επιβάλλονται για όλα τα παρατιθέμενα σ[1] αυτήν προϊόντα,

(β) για τα λοιπά προϊόντα, το Συμβούλιο Φαρμάκων δύναται να επιβάλλει για τις παρασκευές που πραγματοποιούνται στην επικράτειά της Δημοκρατίας, την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας,

(γ) η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός από τα κράτη-μέλη αρκεί για την εφαρμογή των διατάξεων της παραγράφου (ζ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου· στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων ανάλυσης δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπ* αναφορά φαρμακοποιία,

Δ. Έλεγχος των Πρώτων Υλών

7. ΣΤΟ παρόν Υπομέρος, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια -

"πρώτες ύλες" σημαίνει όλα τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος και, αν είναι ανάγκη, την στοιχειώδη συσκευασία καθώς αυτά αναφέρονται ανωτέρω στην υποπαράγραφο 3.1.

8. Σε περίπτωση που:

(α) . Ένα δραστικό συστατικό που δεν περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία κράτους-μέλους, ή

(β) ένα δραστικό συστατικό που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία κράτους-μέλους και παρασκευάζεται με μια μέθοδο η οποία ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στην μονογραφία της φαρμακοποιίας και για το οποίο η μονογραφία δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή ικανοποιητικού ποιοτικού ελέγχου,

δεν παρασκευάζεται από τον αιτητή, ο τελευταίος μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου βιομηχανικής παρασκευής, τα στοιχεία ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής και της διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου, να παρέχονται απευθείας στο Συμβούλιο Φαρμάκων από τον παρασκευαστή του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή όμως, ο παρασκευαστής πρέπει να παρέχει στον αιτητή όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες του για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτητή να εξασφαλίσει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει σχετικά τον αιτητή.

μονογραφίας από φαρμακοποιία τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή, ο αιτητής υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον είναι αναγκαίο, από την αξιολόγηση καταλληλότητας των διαδικασιών ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, όπου αρμόζει.

9.2 Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποιία:

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

(α) η ονομασία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της υποπαραγράφου 3.2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα-

(β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο παρόμοιο εκείνου που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τις αναγκαίες διευκρινήσεις, ιδίως εφόσον είναι αναγκαίο σε ό,τι αφορά τη μοριακή δομή και πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής· προκειμένου περί προϊόντων που δύνανται να προσδιοριστούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται μια ουσία σταθερή, τόσο ως προς τη σύνθεσή της, όσο και ως προς τις επενέργειές της-

(γ) οι μεθόδοι προσδιορισμού της ταυτότητας δύναται να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη του προϊόντος, και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως·

(δ) οι δοκιμασίες καθαρότητας πρέπει να περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμείξεων, ιδίως εκείνων που δύνανται να έχουν επιβλαβή ενέργεια και, αν είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αίτησης, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη

(δ) στην περίπτωση που μία πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους-μέλους έχει παρασκευασθεί σύμφωνα με τη μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις οι οποίες δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποιίας, οι προσμείξεις αυτές πρέπει να δηλώνονται μαζί με την ένδειξη του ανωτάτου επιτρεπτού ορίου και να περιγράφεται κατάλληλη διαδικασία δοκιμών,

(ε) οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση να ανταποκρίνονται στις διατάξεις των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών του 2004,

(στ) οι συνηθισμένες δοκιμές κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται κατά την αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας· σε περίπτωση που γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στην φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής,

(ζ) σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας κράτους-μέλους δεν αρκεί για να εξασφαλίζει την ποιότητα της ουσίας, το Συμβούλιο Φαρμάκων δύναται να ζητήσει από τον αιτητή καταλληλότερες προδιαγραφές,.

(η) το Συμβούλιο Φαρμάκων ενημερώνει σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας. Ο αιτητής πρέπει να παρέχει στις αρχές της φαρμακοποιίας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις υποτιθέμενες ελλείψεις της μονογραφίας καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν,

(θ) σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία κράτους-μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η εφαρμογή μιας

(δ) συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος· το Συμβούλιο Φαρμάκων δύναται να ζητήσει επίσης τις τιμές ρΚ και ρΗ αν θεωρεί ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες:

Νοείται ότι, τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

10. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος, εφαρμόζονται οι διατάξεις της παρούσας παραγράφου:

(α) για τους σκοπούς της παραγράφου αυτής, ως "πρώτες ύλες" νοούνται όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο όρος περιλαμβάνει τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος, και, εφόσον είναι αναγκαίο, της στοιχειώδους συσκευασίας του, όπως αναφέρεται στην υποπαράγραφο 3.1 ανωτέρω, καθώς και τα υλικά εκκίνησης όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, κύτταρα ή βιολογικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωϊκής προέλευσης και βιοτεχνολογικού κυτταρικού κατασκευάσματος. Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών πρέπει να περιγράφονται και να τεκμηριώνονται,

(β) η περιγραφή των πρώτων υλών πρέπει να περιλαμβάνει τη στρατηγική της παρασκευής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανοποίησης με την αξιολόγηση της καταλληλότητάς τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος,

(γ) στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδει-κνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παρασκευή και μετέπειτα,

(δ) σπόροι, τράπεζες κυττάρων, σύνολα ορού ή πλάσματος και άλλα υλικά

σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος ή να διαταράξουν τα αναλυτικά αποτελέσματα·

(ε) ως προς τα σύνθετα προϊόντα φυτικής ή ζωϊκής ή ανθρώπινης προέλευσης, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περίπτωσης όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών, και της περίπτωσης προϊόντων που περιέχουν μία ή περισσότερες ομάδες ουσιών με ανάλογη δραστικότητα, για τις οποίες δύναται να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού·

(στ) όταν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης πρέπει να περιγράφονται τα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία δυνητικός παθογόνων παραγόντων·

(ζ) για τα ραδιονουκλεϊδια πρέπει να αναφέρεται η φύση του ραδιονουκλεϊδίου, η ταυτότητα του ισοτόπου, οι πιθανές προσμείξεις, ο φορέας, η χρήση και η ειδική δραστικότητα·

(η) παρέχονται οι τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναποθήκευση της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης πριν από την επανάληψη των δοκιμών.

9.3 Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα:

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

(α) κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας·

(β) μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κονιοποίηση·

(γ) κατάσταση ενυδάτωσης·

Ε. Ειδικά Μέτρα για την Πρόληψη της Μετάδοσης Ζωϊκών Σπογγόδων Εγκεφαλοπαθειών

12. Ο αιτητής πρέπει να αποδεικνύει ότι το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα αναφορικά με την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης μέσω των φαρμακευτικών προϊόντων, των παραγόντων που προκαλούν τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των ζώων, όπως ενημερώνονται εκάστοτε.

ΣΤ. Έλεγχος στα Ενδιάμεσα Προϊόντα της Παρασκευής

13. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση αδείας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (ζ) και (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει **να** περιλαμβάνουν ιδίως τις λεπτομέρειες που σχετίζονται με τους ελέγχους στο προϊόν, οι οποίοι δύνανται να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παρασκευής, με σκοπό την πιστοποίηση της σταθερότητας των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παρασκευής.

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

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

βιολογικής προέλευσης και, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά εκκίνησης από τα οποία παράγονται, πρέπει να ελέγχονται όσον αφορά τους τυχαίους παράγοντες· στην περίπτωση που η παρουσία τυχαίων δυνητικά παθογόνων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, η πρώτη ύλη χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση και/ή αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να αξιολογείται,

(ε) όταν είναι δυνατόν, η παρασκευή εμβολίων πρέπει να βασίζεται σε σύστημα παρτίδων σπόρων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων· για τους ορούς, πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένα σύνολα πρώτων υλών· για τα εμβόλια που περιέχουν βακτήρια και ιούς, τα χαρακτηριστικά του παθογόνου παράγοντα πρέπει να αποδεικνύονται στο σπόρο. Επιπρόσθετα, για τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένισης, πρέπει να αποδεικνύεται και αυτή στο σπόρο· αν η απόδειξη αυτή δεν επαρκεί, τα χαρακτηριστικά εξασθένισης πρέπει να αποδεικνύονται και σε στάδιο παρασκευής,

(στ) για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, πρέπει να περιγράφονται οι προδιαγραφές και οι μέθοδοι ελέγχου για το υλικό εκκίνησης· η περιγραφή πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τη συλλογή, την προκατεργασία και την εναποθήκευση,

(ζ) για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα ανθρωπίνου αίματος, πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και οι διαδικασίες συλλογής, μεταφοράς και εναποθήκευσης του υλικού εκκίνησης· καθορισμένα σύνολα υλικού εκκίνησης πρέπει να χρησιμοποιούνται.

11. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, οι πρώτες ύλες πρέπει να περιλαμβάνου τα υλικά στόχου της ακτινοβολίας.

21. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα, που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (ζ) και (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου περιλαμβάνουν ιδίως τις λεπτομέρειες που σχετίζονται με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόν κατά την αποδέσμευση του. Καθ' όσον αφορά τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα ισχύουν τα ακόλουθα:

(α) οι διατάξεις των μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας κράτους-μέλους για τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τους ανοσοορούς, τα εμβόλια και τα ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα, εφαρμόζονται σε όλα τα προϊόντα που καθορίζονται σ' αυτές. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία κράτους-μέλους, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες της Παγκόσμιας- Οργάνωσης Υγείας, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές,

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

22. Αναφορικά με τα γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος ισχύουν τα ακόλουθα:

(α) ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά

16. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευαστεί από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, (Απαιτήσεις για τις Βιολογικές Ουσίες) χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές για όλους τους ελέγχους των σταδίων παρασκευής οι οποίοι δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους-μέλους.

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

18. Για τα τροποποιημένα ή προσροφημένα αλλεργιογόνα, τα αλλεργιογόνα προϊόντα προσδιορίζονται ποιοτικά και ποσοτικά σ' ένα ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παρασκευής.

Ζ. Έλεγχος του Τελικού Προϊόντος

19. ΣΤΟ παρόν Υπομέρος, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια-

«παρτίδα τελικού προϊόντος» σημαίνει το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρασκευασθεί και/ή αποστειρωθεί μαζί ή, στην περίπτωση συνεχούς παρασκευαστικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

20. Η αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παραθέτει τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται πάντοτε πρέπει να αναφέρεται η συχνότητά τους. Πρέπει να παρέχονται δε, τα όρια για την αποδέσμευση του προϊόντος.

ευαίσθητες έρευνες δύσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παρασκευής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν δύναται να παραλείπεται, υπό το ρητό όρο ότι αυτοί οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παρασκευής· η εξαίρεση αυτή δεν δύναται να εκτείνεται στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών η απλοποιημένη αυτή τεχνική πρέπει τότε να συμπληρώνεται με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στο Συμβούλιο Φαρμάκων να επαληθεύει αν το φαρμακευτικό προϊόν που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση,

(ε) ένας in vivo ή in vitro προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητας είναι υποχρεωτικός εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος· ο προσδιορισμός αυτός πρέπει να περιλαμβάνει, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης· όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δύναται να πραγματοποιηθούν σε ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παρασκευής,

(στ) όταν από τις παρεχόμενες στο Υπομέρος Γ ενδείξεις προκύπτει ότι χρησιμοποιήθηκε σημαντική περίσσεια δραστικού συστατικού για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει, όπου αρμόζει, τη χημική και, εφόσον χρειάζεται, την τοξικοφαρμακολογική μελέτη της αλλοίωσης που έχει υποστεί η ουσία αυτή και ενδεχομένως το χαρακτηρισμό και/ή τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδόμησης.

24. Αναφορικά με τον προσδιορισμό της ταυτότητας και ποσοτικό προσδιορισμό των συστατικών του εκδόχου ισχύουν τα ακόλουθα:

(α) στο μέτρο που αυτό είναι αναγκαίο, τα συστατικά του ή των εκδόχων πρέπει να αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους,

(β) η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητος

χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διάθλασης· για κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτητή,

(β) οι συνθήκες των πειραμάτων, όπου αρμόζει ο εξοπλισμός και τα όργανα, που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών-μελών· το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες,

(γ) περαιτέρω, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα, πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτες IN VITRO της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσής του ή των δραστικών συστατικών· αυτές οι μελέτες πρέπει να διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, αν το Συμβούλιο Φαρμάκων το κρίνει αναγκαίο.

23. Αναφορικά με τον προσδιορισμό της ταυτότητας και τον ποσοτικό προσδιορισμό του ή των δραστικών συστατικών ισχύουν τα ακόλουθα:

(α) ο προσδιορισμός της ταυτότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών πρέπει να πραγματοποιούνται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παρασκευής ή σε ορισμένο αριθμό μονάδων δόσης που εξετάζονται μεμονωμένα,

(β) εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, δεν μπορούν να υπερβαίνουν το ±5% κατά τη στιγμή της παρασκευής,

(γ) με βάση τις δοκιμές σταθερότητας, ο παρασκευαστής πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ανοχής για την περιεκτικότητα σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος του προϊόντος,

(δ) σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών πολυαρίθμων ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες θα απαιτούσε

(δ) για τις γεννήτριες (generators) απαιτούνται λεπτομέρειες σχετικά με τις δοκιμασίες στα μητρικά και θυγατρικά ραδιονουκλεϊδια· όσον αφορά τα εκλούσματα των γεννητριών πρέπει να παρέχονται δοκιμές για τα μητρικά ραδιονουκλεϊδια και για τα άλλα στοιχεία του συστήματος γεννητριών,

(ε) για τα "κιτ" , οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνουν δοκιμασίες για την απόδοση των προϊόντων μετά τη ραδιενεργό σήμανση· πρέπει να περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι της ραδιοχημικής και ραδιονουκλεϊδικής καθαρότητας της ραδιοσημασμένης ένωσης· πρέπει να προσδιορίζεται η ταυτότητα και να πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός όλων των σημαντικών για τη ραδιενεργό σήμανση υλικών.

Η. Δοκιμασίες Σταθερότητας

26. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (στ) και (ζ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, υποβάλλονται ως ακολούθως:

(α) ο αιτητής έχει υποχρέωση να περιγράψει τις έρευνες, οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινομένης διαρκείας, των υποδεικνυόμενων συνθηκών διατήρησης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος,

(β) στην περίπτωση που ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδόμησης, ο αιτητής πρέπει να δηλώνει τα εν λόγω προϊόντα και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και διαδικασίες ελέγχου,

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

των χρωστικών υλών πρέπει να καθιστά δυνατή την επαλήθευση ότι αυτές περιέχονται στο Παράρτημα Ι που συναρτάται στους περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμούς του 2004,

(γ) τα συντηρητικά υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο και όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες υπόκεινται σε δοκιμασίες για το ανώτατο όριο· το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο, αν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιας δραστικής ουσίας, εκτός και αν η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλες κατάλληλες δοκιμασίες.

25. Αναφορικά με τις δοκιμασίες ασφάλειας·

(α) ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση για έκδοση αδείας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελο πρέπει να περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφάλειας όπως στειρότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμές πρέπει να διενεργούνται ως συνήθης διαδικασία για να εξακριβώνεται η ποιότητα του προϊόντος,

(β) για όλους του ελέγχους βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους-μέλους, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τις βιολογικές ουσίες,

(γ) για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιγράφονται η ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η ειδική δραστικότητα· όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ραδιενέργεια, αυτή δεν μπορεί να αποκλίνει από εκείνη η οποία αναφέρεται στην ετικέτα κατά ±10%,

ενέργειες ή παρενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσης για τον άνθρωπο· αυτές, πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την παθολογική κατάσταση·

(ü) τις φαρμακολογικές του ιδιότητες, σε ποιοτική και ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση στον άνθρωπο· όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να δύναται να γενικεύονται. Εφόσον ενδείκνυται, χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές δοκιμασίες κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων,

(γ) περαιτέρω, πρέπει να γίνεται ενημέρωση των κλινικών ιατρών όσον αφορά τη δυνατότητα της χρησιμοποίησης του προϊόντος στη θεραπευτική.

2. Στην περίπτωση που φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, πρέπει να ερευνάται η συστηματική απορρόφηση, λαμβάνοντας επίσης υπόψη την ενδεχόμενη χρήση του προϊόντος ως επίθεμα σε δέρμα που παρουσιάζει τραύματα και την πιθανή απορρόφηση μέσω άλλων επιφανειών. Μόνο στην περίπτωση που έχει αποδειχθεί ότι η απορρόφηση υπ' αυτές τις συνθήκες είναι αμελητέα, δύναται να παραλειφθούν οι δοκιμασίες τοξικότητας και ο έλεγχος της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Στην περίπτωση που, κατά τη διάρκεια του κλινικού πειραματισμού αποδεικνύεται συστηματική απορρόφηση, πρέπει να διεξάγονται οι δοκιμασίες τοξικότητας σε ζώα, περιλαμβανομένων, κατά περίπτωση των δοκιμασιών εμβρυακής τοξικότητας.

3. Σε όλες τις περιπτώσεις οι δοκιμασίες τοπικής ανοχής μετά από επανειλημμένη χρήση, πρέπει να διεξάγονται με ιδιαίτερη φροντίδα και να περιλαμβάνουν ιστολογικούς ελέγχους. Πρέπει να αντιμετωπίζεται η έρευνα για τη δυνατότητα ευαισθητοποίησης και να ερευνάται η καρκινογενετική ενέργεια στις περιπτώσεις που προβλέπονται στην παράγραφο 14 του παρόντος Μέρους.

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

(δ) το μέγιστο ποσοστό προϊόντων αποικοδόμησης στο τέλος της διάρκειας ισχύος πρέπει να αναφέρεται,

(ε) μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ του προϊόντος και της στοιχειώδους συσκευασίας σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης θεωρείται πιθανός, ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσης, πρέπει να υποβάλλεται.

27. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος, όταν οι δοκιμασίες σταθερότητας δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δοκιμασίες ενδεικτικές της σταθερότητας δύναται να διεξάγονται σε ενδιάμεσο στάδιο όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παρασκευής. Επιπρόσθετα, η σταθερότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να αξιολογείται με άλλες δευτερεύουσες δοκιμασίες.

28. Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα των γεννητριών, των "κιτ" και των ραδιοσημασμένων προϊόντων. Επίσης, πρέπει να τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη χρήση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων στις φύσιγγες πολλαπλής χρήσης.

ΜΕΡΟΣ IV

ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Α. Εισαγωγικές Διατάξεις

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνάδουν με τα ακόλουθα:

(α) οι δοκιμασίες ασφαλείας διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής,

(β) οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να εμφαίνουν:

(i) τα όρια τοξικότητας του προϊόντος και τις τυχόν επικίνδυνες

Β. Καθιερωμένη Ιατρική Χρήση

9. Προκειμένου να αποδειχθεί, σύμφωνα με τις διατάξεις της υποπαραγράφου (αα) της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, ότι το ή τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης Και, παρουσιάζουν αποδεκτά επίπεδα ασφαλείας, εφαρμόζονται οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες:

(α) οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να διαπιστωθεί η καθιερωμένη ιατρική χρήση των συστατικών ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο χρησιμοποιήθηκε η ουσία, οι ποσοτικές συνιστώσες της χρήσης της ουσίας, ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η χρήση της ουσίας (όπως προκύπτει από τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και η συνοχή των επιστημονικών αξιολογήσεων· ως εκ τούτου, για τον προσδιορισμό της καθιερωμένης χρήσης δύναται να απαιτηθεί να ληφθούν υπόψη διάφορες χρονικές περίοδοι· σε όλες τις περιπτώσεις, πάντως, η απαιτούμενη χρονική περίοδος για τον προσδιορισμό της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης συστατικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της συγκεκριμένης ουσίας ως φαρμακευτικό προϊόν στην Ευρωπαϊκή Ένωση,

(β) η τεκμηρίωση την οποία υποβάλλει ο αιτητής πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της ασφάλειας και να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει σε σχετική βιβλιογραφική επισκόπηση, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες διεξαχθείσες πριν και μετά τη θέση σε κυκλοφορία και τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία με αντικείμενο την κτηθείσα πείρα υπό μορφή επιδημιολογικών μελετών και ιδίως συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών· πρέπει να υποβάλλεται παντός είδους τεκμηρίωση, τόσο θετική όσο αρνητική,

(γ) αναφορικά με την έλλειψη πληροφοριών θα πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους, παρά την έλλειψη ορισμένων μελετών, τεκμαίρεται η ύπαρξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας,

5. Κατά την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμασιών λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

(α) οι δοκιμασίες που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή πρόκληση αντισωμάτων και η παρεμβολή τους,

(β) εξετάζεται το ενδεχόμενο μελέτης της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας των μεταλλαξιογόνων και καρκινογόνων ιδιοτήτων· όταν ενέχονται συστατικά εκτός του ή των δραστικών συστατικών οι μελέτες αυτές δύναται να παραλειφθούν εφόσον επιβεβαιωθεί η απομάκρυνσή τους.

6. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αναγνωρίζεται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με τη δόση της ακτινοβολίας. Στη διαγνωστική, αυτό αποτελεί συνέπεια της χρήσης ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων ενώ στη θεραπευτική αποτελεί επιθυμητή ιδιότητα. Συνεπώς, η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνει υπόψη απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσιμετρικές πτυχές της ακτινοβόλησης. Η έκθεση οργάνων και ιστών στις ακτινοβολίες πρέπει να τεκμηριώνεται. Οι εκτιμήσεις για την απορροφούμενη δόση της ακτινοβολίας πρέπει να υπολογίζονται με βάση καθορισμένο και διεθνώς αναγνωριμενο σύστημα για μια δεδομένη οδό χορήγησης.

7. Η τοξικότητα και η φαρμακοκινητική των εκδόχων που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα πρέπει να ερευνάται.

8. Σε περίπτωση ενδεχόμενης σημαντικής αποικοδόμησης του φαρμακευτικού προϊόντος κατά την αποθήκευσή του, πρέπει να προβλέπεται μελέτη των τοξικολογικών ιδιοτήτων των προϊόντων αποικοδόμησης.

(γ) η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να περιγράφει τα παρατηρηθέντα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών αντιδράσεων η περίοδος παρατήρησης των πειραματόζωων πρέπει να καθορίζεται από τον ερευνητή και να είναι επαρκής για να καταδειχθεί η βλάβη ή η αποκατάσταση ιστών ή οργάνων· η περίοδος αυτή διαρκεί συνήθως 14 ημέρες και δεν μπορεί να είναι μικρότερη των 7 ημερών, χωρίς όμως να υποβάλλονται τα ζώα σε μακρά δοκιμασία· τα ζώα που πεθαίνουν κατά την περίοδο παρατήρησης μπορούν να υποβληθούν σε νεκροψία όπως επίσης και όλα τα ζώα που επιβιώνουν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης· σε κάθε όργανο το οποίο κατά τη νεκροψία παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις, πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ιστοπαθολογικών εξετάσεων· από τα ζώα, που χρησιμοποιούνται στη μελέτη, πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες,

(δ) οι δοκιμασίες τοξικότητας, δι΄ εφάπαξ χορήγησης, πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο ώστε να αποκαλύπτονται τα σημεία οξείας τοξικότητας και να αξιολογείται, στο μέτρο που αυτό είναι δυνατόν, ο τρόπος επέλευσης του θανάτου· πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλα είδη ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσης και να συλλέγονται στοιχεία για τη σχέση δόσης αποτελέσματος χωρίς όμως να απαιτείται ψηλό επίπεδο ακριβείας,

(ε) οι μελέτες αυτές δύναται να παράσχουν ένδειξη για τις πιθανές επιπτώσεις της οξείας υπερδοσολογίας στον άνθρωπο και να χρησιμεύσουν στη διαμόρφωση μελετών τοξικότητας στις οποίες απαιτείται επανειλημμένη χορήγηση δόσης στα κατάλληλα είδη ζώων,

(στ) σε περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών, η μελέτη πρέπει να διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να ελέγχεται η ύπαρξη ή μη φαινομένων επαύξησης της τοξικότητας ή η εμφάνιση καινοφανών τοξικών ενεργειών.

10.2 Τοξικότητα δι' επανειλημμένης χορήγησης ("υποξεία" και "χρονία" τοξικότητα):

(α) στην παρούσα υποπαράγραφο εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια-

(δ) η έκθεση των εμπειρογνωμόνων πρέπει να επεξηγεί την καταλληλότητα των υποβαλλόμενων δεδομένων που αφορούν προϊόν διαφορετικό από εκείνο που πρόκειται να τεθεί σε κυκλοφορία· η έκθεση πρέπει επίσης να αναφέρει κατά πόσο το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρείται παρεμφερές με το προϊόν για το οποίο πρόκειται να εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας παρά τις υφιστάμενες διαφορές,

(ε) ιδιαίτερη σημασία έχει η κτηθείσα πείρα μετά την κυκλοφορία προϊόντων που περιέχουν τα ίδια συστατικά και οι αιτητές θα πρέπει να επικεντρώνουν την προσοχή τους στο θέμα αυτό.

Γ. Διεξαγωγή των Δοκιμών

10. Τοξικότητα.

10.1 Τοξικότητα δι΄ εφάπαξ χορήγησης:

(α) στην παρούσα υποπαράγραφο εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια -

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

(β) η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε 2 ή περισσότερα είδη θηλαστικών καθορισμένης καταγωγής, εκτός των περιπτώσεων όπου δικαιολογείται η χρησιμοποίηση ενός είδους· πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 2 διαφορετικοί οδοί χορήγησης: μία να είναι ίδια ή όμοια με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο και μία άλλη που να εξασφαλίζει τη συστηματική έκθεση στην ουσία,

οι επιβλαβείς ενέργειες· οι μικρότερες δόσεις επιτρέπουν, τότε, τον καθορισμό των ορίων ανοχής του προϊόντος στο ζώο,

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

(ι) η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων πρέπει να βασίζεται στην εξέταση της συμπεριφοράς, της ανάπτυξης, του τύπου αίματος και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα όργανα απέκκρισης, καθώς και σε εκθέσεις νεκροψίας συνοδευόμενες από ιστολογικές εξετάσεις· ο τύπος και η έκταση κάθε κατηγορίας εξετάσεων πρέπει να επιλέγονται λαμβάνοντας υπόψη το είδος του ζώου που χρησιμοποιείται και την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων,

(ια) στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ήδη ουσιών που έχουν ερευνηθεί, σύμφωνα με τις διατάξεις των παρόντων Κανονισμών, οι μακροχρόνιες δοκιμές δύνανται, με αιτιολόγηση από τον πειραματιστή, να απλοποιούνται καταλλήλως, με την εξαίρεση των περιπτώσεων όπου οι εξετάσεις οξείας και υποξείας τοξικότητας καταδεικνύουν αύξηση της τοξικότητας ή νέες τοξικές ενέργειες·

11. Εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας:

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

12. Εμβρυακή και περιγεννητική τοξικότητα:

