



# ΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ  
7 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1992

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΟΥ  
233

## ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

κ.θ. Αβα/9392/91

αρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κονοτοτή στο τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και επέκταση του πεδίου εφαρμογής της στα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνιστάται σε εμβόλια, τοξίνες, όρους και αλλεργιογόνα.

### ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ

Έχοντες υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α) του άρθρου 1 παρ. 1 και παρ. 3 του Ν. 1338 «περί εφαρμογής του οινοτικού δικαίου» (ΦΕ 34/A/17.3.83) όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/84 (ΦΕΚ 70/A/21.5.84) «Συμμετοχή της Ελλάδας στο Κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευ. π. Τράπεζας Επενδύσεων, στο Κεφάλαιο της Ευρώπ. Κοινότητας, ινθρακος και Χάλιβος και τον Οργανισμό Εφοδιασμού της «EURATOM» καθώς και του άρθρου 65 του Ν. 1892/90 (ΦΕΚ 101/A).

β) Των άρθρων 2 παρ. 2 περίπτ. α και β και άρθρου 14 παρ. 4 εδ. 1 ν. 1316/83 «έδρυση οργάνων και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (ΕΦ) για Κρατικής Φαρμακαποθήκης (ΚΦ) και τροποποίηση και συμπλήρωση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» ΦΕΚ 3/α./11.1.83).

2. Την αριθ. Ο - 759/28.8.91 εισήγηση του ΔΣ/ΕΟΦ.

3. Την κοινή απόφαση του Πρωθυπουργού και του Γραμματέως Εθνικής Οικονομίας υπ' αριθμ. Γ. 1687/17.2.1992 «Καθορισμός αρμοδιήτων των Υφυπουργών Εθνικής Οικονομίας» (ΦΕΚ Β 104), αποτίσμου:

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α'

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 1

Σκοποί

1. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης αποσκοπούν στην ροσαρμογή της Ελληνικής Νομοθεσίας στον τομέα της παραγωγής της εισαγωγής και της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων προς τις διατάξεις των οδηγιών.

α) 65/65ΕΟΚ, της 26 Ιανουαρίου 1965 «περί προσεγγίσεως των ιομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 001 σελ. 25).

β) 75/318/ΕΟΚ, της 20 Μαρτίου 1975 «περί της προσεγγίσεως των Νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν στις ανθρώπινες ταξιδιοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα του το-

μέα των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 003 σελ. 54).

γ) 75/319/ΕΟΚ, της 20 Μαΐου 1975 «περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 003 σελ. 66).

δ) 78/25/ΕΟΚ της 12 Δεκεμβρίου 1977 «περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 007 σελ. 34).

ε) 78/420/ΕΟΚ της 2 Μαΐου 1978 περί τροποποίησεως της δευτέρας οδηγίας αριθ. 75/319/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (Ειδ. Εκδ. 188/33/4.7.1981).

ζ) 83/570/ΕΟΚ της 26 Οκτωβρίου 1983 «για την τροποποίηση των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ σχετικά με την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (ΕΕL 332/1/28.11.83).

η) 83/571/ΕΟΚ, της 26 Οκτωβρίου 1983 σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους στην κυκλοφορία. (ΕΕL 332/1/28.11.83).

θ) 87/21/ΕΟΚ της 22ας Δεκεμβρίου 1986 για την τροποποίηση της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (ΕΕL 15/36 της 17.1.87).

ι) 89/341/ΕΟΚ της 3ης Μαΐου 1989 για την τροποποίηση των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ, 75/318//ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (ΕΕL 142/11/της 25.5.1989).

κ) 89/342/ΕΟΚ για τη διεύρυνση που πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσηση προσθέτων διατάξεων για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνιστάται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς και αλλεργιογόνα (ΕΕL 142/14/της 25.5.1989).

λ) 91/507/ΕΟΚ (ΕΕL 270/32 της 26.9.91).

2. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης ισχύουν για τα φαρμακευτικά προϊόντα, που χορηγούνται σε ανθρώπους όπως αυτά ορίζονται στο άρθρο 2 της παρούσης τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε ανθρώπους τα οποία συνιστάνται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα προϊόντα και προορίζονται να κυκλοφορήσουν στην Ελλάδα.

Άρθρο 2

Ορισμοί και πεδίο εφαρμογής

Σ' αυτή την υπουργική απόφαση χρησιμοποιούνται οι ίνωνες που ακολουθούν, ως εξής:

α) Φαρμακευτικό προϊόν είναι κάθε φάρμακο παρασκευασμένο εκ των προτέρων που τίθεται σε χυλοφορία από ειδική ονομασία και σε ειδική συσκευασία.