(α) η έρευνα αυτή συνίσταται στην εξέταση των τοξικών ενεργειών, ιδίως των τερατογενετικών, που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο προϊόν της σύλληψης, όταν το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται στο θήλυ κατά τη διάρκεια της κύησης,

«δοκιμασίες τοξικότητας, δι΄ επανειλημμένης χορήγησης» σημαίνει τις δοκιμασίες που αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές και/ή ανατομοπαθολογικές αλλοιώσεις, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφάνισης αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτηση με τη δοσολογία,

(β) γενικά, πρέπει να γίνονται δύο δοκιμασίες: μία βραχυχρόνια, διαρκείας 2 έως 4 εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμογής,

(γ) σκοπός αυτής της ανωτέρω δοκιμασίας είναι να προσδιοριστούν πειραματικά τα όρια της μη τοξικής δόσης του εξεταζομένου προϊόντος, και η συνήθης διάρκεια αυτής πρέπει να είναι 3 έως 6 μήνες,

(δ) για τα φαρμακευτικά προϊόντα, που πρέπει να χορηγούνται εφάπαξ στον άνθρωπο, πρέπει να εκτελείται μία μοναδική δοκιμασία διαρκείας 2 έως 4 εβδομάδων,

(ε) στην περίπτωση που ο υπεύθυνος ερευνητής, λαμβανομένης υπόψη της προβλεπομένης διάρκειας χρήσης στον άνθρωπο, κρίνει πρόσφορο να υιοθετήσει διαφορετικές διάρκειες πειραματισμού, μεγαλύτερες ή μικρότερες, από τις αναφερόμενες ανωτέρω, υποχρεούται να δικαιολογήσει αυτό καταλλήλως,

(στ) περαιτέρω, ο ερευνητής, πρέπει να δικαιολογήσει τις επιλεγείσες δόσεις,

(ζ) οι δοκιμασίες, δι΄ επανειλημμένων δόσεων, πρέπει να διεξάγονται σε 2 είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Η εκλογή της ή των οδών χορήγησης πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτές που προβλέπονται για τη θεραπευτική χρήση και τις δυνατότητες απορρόφησης· ο τρόπος και η συχνότητα των χορηγήσεων πρέπει να αναφέρονται σαφώς,

(η) επιπρόσθετα, πρέπει να επιλέγεται η μέγιστη δόση, ώστε να εμφανίζονται

αποσκοπεί στην αποκάλυψη των μεταβολών που προκαλούνται από κάποια ουσία στο γενετικό υλικό ατόμων ή κυττάρων, με αποτέλεσμα οι απόγονοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και κληρονομικό,

(β) η μελέτη αυτή απαιτείται για κάθε νέα ουσία,

(γ) ο αριθμός, οι τύποι και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων πρέπει να καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.

14. Καρκινογόνες ιδιότητες:

(α) πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

(i) για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική αναλογία με ανεγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ενώσεις·

(ii) για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει ύποπτες εκδηλώσεις, κατά τη διάρκεια των μακροχρονίων τοξικολογικών δοκιμασιών-

(iii) για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν δώσει ύποπτα αποτελέσματα στις δοκιμασίες των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμασίες καρκινογόνων ιδιοτήτων,

(β) τέτοιοι πειραματισμοί δύναται επίσης να απαιτούνται για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη σύνθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να χορηγούνται τακτικά για μακρά περίοδο της ζωής,

(γ) οι μέθοδοι διεξαγωγής των πειραματισμών καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.

15. Φαρμακοδυναμική:

(α) στην παρούσα παράγραφο εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια-

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

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

(δ) οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας πρέπει να διεξάγονται σε 2 είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών· οι περί και μεταγεννητικές μεταβολές πρέπει να διεξάγονται σ' ένα τουλάχιστον είδος· όταν είναι γνωστό ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμακευτικού προϊόντος e' ένα δεδομένο είδος είναι ανάλογος του μεταβολισμού του στον άνθρωπο, το είδος αυτό είναι ευκταίο να περιληφθεί στη μελέτη· επίσης προτιμάται το ένα από τα χρησιμοποιούμενα είδη να ταυτίζεται μ' ένα από τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη της τοξικότητας δι΄ επανειλημμένης χορήγησης,

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

13. Μεταλλαξιογόνες ιδιότητες:

(α) στην παρούσα παράγραφο, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια-

«μελέτη των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων» σημαίνει τη μελέτη που

αλληλεπιδράσεις που καθιστούν τον ίδιο το συνδυασμό ενδεδειγμένο για κλινική χρήση· στη δεύτερη περίπτωση, όπου η επιστημονική αιτιολόγηση του φαρμακευτικού συνδυασμού αναζητείται στον κλινικό πειραματισμό, πρέπει να ερευνάται αν οι αναμενόμενες ενέργειες από το συνδυασμό δύνανται να καταστούν εμφανείς στα ζώα, και τουλάχιστον πρέπει να ελέγχεται η σπουδαιότητα των παρενεργειών·

(στ) στην περίπτωση που ένας συνδυασμός περιλαμβάνει μία νέα δραστική ουσία, η τελευταία αυτή πρέπει προηγουμένως να έχει γίνει αντικείμενο σε βάθος μελέτης.

16. Φαρμακοκινητική:

(α) στην παρούσα παράγραφο, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια-

«φαρμακοκινητική» σημαίνει τη συμπεριφορά του προϊόντος εντός του οργανισμού και περιλαμβάνει τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, της βιομετατροπής και της απέκκρισης,

(β) η μελέτη των διαφόρων αυτών φάσεων δύναται να διεξάγεται τόσο με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, όσο και με παρατήρηση της ίδιας φαρμακοδυναμικής δραστικότητος του προϊόντος,

(γ) οι πληροφορίες που αφορούν την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση είναι αναγκαίες για τα χημιοθεραπευτικά προϊόντα (αντιοβιοτικά κλπ.) και για εκείνα των οποίων η χρήση βασίζεται σε μη φαρμακοδυναμικές ενέργειες (ιδίως πολυάριθμα μέσα διάγνωσης, κλπ.) και σε όλες τις περιπτώσεις όπου λαμβανόμενα πληροφοριακά στοιχεία είναι απαραίτητα για την εφαρμογή στον άνθρωπο,

(δ) για τα προϊόντα με φαρμακοδυναμική ενέργεια, είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική εξέταση,

(ε) στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις των παρόντων Κανονισμών, δεν

«φαρμακοδυναμική» σημαίνει τη μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φαρμακευτικό προϊόν στις λειτουργίες των οργανισμών, είτε οι λειτουργίες αυτές είναι κανονικές είτε πειραματικά τροποποιημένες·

(β) η μελέτη αυτή πρέπει να πραγματοποιείται ως ακολούθως:

(i) η μελέτη αυτή πρέπει να περιγράφει με κατάλληλο τρόπο τις δράσεις επί των οποίων βασίζονται οι προτεινόμενες πρακτικές εφαρμογές, εκφράζοντας τα αποτελέσματα ποσοτικά (καμπύλες δόσης-ενέργειας, χρόνου-ενέργειας, κλπ.) και, στο μέτρο που αυτό είναι δυνατόν, σε σύγκριση με προϊόν του οποίου η δραστικότητα είναι πολύ γνωστή· στην περίπτωση που ένα προϊόν φαίνεται να έχει μεγαλύτερο θεραπευτικό συντελεστή, η διαφορά πρέπει να καταδεικνύεται με την βοήθεια των ορίων εμπιστοσύνης, και

(ii) ο ερευνητής πρέπει να παρέχει ένα γενικό χαρακτηρισμό του προϊόντος, με ειδική αναφορά στις δυνατότητες παρενεργειών· οι κύριες λειτουργίες των φυσιολογικών συστημάτων πρέπει να διερευνώνται και το βάθος της διερεύνησης αυτής πρέπει να αυξάνεται στο μέτρο που οι δόσεις, που δύνανται να προκαλέσουν αυτές τις παρενέργειες να προσεγγίζουν εκείνες που παράγουν τις κύριες δράσεις για τις οποίες προτείνεται·

(γ) οι πειραματικές τεχνικές, όταν δεν είναι συνήθεις, πρέπει να περιγράφονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής τους, και ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει το, κύρος τους· τα πειραματικά δεδομένα πρέπει να παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή και για ορισμένους τύπους δοκιμών να παρατίθεται η στατιστική σημασία τους,

(δ) επίσης πρέπει να ερευνάται, εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, ενδεχόμενη ποσοτική μεταβολή των ενεργειών απορρέουσα από επανειλημμένες δόσεις·

(ε) οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί δύνανται να είναι το αποτέλεσμα είτε φαρμακολογικών θεωρήσεων είτε κλινικών ενδείξεων· στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να επισημαίνει τις

3. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνάδουν με τις ακόλουθες διατάξεις του παρόντος Μέρους:

Α. Γενικές Απαιτήσεις

4. Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται, δυνάμει των διατάξεων της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να επιτρέπουν τη διαμόρφωση μιας ικανοποιητικά θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης για το αν το φαρμακευτικό προϊόν ικανοποιεί τα κριτήρια της έκδοσης άδειας κυκλοφορίας. Πρέπει να υποβάλλονται **τα** αποτελέσματα όλων των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα μη ευνοϊκά.

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

Β. Καθιερωμένη Ιατρική Χρήση

6. Προκειμένου να αποδειχθεί, σύμφωνα με τις διατάξεις της υποπαραγράφου (αα) της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, το ή τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα, εφαρμόζονται τα ακόλουθα:

απαιτούνται φαρμακοκινητικές έρευνες, εφόσον οι τοξικολογικές δοκιμασίες και ο κλινικός πειραματισμός δικαιολογούν την παράλειψή τους.

17. Τοπική ανοχή:

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να επιβεβαιώσουν άν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο τα δραστικά συστατικά όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε σημεία του σώματος με τα οποία ενδέχεται να έλθει σε επαφή το προϊόν όταν χορηγείται για κλινική χρήση. Η μέθοδος δοκιμασίας πρέπει να επιτρέπει το διαχωρισμό οποιωνδήποτε μηχανικών ενεργειών χορήγησης ή καθαρά φυσικοχημικών ενεργειών του προϊόντος από οποιεσδήποτε τοξικολογικές ή φαρμακοδυναμικές ενέργειες.

ΜΕΡΟΣ V

ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

1. ΣΤΟ παρόν Μέρος, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια -

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

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

(ε) ιδιαίτερη σημασία έχει η κτηθείσα πείρα μετά την κυκλοφορία προϊόντων που περιέχουν τα ίδια συστατικά και οι αιτητές θα πρέπει να επικεντρώνουν την προσοχή τους στο θέμα αυτό.

Γ. Διεξαγωγή των Μελετών

7. Ορθή κλινική πρακτική:

(α) όλα τα στάδια της κλινικής μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας, πρέπει να σχεδιάζονται, να εφαρμόζονται και να αναφέρονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής,

(β) όλες οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που καθορίστηκαν στην τρέχουσα αναθεώρηση της διακήρυξης του Ελσίνκι, η οποία υιοθετήθηκε από την 18η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη, στο Ελσίνκι της Φιλλανδίας, τον Ιούνιο του 1964, όπως αυτή εκτίθεται στον Πίνακας. Πίνακα του παρόντος Παραρτήματος,

(γ) πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η εθελουσίως παρεχομένη συγκατάθεση κάθε ατόμου που λαμβάνει μέρος στην κλινική μελέτη,

(δ) το πρωτόκολλο της μελέτης, οι διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου του στατιστικού σχεδιασμού, και η τεκμηρίωση πρέπει να υποβάλλονται από τον υποστηρικτή (sponsor) και/ή τον ερευνητή για γνωμοδότηση στην Επιτροπή Δεοντολογίας· οι κλινικές μελέτες δεν μπορούν να αρχίσουν προτού ληφθεί η γραπτή γνώμη της Επιτροπής αυτής,

(ε) απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματοποιημένες διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή δεδομένων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών,

(στ) στην περίπτωση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων οι

(α) οι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να διαπιστωθεί η καθιερωμένη ιατρική χρήση των συστατικών ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο χρησιμοποιήθηκε η ουσία, οι ποσοτικές συνιστώσες της χρήσης της ουσίας, ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η χρήση της ουσίας, όπως προκύπτει από τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία, και η συνοχή των επιστημονικών αξιολογήσεων· για τον προσδιορισμό της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης δύναται να απαιτηθεί να ληφθούν υπόψη διάφορες χρονικές περίοδοι· σε όλες τις περιπτώσεις, η απαιτούμενη χρονική περίοδος για τον προσδιορισμό της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης συστατικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της συγκεκριμένης ουσίας ως φαρμακευτικό προϊόν στην Ευρωπαϊκή "Ενωση,

(β) η τεκμηρίωση την οποία υποβάλλει ο αιτητής πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και να περιλαμβάνει ή να παραπέμπει σε σχετική βιβλιογραφική επισκόπηση, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες διεξαχθείσες πριν και μετά τη θέση σε κυκλοφορία και τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία με αντικείμενο την κτηθείσα πείρα υπό μορφή επιδημιολογικών μελετών και ιδίως συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών· πρέπει να υποβάλλεται παντός είδους τεκμηρίωση, τόσο θετική όσο και αρνητική,

(γ) αναφορικά με την έλλειψη πληροφοριών θα πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους, παρά την έλλειψη ορισμένων μελετών, τεκμαίρεται η αποτελεσματικότητα,

(δ) η έκθεση των εμπειρογνωμόνων πρέπει να επεξηγεί την καταλληλότητα των υποβαλλόμενων δεδομένων που αφορούν προϊόν διαφορετικό από εκείνο που πρόκειται να τεθεί σε κυκλοφορία· η έκθεση πρέπει επίσης να κρίνει κατά πόσο το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρείται παρεμφερές με το προϊόν για το οποίο πρόκειται να εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας παρά τις υφιστάμενες διαφορές,

(δ) η τελική αναφορά πρέπει να διατηρείται από τον υποστηρικτή ή τον μετέπειτα κάτοχο επί 5 ακόμα έτη μετά τη λήξη της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος,

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

8.3 Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται στο Συμβούλιο Φαρμάκων, εφόσον ζητηθούν.

Δ. Παρουσίαση των Αποτελεσμάτων

9. Τα πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται σχετικά με τις κλινικές μελέτες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή ώστε να επιτρέπουν μια αντικειμενική κρίση:

(α) το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχε-διασμό και τη μεθοδολογία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν,

(β) το πιστοποιητικό για έλεγχο που έγινε στην κλινική μελέτη εφόσον διατίθεται,

(γ) ο κατάλογος των ερευνητών κάθε ερευνητής πρέπει να αναφέρει το όνομά του, διεύθυνση, καθήκοντα, τίτλους και νοσοκομειακές δραστηριότητες και τον τόπο όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη και να παρουσιάζει τις πληροφορίες ξεχωριστά για κάθε ασθενή με τα δελτία δεδομένων ασθενούς για καθένα από τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη,

(δ) η τελική έκθεση πρέπει να είναι υπογεγραμμένη από τον ερευνητή, και οι πολυκεντρικές δοκιμές, από όλους τους ερευνητές, ή από τον συντονίζοντα (κύριο) ερευνητή.

κλινικές μελέτες πρέπει να διεξάγονται υπ' ευθύνη ιατρού εξουσιοδοτημένου να χρησιμοποιεί ραδιονουκλεΐδια για ιατρικούς σκοπούς.

8. Τήρηση αρχείων:

8.1 Ο αιτητής φροντίζει για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης ως ακολούθως:

(α) ο ερευνητής πρέπει να φροντίζει για τη διατήρηση των κωδικών αναγνώρισης των ασθενών επί 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της μελέτης,

(β) οι φάκελοι των ασθενών και άλλα πρωτογενή δεδομένα πρέπει να διατηρούνται για το ανώτατο χρονικό διάστημα που επιτρέπεται από το νοσοκομείο, το νοσηλευτικό ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο,

(γ) ο υποστηρικτής ή ο άλλος κάτοχος των δεδομένων πρέπει να διατηρεί για το ανώτατο χρονικό διάστημα της άδειας κυκλοφορίας κάθε άλλη τεκμηρίωση σχετική με τη μελέτη· η τεκμηρίωση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει:

(i) το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολογία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισης της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν, επίσης το φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται ως αναφορά και/ή το εικονικό σκεύασμα (placebo), που χρησιμοποιείται·

(ii) τις τυποποιημένες μεθόδους εργασίας·

(iii) όλες τις γραπτές απόψεις σχετικά με το πρωτόκολλο και τις μεθόδους·

(iv) το φάκελο του ερευνητή·

(v) τα δελτία δεδομένων κάθε ασθενούς που έλαβε μέρος στη μελέτη·

(vi) την τελική έκθεση·

(vii) το πιστοποιητικό ή τα πιστοποιητικά ελέγχου εφόσον διατίθεται ή διατίθενται,

(η) τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτή απαιτείται από το σχεδιασμό της μελέτης και τους μεταβλητούς παράγοντες που υπεισέρχονται.

12. Ο ερευνητής πρέπει, στα γενικά συμπεράσματα του για τα αποτελέσματα της μελέτης, να αποφαίνεται για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, τη συμβατότητα, την αποτελεσματικότητα του προϊόντος με όλα τα χρήσιμα ακριβή στοιχεία για τις ενδείξεις και αντενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέση διάρκεια της θεραπείας, καθώς και, όπου αρμόζει, τις ειδικές προφυλάξεις χρήσης και τα κλινικά συμπτώματα της υπερδοσολογίας. Στην έκθεσή του για μια πολυκεντρική μελέτη, ο κύριος ερευνητής πρέπει να αποφαίνεται στα συμπεράσματά του για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

13. Περαιτέρω, ο ερευνητής, πρέπει πάντοτε να επισημαίνει τις παρατηρήσεις που γίνονται για:

(α) τα ενδεχόμενα φαινόμενα εθισμού, εξάρτησης ή απεξάρτησης,

(β) τις διαπιστωθείσες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα,

(γ) τα κριτήρια με βάση τα οποία ορισμένοι ασθενείς έχουν αποκλεισθεί από τις δοκιμές,

(δ) τυχόν θανάτους που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια της μελέτης ή κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης.