β) Φάρμακο είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που εμφανίζεται ότι έχει θεραπευτικές ή προφυλακτικές ιδιότητες για τις ασθενειες των ανθρώπων ή των ζώων.

Φάρμακο θεωρείται επίσης κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους ή ζώα για ιατρική διάγνωση ή για να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν οργανικές λει- τουργίες σε ανθρώπους ή ζώα.

γ) Ουσία είναι κάθε ύλη ανεξάρτητα την προέλευσή της, που μπορεί να είναι:

Ανθρώπινη, π.χ. το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγά τους, ζωϊκή, π.χ. ζωϊκές εκχρίσεις, τοξίνες, ουσίες που λαμβάνονται με εκχύλιση και παράγωγα του αίματος των ζώων, φυτική, π.χ. τα μέρη των φυτών, φυτικές εκχρίσεις και ουσίες που λαμβάνονται με εκχύλιση.

Χημική, π.χ. χημικές ύλες που προέρχονται από τη φύση και χημικά προϊόντα που προκύπτουν από χημική μετατροπή ή σύνθεση.

δ) Αλλεργιογόνο προϊόν είναι κάθε προϊόν το οποίο προορίζεται για την ταυτοποίηση ή την πρόσχληση μιας ειδικής επίκτητης μεταβολής της ανοσολογικής ανταποκρίσης σε κάποιο αλλεργιογόνο παράγοντα.

ε) Εμβόλια, τοξίνες και οροί τα εμβόλια, τοξίνες και οροί όπως ορίζονται στο παράρτημα viii της παρούσης Απόφασης.

στ) υπεύθυνος χυλοφορίας είναι το πρόσωπο στο οποίο εκδίδεται η άδεια χυλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

ζ) Γαλληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας (Magistral tor- μυα):

κάθε φαρμακευτικό προϊόν παρασκευασμένο στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγχειριμένο ασθενή.

η) Γαλληνικό σκεύασμα της ιαχύουσας φαρμακοποιίας (official formu- lula) κάθε φαρμακευτικό προϊόν παρασκευασμένο στο φαρμακείο σύμφωνα με τις προδιαγραφές Ελληνικής φαρμακοποιίας ή ενός ΚΜ ή τρίτης χώρας και προοριζόμενο να χορηγηθεί απ' ευθείας στους ασθενείς που προμηθεύονται φάρμακα από το φαρμακείο αυτό.

Πεδίο εφαρμογής.

1. Οι διατάξεις του κεφαλαίου 2 εφαρμόζονται στα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση τα οποία προορίζονται να χυλοφορήσουν στην Ελλάδα όπως ορίζονται στο άρθρο 2 επιφυλασσομένων των διατάξεων του άρθρου 3 παρ. 2.

2. Οι διατάξεις του Κεφαλαίου 2 εφαρμόζονται και για τα φαρμακευτικά προϊόντα βιομηχανικής παρασκευής για τα οποία ο ΕΟΦ επιτρέπει την χυλοφορία καίτοι δεν ανταποκρίνονται στον ορισμό των φαρμάκων.

3. Οι διατάξεις του Κεφαλαίου 2 δεν εφαρμόζονται στα γαλλικά σκεύασματα εκτός φαρμακοποιίας και στα γαλλικά σκεύασματα της ιαχύουσας φαρμακοποιίας στα φαρμακευτικά προϊόντα που μελέτες που σχετίζονται με την έρευνα και την ανάπτυξη για ενδιάμεσα προϊόντα που προορίζονται για μεταγενέστερη βιομηχανική επεξεργασία από τον εγκεχιριμένο παρασκευαστή.

Ο ΕΟΦ μπορεί σύμφωνα με την ιαχύουσα νομοθεσία και προκειμένου να ανταποκρίνει σε ειδικές ανάτρεξης, να εξαιρέσει από την εφαρμογή των κεφαλαίων 2 έως και 5 τα φάρμακα που χορηγούνται κατόπιν ιατρικά ενδειγμένης συνταγής και έχουν παρασκευασθεί σύμφωνα με ορίζομένο από γιατρό προδιαγραφές και προορίζονται να χορηγηθούν σε ασθενείς του και μόνο υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη. Ειδικά για την περίτωση συνταγογράφησης μιγμάτων αλλεργοτόνων, δεν είναι δυνατή η αναγραφή πέραν των τεσσάρων (4) αλλεργιοτόνων και μέχρι έξι (6) για την περίπτωση των αχροσταδών (grasses).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Κυλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων

#### Άρθρο 3

##### Άδεια χυλοφορίας

1. Η χυλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγεί ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) μετά από αίτηση του υπεύθυνου χυλοφορίας.

2. Η αίτηση για τη χορήγηση της άδειας χυλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να συνοδεύεται από τα ακόλουθα πληροφο-

ριακά σχοιχία και έγγραφα:

α) Το όνομα ή την εταιρική επωνυμία, τη διεύθυνση ή την έδρα του υπεύθυνου για την χυλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος

β) Την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να είναι η εμπορική (φανταστική) ονομασία ή κοινόχρηστη ονομασία συνοδευόμενη από σήμα, ή από το όνομα του παραγωγού ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από σήμα, ή από το όνομα του παραγωγού.

Η ονομασία ενός ανοσολογικού αλλεργιογόνου φαρμακευτικού προϊόντος κατά το άρθρο 2 § δικαιούται πάντοτε από την κοινόχρηση ή επιστημονική ονομασία των δραστηρών συστατικών.

γ) Την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος με την συνήθη ορολογία, χωρίς τους εμπειρικούς χημικούς τύπους, και με τη διεύθυνση κοινόχρηστη ονομασία (INN) την οποία συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Γρίας.

Για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση περιλαμβάνει επίσης περιγραφή της βιολογικής δραστηριότητας ή της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και περιλαμβάνει την σύνθεση του προϊόντος εκφράζομενη σε βιολογική δραστηριότητα ή σε περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες.

δ) συνοπτική περιγραφή του τρόπου παρασκευής του προϊόντος.

ε) Τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις αντενδείξεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

στ) Τη δοσολογία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, τον τρόπο, την οδό χορήγησης και τη διάρκεια ζωής του.

ζ) Την περιγραφή των μεθόδων ελέγχου οι οποίες εφαρμόζονται από τον παραγωγό, ειδικότερα την ποιοτική και την ποσοτική σύνθεση των πρώτων υλών και του τελευταίου προϊόντος, τις ειδικές δοκιμασίες, όπως τον έλεγχο στειρότητας, τον έλεγχο πυρετογόνων ουσιών, τον προσδιορισμό των βαρέων μετάλλων, τη μελέτη σταθερότητος, τις βιολογικές δοκιμασίες και τους τοξικολογικούς ελέγχους και τους ελέγχους στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας.

η) Το αποτελέσματα των φυσιοχημικών και βιολογικών ή των μικροβιολογικών προδιαγραφών, των φαρμακολογικών, των τοξικολογικών και των κλινικών μελετών.

Οστόσο και με την επιφύλαξη του δικαίου που διέπει την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας.

Ο αιτών δεν υποχρεούνται να υποβάλλει τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών ή τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών ερόσον αποδεικνύει:

α) Είτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικός όμοιο με προϊόν που έχει εγκριθεί στην Ελλάδα και ότι ο υπεύθυνος χυλοφορίας του πρωτότυπου προϊόντος συναντεί ώστε να γίνει προσφυγή στο πλαίσιο της εξέτασης της παρούσας αιτήσεως, στη φαρμακολογική, τοξικολογική ή κλινική τεχνητούσα που περιλαμβάνεται στο φάκελο του πρωτότυπου είτε με βάση λεπτομερή και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία, η οποία υποβάλλεται σύμφωνα με τα παραρτήματα αυτής της υπουργικής απόφασης ότι τη ή τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσεως και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας.

β) Είτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικός όμοιο με προϊόν το οποίο έχει εγκριθεί σύμφωνα με τις ιαχύουσας φαρμακευτικών προϊόντων είναι ουσιώδεις ή διαφορετικές διατάξεις πριν από έξι τουλάχιστον χρόνια στην κοινότητα και χυλοφορεί στην Ελλάδα.