14. Τα πληροφοριακά στοιχεία, που αφορούν νέο φαρμακευτικό συνδυασμό, πρέπει να είναι τα ίδια με τα προβλεπόμενα για ένα νέο φαρμακευτικό προϊόν και να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

10. Τα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών μελετών που αναφέρονται ανωτέρω πρέπει να διαβιβάζονται στο Συμβούλιο Φαρμάκων. Ωστόσο, κατόπιν συνεννόησης με το Συμβούλιο Φαρμάκων, ο αιτητής μπορεί να παραλείψει ορισμένες από τις πληροφορίες αυτές. Η πλήρης τεκμηρίωση πρέπει να παρέχεται αμέσως, εφόσον ζητηθεί.

11. Οι κλινικές παρατηρήσεις συνοψίζονται για κάθε μελέτη αναφέροντας ιδίως:

(α) τον αριθμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί στη θεραπευτική αγωγή με κατανομή κατά φύλο,

(β) την επιλογή και την κατανομή, κατά ηλικία των ομάδων ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη και των ομάδων ελέγχου,

(γ) τον αριθμό των ασθενών που αποσύρθηκαν από την κλινική μελέτη πριν από τη λήξη της, καθώς και τους λόγους για τη διακοπή αυτή,

(δ) όπου διεξήχθησαν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υπό τις αναφερόμενες ανωτέρω συνθήκες, αν η ομάδα ελέγχου:

(i) δεν υπεβλήθη σε καμία θεραπευτική αγωγή·
(ii) έλαβε εικονικό φαρμακευτικό προϊόν·
(iii) έλαβε φαρμακευτικό προϊόν γνωστής αποτελεσματικότητας·
(iv) υπεβλήθη σε θεραπευτική αγωγή που δεν απαιτεί τη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος,

(ε) τη συχνότητα των παρενεργειών που παρατηρήθηκαν,

(στ) τα ακριβή στοιχεία για ασθενείς αυξημένου κινδύνου, π.χ. γέροντες, παιδιά, γυναίκες, έγκυες ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως ή των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή,

(ζ) τις παραμέτρους ή τα κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα σε σχέση με τις παραμέτρους αυτές,

(ii) η κατανομή·

(iii) ο μεταβολισμός·

(iv) η απέκκριση,

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

19. Αλληλεπιδράσεις:

(α) στην περίπτωση που το προϊόν πρέπει να χορηγείται συνήθως μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις μελέτες συνδυασμένης χορήγησης που έχουν διεξαχθεί για να εμφανίσουν σαφώς ενδεχόμενες τροποποιήσεις της φαρμακολογικής δράσης,

(β) στην περίπτωση που υπάρχουν φαρμακοδυναμικές και/ή φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του προϊόντος και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών που ενδέχεται να ληφθούν συγχρόνως όπως της αλκοόλης, της καφεΐνης, του καπνού ή της νικοτίνης ή αν οι αλληλεπιδράσεις αυτού του είδους είναι πιθανές, πρέπει να περιγράφονται και να σχολιάζονται, ιδίως από άποψης κλινικής καταλληλότητας και σχέσης με το τμήμα της συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος, που υποβάλλεται σύμφωνα με τις διατάξεις της υποπαραγράφου (vi) της παραγράφου (ε) του εδαφίου (1) του άρθρου 11 του Νόμου, και αφορά τις αλληλεπιδράσεις.

Στ. Βιοδιαθεσιμότητα/Βιοϊσοδυναμία

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

15. Η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων πρέπει να δικαιολογείται. Στην περίπτωση που προκύπτουν απρόβλεπτα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των μελετών, οι μελέτες αυτές αναθεωρούνται και πραγματοποιούνται περαιτέρω προκλινικές, τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες οι οποίες αναλύονται όπως αρμόζει.

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

Ε. Κλινική Φαρμακολογία

17. Φαρμακοδυναμική:

(α) πρέπει να αποδεικνύεται η φαρμακοδυναμική δράση σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και να παρέχονται:

(i) η σχέση δόσης-απόκρισης και η πορεία της στο χρόνο·

(ii) η αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος·

(iii) ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν,

(β) πρέπει να περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα,

(γ) η απόδειξη μιας φαρμακοδυναμικής ενέργειας στον άνθρωπο δεν αρκεί από μόνη της για να δικαιολογεί συμπεράσματα σχετικά με ενδεχόμενη θεραπευτική ενέργεια.

18. Φαρμακοκινητική:

(α) πρέπει να περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

(i) η απορρόφηση (ταχύτητα και έκταση)·

26. Η αξία των πληροφοριακών δεδομένων που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης ενός φαρμακευτικού προϊόντος αυξάνεται κατά πολύ, αν τα πληροφοριακά αυτά στοιχεία προέρχονται από πολλούς αρμόδιους και ανεξάρτητους ερευνητές.

27. Πα τα εμβόλια και τους ορούς, το ανοσοβιολογικό καθεστώς και η ηλικία του πληθυσμού της μελέτης καθώς και η τοπική επιδημιολογία έχουν αποφασιστική σημασία, πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης και να περιγράφονται διεξοδικά:

(α) για τα εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς, οι κλινικές μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο που να αποκαλύπτεται η ενδεχόμενη μετάδοση του ανοσοποιητικού παράγοντα από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα άτομα· στην περίπτωση που η μετάδοση είναι δυνατή, μελετάται η γενοτυπική και φαινοτυπική σταθερότητα του ανοσοποιητικού παράγοντα,

(β) για τα εμβόλια και τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η μετέπειτα παρακολούθηση πρέπει να έχει προσαρμοσμένες κατάλληλες ανοσολογικές δοκιμασίες· σε περίπτωση που αυτό δεν είναι δυνατό, πρέπει να περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων.

28. Στην έκθεση του εμπειρογνώμονα πρέπει να αναλύεται η καταλληλότητα των διαφόρων μελετών για την εκτίμηση της ασφάλειας και η αξία των μεθόδων αξιολόγησης.

29. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των ασυνήθων εργαστηριακών τιμών, πρέπει να παρουσιάζονται ξεχωριστά και να σχολιάζονται, ειδικότερα:

(α) ως προς τη συνολική ανεπιθύμητη εμπειρία, και

(β) ως συνάρτηση της φύσης, της σοβαρότητας και της αιτιότητας των αποτελεσμάτων.

21. Εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει επίσης να γίνεται όταν είναι αναγκαίο να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στην υποπαράγραφο (αα) της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου.

Ζ. Κλινική Αποτελεσματικότητα και Κλινική Ασφάλεια

22. Γενικά, οι κλινικές μελέτες πρέπει να διεξάγονται υπό τη μορφή ελεγχομένων κλινικών μελετών και, εφόσον είναι δυνατόν, με τυχαία επιλογή. Οποιοσδήποτε άλλος σχεδιασμός μελετών πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή που λαμβάνει η ομάδα ελέγχου της μελέτης ποικίλλει σε κάθε περίπτωση και εξαρτάται επίσης από θεωρήσεις δεοντολογικής φύσης. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορεί να είναι μερικές φορές πιο χρήσιμο να συγκρίνεται 7η αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με εκείνη ενός ήδη καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, του οποίου η θεραπευτική αξία είναι αποδεδειγμένη, παρά με εκείνη ενός εικονικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

24. Το πρωτόκολλο της μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό των ασθενών και την αιτιολόγησή του (συμπεριλαμβανομένων υπολογισμών της ισχύος της μελέτης), το βαθμό στατιστικής σημασίας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί και περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων και ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής πρέπει να τεκμηριώνονται. Η χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού ασθενών κατά τη διάρκεια μιας μελέτης δεν μπορεί να αντικαταστήσει μια καλά ελεγχόμενη μελέτη.

25. Κλινικές δηλώσεις για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης ενός φαρμακευτικού προϊόντος που δεν έχουν επιστημονικό έρεισμα, δεν γίνονται δεκτές ως έγκυρα τεκμήρια.

για ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, μόνο από εξουσιοδοτημένο πρόσωπο,

(γ) το ενημερωτικό έντυπο και κάθε ιατρική πληροφορία να πρέπει να εφιστούν την προσοχή του ιατρού στο γεγονός ότι, από διάφορες απόψεις, που αναφέρονται ονομαστικά, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά πληροφοριακά στοιχεία για το εν λόγω προϊόν.

Θ. Εμπειρία μετά τη Θέση σε Κυκλοφορία

33. Στην περίπτωση που το φαρμακευτικό προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε άλλες χώρες, πρέπει να παρέχονται στοιχεία σχετικά με τις παρενέργειες του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν το ίδιο ή τα ίδια δραστικά συστατικά, στο μέτρο που αυτό είναι δυνατόν, σε σχέση με τις χρησιμοποιούμενες ποσότητες. Επίσης, πρέπει να παρέχονται στοιχεία προερχόμενα από μελέτες παγκόσμιας κλίμακας σχετικές με την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος.

34. Στην περίπτωση των εμβολίων, των οποίων η κυκλοφορία επιτρέπεται ήδη σε άλλες χώρες, πρέπει να υποβάλλονται, εφόσον διατίθενται, στοιχεία που προέκυψαν από την παρακολούθηση εμβολιασμένων ατόμων προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός διάδοσης της εν λόγω ασθένειας στα άτομα αυτά σε σχέση με μη εμβολιασμένα άτομα.

35. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, πρέπει να περιγράφεται η αντίδραση σε περιόδους αυξημένης έκθεσης στο αντιγόνο.

30. Λαμβάνοντας υπόψη τις παρενέργειες, πρέπει να πραγματοποιείται κριτική αξιολόγηση της σχετικής ασφάλειας σε σχέση με:

(α) τη νόσο της οποίας η θεραπεία επιδιώκεται,

(β) άλλες θεραπευτικές μεθόδους,

(γ) ιδιαίτερα χαρακτηριστικά παρατηρούμενα σε υποομάδες ασθενών,

(δ) προκλινικά, τοξικολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα.

31. Πρέπει να παρέχονται υποδείξεις όσον αφορά τις συνθήκες χρήσης με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης παρενεργειών.

Η. Τεκμηρίωση της Χορήγησης σε Εξαιρετικές Περιπτώσεις

32. Στην περίπτωση που, για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτητής δύναται να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παράσχει πλήρη πληροφοριακά στοιχεία για την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης διότι οι ενέργειες που προβλέπονται για 'τα εξεταζόμενα προϊόντα παρουσιάζονται τόσο σπάνια ώστε ο αιτητής δεν δύναται, λογικά, να υποχρεωθεί να παράσχει πλήρη στοιχεία, ή η κατάσταση της προόδου της επιστήμης δεν επιτρέπει την παροχή πλήρων πληροφοριακών στοιχείων, ή κοινώς παραδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας απαγορεύουν τη συλλογή των πληροφοριακών αυτών στοιχείων, η άδεια κυκλοφορίας δύναται να εκδίδεται με τις ακόλουθες επιφυλάξεις:

(α) ο αιτητής να ολοκληρώνει ένα προσδιορισμένο πρόγραμμα μελετών εντός χρονικής περιόδου που έχει καθοριστεί από το Συμβούλιο Φαρμάκων, τα αποτελέσματα του οποίου θα χρησιμεύσουν για την επανεκτίμηση της σχετικής ωφελείας κινδύνου,

(β) το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν να δύναται να παρέχεται μόνο με ιατρική συνταγή και, όπου αρμόζει, να δύναται να χορηγείται μόνον υπό αυστηρό ιατρικό έλεγχο, ενδεχομένως σε νοσοκομειακό περιβάλλον και,

3. Η Διακύρηξη της Γενεύης της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης δεσμεύει τον ιατρό με τα ακόλουθα λόγια: «Η υγεία του ασθενούς μου θα είναι το πρώτο μου μέλημα» και ο Διεθνής Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας διακηρύσσει ότι: «Ο ιατρός πρέπει να ενεργεί μόνο για το καλό του αρρώστου όταν του παρέχει ιατρική φροντίδα η οποία θα μπορούσε να επιδράσει εξασθενώντας τη φυσική και πνευματική του κατάσταση».

4. Η ιατρική πρόοδος στηρίζεται στην έρευνα η οποία σε τελευταία ανάλυση θα πρέπει να εξαρτάται εν μέρει από πειράματα σε ανθρώπους.

5. Στην ιατρική έρευνα που διενεργείται σε ανθρώπους, το ενδιαφέρον για ζητήματα που αφορούν την υγεία και ευεξία του ανθρώπου θα πρέπει να υπερισχύει του ενδιαφέροντος για την επιστήμη και την κοινωνία.

6. Πρωταρχικός σκοπός της ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους είναι η βελτίωση των προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών και η κατανόηση της αιτιολογίας και παθογένεσης μιας νόσου. Ακόμη και οι καλύτερα αποδεδειγμένες προληπτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι πρέπει να υποβάλλονται διαρκώς σε ερευνητικές δοκιμές ως προς την αποτελεσματικότητα, δραστικότητα, ευκολία προσπέλασης και ποιότητά τους.

7. Στη σύγχρονη ιατρική πρακτική και ιατρική έρευνα, οι περισσότερες προληπτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες ενέχουν κινδύνους και δυσκολίες.

8. Η ιατρική έρευνα υπόκειται σε πρότυπα δεοντολογίας τα οποία προάγουν το σεβασμό προς όλους τους ανθρώπους και την προστασία της υγείας και των δικαιωμάτων τους. Κάποιες ομάδες πληθυσμών που συμμετέχουν σε έρευνες είναι επιρρεπείς και χρήζουν ιδιαίτερης προστασίας. Πρέπει να αναγνωρίζονται οι ιδιάζουσες ανάγκες των οικονομικώς και ιατρικώς μειονεκτούντων. Απαιτείται επίσης ιδιαίτερη προσοχή στις περιπτώσεις ατόμων τα οποία δεν είναι σε θέση να δώσουν ή να αρνηθούν να δώσουν τη συγκατάθεσή τους, ή ατόμων τα οποία πιθανόν να δώσουν τη συγκατάθεσή τους υπό εξαναγκασμό, ή ατόμων τα οποία δεν θα επωφεληθούν προσωπικά από την έρευνα και εκείνων για τα οποία η έρευνα διεξάγεται σε συνδυασμό με την παροχή περίθαλψης.

ΠΙΝΑΚΑΣ

(Παράρτημα, Μέρος **V, Υπομέρος Γ, Παράγραφος 7)**

Η ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ - ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΝΩΣΗ

Αρχές Δεοντολογίας σχετικά με Ιατρική Έρευνα σε Ανθρώπους

Υιοθετήθηκε από την 18η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη,
Ελσίνκι, Φιλλανδία, Ιούνιος 1964,
και τροποποιήθηκε από:
την 29η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη,
Τόκυο, Ιαπωνία, Οκτώβριος 1975,
την 35η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη,
Βενετία, Ιταλία, Οκτώβριος 1983
την 41η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη,
Χονγκ - Κονγκ, Σεπτέμβριος 1989
την 48η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη,
Νότιος Αφρική, Οκτώβριος 1996
και
την 52η Παγκόσμια Ιατρική Συνδιάσκεψη,
Εδιμβούργο, Σκωτία, Οκτώβριος 2000.

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (World Medical Association) έχει αναπτύξει την Διακύρηξη του Ελσίνκι ως δήλωση των αρχών δεοντολογίας προκειμένου να παρέχει καθοδήγηση σε ιατρούς και σε όσους συμμετέχουν σε ιατρικές έρευνες που διεξάγονται σε ανθρώπους. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους περιλαμβάνει την έρευνα σε ανιχνεύσιμο ανθρώπινο υλικό ή σε ανιχνεύσιμα στοιχεία.

2. Καθήκον κάθε ιατρού είναι η προώθηση και προστασία της υγείας των ανθρώπων. Η γνώση του ιατρού και η συνείδησή του/της θα πρέπει να είναι αφιερωμένες στην εκτέλεση αυτού του καθήκοντος.

χορηγούς, τις σχέσεις με άλλους θεσμούς ή συνδέσμους, άλλες πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων και κίνητρα για τους συμμετέχοντες.

14. Το πρωτόκολλο της έρευνας θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει μια δήλωση των δεοντολογικών παραγόντων και θα πρέπει να υποδεικνύει ότι τηρείται συμμόρφωση με τις αρχές που διατυπώνονται στην παρούσα Διακήρυξη.

15. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους θα πρέπει να διεξάγεται μόνο από επιστημονικά καταρτισμένα άτομα και υπό την εποπτεία ενός κλινικός αρμοδίου ατόμου που να προέρχεται από τον ιατρικό κλάδο. Την ευθύνη για το άτομο που συμμετέχει στην έρευνα πρέπει πάντα να φέρει ένα ιατρικώς καταρτισμένο άτομο και ποτέ το ίδιο το άτομο που συμμετέχει στην έρευνα, έστω και αν το τελευταίο έχει δώσει τη συγκατάθεσή του.

16. Κάθε ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους θα πρέπει να προηγείται μια προσεκτική αξιολόγηση των προβλεπομένων κινδύνων και δυσκολιών σε σύγκριση με τα προβλεπόμενα οφέλη στα άτομα αυτά ή σε άλλους. Αυτό δεν αποκλείει τη συμμετοχή υγιών εθελοντών στην ιατρική έρευνα. Ο σχεδιασμός όλων των μελετών θα πρέπει να δημοσιεύεται.

17. Οι ιατροί θα πρέπει να απέχουν της συμμετοχής σε ερευνητικά προγράμματα σε ανθρώπους εκτός εάν είναι βέβαιοι ότι οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι έχουν αξιολογηθεί επαρκώς και μπορούν να αντιμετωπιστούν ικανοποιητικά. Οι ιατροί θα πρέπει να διακόψουν οποιαδήποτε ερευνητική διαδικασία εάν διαπιστωθεί ότι οι κίνδυνοι υπερτερούν των δυνητικών οφελών, ή εάν υπάρχει αναμφισβήτητη απόδειξη θετικών και επωφελών αποτελεσμάτων.

18. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους πρέπει να πραγματοποιείται μόνο αν η σημασία του αντικειμενικού σκοπού της έρευνας είναι μεγαλύτερη από τους εγγενείς κινδύνους προς το άτομο που συμμετέχει στην έρευνα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν τα άτομα που συμμετέχουν στην έρευνα είναι υγιείς εθελοντές.

19. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους δικαιολογείται μόνο αν οι πληθυσμιακές ομάδες στις οποίες πραγματοποιείται η έρευνα έχουν μια λογική πιθανότητα να επωφεληθούν από τα αποτελέσματα της έρευνας.

9. Οι Διευθυντές Ερευνών θα πρέπει να γνωρίζουν τις δεοντολογικές, νομικές και κανονιστικές προϋποθέσεις που ισχύουν στις δικές τους χώρες σε ότι αφορά τις έρευνες σε ανθρώπους καθώς και τις διεθνώς ισχύουσες προϋποθέσεις. Καμία εθνική δεοντολογική, νομική ή κανονιστική προϋπόθεση δεν πρέπει να επιτραπεί να μειώσει ή να ακυρώσει οποιαδήποτε από τις προστατευτικές διατάξεις που διατυπώνονται στην παρούσα Διακύρηξη.

Β. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

10. Η προστασία της ζωής, της υγείας, της ιδιωτικότητας και της αξιοπρέπειας του ανθρώπου αποτελεί καθήκον κάθε ιατρού που διεξάγει ιατρική έρευνα.

11. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους πρέπει να συμμορφώνεται με τις ευρέως αποδεκτές επιστημονικές αρχές και πρέπει να βασίζεται σε ενδελεχή γνώση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, άλλες συναφείς πηγές πληροφόρησης καθώς και σε επαρκώς εκτελούμενα εργαστηριακά πειράματα και, όπου αυτό εφαρμόζεται, πειράματα σε ζώα.

12. Θα πρέπει να ασκείται η δέουσα προσοχή κατά τη διεξαγωγή ερευνών οι οποίες πιθανόν να έχουν επιδράσεις στο περιβάλλον, ενώ θα πρέπει να γίνεται σεβαστή και η ευεξία των χρησιμοποιούμενων πειραματόζωων.

13. Ο σχεδιασμός και η εκτέλεση κάθε πειραματικής διαδικασίας σε ανθρώπους θα πρέπει να διατυπώνεται σαφώς σε ένα πειραματικό πρωτόκολλο. Αυτό το πρωτόκολλο θα πρέπει να υποβληθεί για θεώρηση, σχολιασμό, καθοδήγηση και όπου εφαρμόζεται, για έγκριση σε μια ειδικώς διορισθείσα εξεταστική επιτροπή δεοντολογίας, η οποία πρέπει να είναι ανεξάρτητη από τον ερευνητή και το χορηγό και να μην επηρεάζεται από οποιαδήποτε άλλη αθέμιτη παρέμβαση. Αυτή η ανεξάρτητη επιτροπή θα πρέπει να συμμορφώνεται με τους νόμους και τους κανονισμούς της χώρας στην οποία πραγματοποιείται το ερευνητικό πείραμα. Η επιτροπή έχει το δικαίωμα παρακολούθησης των συνεχιζόμενων δοκιμών. Ο ερευνητής έχει την υποχρέωση να ενημερώνει την επιτροπή σχετικά με την πρόοδο της έρευνας, ιδιαίτερα σε ότι αφορά οποιεσδήποτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο ερευνητής θα πρέπει επίσης να υποβάλλει για θεώρηση στην επιτροπή πληροφορίες σχετικά με τη χρηματοδότηση, τους

προώθηση της υγείας των πληθυσμιακών ομάδων που αντιπροσωπεύουν και εάν αυτή η έρευνα δεν μπορεί να διενεργηθεί σε νομικώς ικανά άτομα.

25. Όταν ένα άτομο το οποίο κρίνεται ως νομικώς ανίκανο, όπως για παράδειγμα ένα ανήλικο παιδί, είναι σε θέση να δώσει τη συναίνεσή του για αποφάσεις που αφορούν τη συμμετοχή του σε έρευνα, ο ερευνητής θα πρέπει να αποσπάσει επιπρόσθετα και τη συγκατάθεση του νομίμως εξουσιοδοτημένου αντιπροσώπου του.

26. Έρευνα σε άτομα από τα οποία είναι αδύνατο να ληφθεί συγκατάθεση, είτε μέσω αντιπροσώπου είτε εκ των προτέρων, θα πρέπει να γίνεται μόνο αν η σωματική/διανοητική κατάσταση η οποία εμποδίζει τη λήψη της συγκατάθεσης αποτελεί ένα αναγκαίο χαρακτηριστικό της υπό έρευνα πληθυσμιακής ομάδας. ΣΤΟ πρωτόκολλο της έρευνας, το οποίο υποβάλλεται στην εξεταστική επιτροπή για θεώρηση και έγκριση, θα πρέπει να διατυπώνονται οι ειδικοί λόγοι για τους οποίους άτομα με κατάσταση η οποία τα καθιστά ανίκανα να δώσουν τη συγκατάθεσή τους έχουν εμπλακεί στην έρευνα. Στο πρωτόκολλο θα πρέπει επίσης να αναφέρεται ότι πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό συγκατάθεση παραμονής στην έρευνα είτε από το άτομο που συμμετέχει στην έρευνα είτε από κάποιο νομίμως εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπό του.

27. Τόσο οι συγγραφείς όσο και οι εκδότες φέρουν ηθικές υποχρεώσεις. Κατά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της έρευνας, οι ερευνητές είναι υποχρεωμένοι να τηρούν ακριβή αποτελέσματα. Τόσο τα αρνητικά όσο και τα θετικά αποτελέσματα θα πρέπει να δημοσιεύονται ή να καθίστανται δημοσίως διαθέσιμα με οποιοδήποτε άλλο τρόπο. Στη δημοσίευση θα πρέπει να δηλώνονται οι πηγές χρηματοδότησης, οι σχέσεις με άλλους θεσμούς και συνδέσμους και οποιεσδήποτε πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων. Αναφορές σε πειράματα οι οποίες δεν είναι σύμφωνες με τις αρχές που διατυπώνονται στην παρούσα Διακήρυξη δεν θα πρέπει να γίνονται δεκτές για δημοσίευση.

20. Τα άτομα που συμμετέχουν σε κάποιο ερευνητικό πρόγραμμα πρέπει να ενεργούν εθελοντικά και κατόπιν ενημερωμένης συγκατάθεσής τους.

21. Το δικαίωμα του ατόμου που υπόκειται στην έρευνα να διαφυλάξει την ατομική ακεραιότητά του πρέπει να γίνεται πάντα σεβαστό. Θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε προφύλαξη για το σεβασμό της ιδιωτικότητας του ατόμου, της εμπιστευτικότητας των στοιχείων του ασθενή καθώς και για την ελαχιστοποίηση της επίδρασης της μελέτης στην φυσική και διανοητική ακεραιότητα και στην προσωπικότητα του ατόμου.

22. Σε κάθε έρευνα σε ανθρώπους, κάθε άτομο που εν δυνάμει συμμετέχει σ'αυτή, πρέπει να είναι επαρκώς ενημερωμένο ως προς τους σκοπούς, τις μεθόδους, τις πηγές χρηματοδότησης, οποιεσδήποτε πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων, τις σχέσεις του ερευνητή με άλλους θεσμούς και συνδέσμους, τα αναμενόμενα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της μελέτης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και ενοχλήσεις που πιθανόν να συνεπάγεται η μελέτη. Το άτομο θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δικαίωμα του να απέχει από τη μελέτη ή να αποσύρει τη συγκατάθεσή του ανά πάσα στιγμή χωρίς οποιεσδήποτε επιπτώσεις. Αφού βεβαιωθεί ότι το άτομο που θα συμμετέχει στην έρευνα έχει κατανοήσει τις πληροφορίες, ο ιατρός θα πρέπει στη συνέχεια να εξασφαλίσει την ελεύθερη ενημερωμένη συγκατάθεσή του, κατά προτίμηση γραπτώς. Αν η συγκατάθεση δεν μπορεί να εξασφαλιστεί γραπτως, μια μη-γραπτή συγκατάθεση πρέπει να τεκμηριωθεί και να βεβαιωθεί επισήμως.

23. Όταν ο ιατρός λαμβάνει την ενημερωμένη συγκατάθεση για το ερευνητικό πρόγραμμα θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός αν το άτομο έχει εξαρτώμενη σχέση από αυτόν ή αν αν το άτομο ενδέχεται να δίνει τη συγκατάθεσή του υπό εξαναγκασμό. Σε αυτή την περίπτωση, η συγκατάθεση θα πρέπει να αποσπάται από κάποιο καλά ενήμερο ιατρό ο οποίος δεν εμπλέκεται στην έρευνα και είναι εντελώς ανεξάρτητος από αυτή τη σχέση.

24. Σε περίπτωση κάποιου ατόμου το οποίο είναι νομικώς, σωματικός ή διανοητικώς ανίκανο να δώσει τη συγκατάθεσή του ή το οποίο είναι ανήλικο, ο ερευνητής θα πρέπει να αποσπάσει τη συγκατάθεση από το νομίμως εξουσιοδοτημένο' αντιπρόσωπό του σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία. Αυτές οι ομάδες δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην έρευνα εκτός αν αυτή είναι αναγκαία για την