Η περίοδος αυτή επεκτείνεται σε δέκα χρόνια διαν πρόκειται για φάρμακο υψηλής τεχνολογίας κατά την έννοια του καταλόγου του τμήματος Α του παραρτήματος της Υπουργικής Απόφασης Αβ6667/87 ΦΕΚ 388B/27.7.87 για την εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινωνική στον τομέα της χυλοφορίας φαρμακευτικών ιδιοσυστάτων υψηλής τεχνολογίας ιδίως εκείνων που παρασκεύαζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας ή για φαρμακευτικό προϊόν κατά την έννοια του καταλόγου του τμήματος Β του παραρτήματος της εν λόγω Υπουργικής απόφασης σύμφωνα με την διαδικασία του άρθρου 2 της ίδιας Υπουργικής απόφασης.

Οστόσο, πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων φαρμακολογικών, τοξικολογικών ή κλινικών μελετών στις περιπτώσεις που το φαρμακευτικό προϊόντος προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση, ή πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή με διαφορετικό τρόπο ή με διαφορετική δοσολογία, από αυτή τη ηδη χυλοφορούντος προϊόντος.

Στην περίπτωση ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει γνωστά συστατικά τα οποία δημιουργούν μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικούς σκοπούς πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών κλινικών μελετών

Υπόθεση = ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ / 2258

τών του συνδυασμού, χωρίς να απαιτείται να υποβάλλεται η σχετική τεχνητή παραγωγή για κάθε μεμονωμένο συστατικό.

θ) Περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος, ένα ή περισσότερα δείγματα ή σχέδια της εσωτερικής και της εξωτερικής συσκευασίας του φαρμακευτικού προϊόντος όπως αυτό προορίζεται να χυκλοφορήσει, και την οδηγία χρήσης του.

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες.

Την συνομασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

Τη ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά και τα έδοχα των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Στην περίπτωση ενός ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται κατά βάρος, είτε σε διεθνείς μονάδες, είτε σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, είτε σε ειδική περιεκτικότητα πρωτεΐνων κατά το δυνατόν, ανάλογα με το συγχεκριμένο προϊόν.

Τη φαρμακευτική μορφή του, τις φαρμακολογικές ιδιότητες και εφόσον είναι χρήσιμα για τη θεραπευτική αγωγή, τα στοιχεία φαρμακοκίνητικής.

Κλινικές πληροφορίες που αφορούν:

Τις θεραπευτικές ενδείξεις.

Τις αντενδείξεις.

Τις ανεπιθύμητες ενέργειες με τη συχνότητα και τη σοβαρότητα που αυτές εμφανίζονται.

Τις ιδαιτέρως προφυλάξεις κατά τη χρήση, τη χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού, τις άλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες.

Τη δοσολογία και του τρόπου χορήγησης αερίων και όταν χρειάζεται σε παιδιά.

Τα συμπτώματα, τα μέτρα επείγουσας αντιμετώπισης και τα αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Τις ειδικές προειδοποίησεις, και την επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Για τα ανοσολογικά προϊόντα η περίληψη των χαρακτηριστικών περιλαμβάνει πληροφορίες για τις ειδικές προφυλάξεις που ενδεχομένως πρέπει να λαμβάνουν τα άτομα που χειρίζονται τα ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόντος και τα άτομα που το χορηγούν σε ασθενείς, όπως επίσης και τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν από τον ασθενή.

Φαρμακευτικές πληροφορίες που αφορούν τις χυριότερες ασυμβαστότητες τη διάρκεια σταθερότητας, εάν αυτό είναι αναγκαίο μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή αφού έχει ανοιχτεί η εσωτερική συσκευασία του για πρώτη φορά.

Τις ιδιότητες προφυλάξεις για τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος.

Τη φύση και τα συστατικά του περιέκτη εσωτερική συσκευασία.

Ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση του μη χρησιμοποιημένων προϊόντων ή των αποβλήτων των προϊόντων αυτών, εφόσον συντρέχει λόγος.

Το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση ή την έδρα του υπεύθυνου χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

ι) Βεβαίωση της αρμόδιας χρατικής αρχής στη χώρα παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος ότι ο παραγωγός έχει λαβεί στη χώρα του άδεια για την παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων.

ια) Τις άδειες χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που έχουν χορηγηθεί σ' αλλά κράτη και τις τροποποίησεις τους.

3. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση της άδειας χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη παρ. 2 στοιχεία γ, δ, σ, ζ υποβάλλονται από τον ενδιαφερόμενο σύμφωνα με τα παραρτήματα του άρθρου 18 της Γραμματικής απόφασης αυτής.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κατά την παρ. 2 στοιχεία ζ και η συντάσσονται και υποβάρανται από τους εμπειρογνώμονες κατά το άρθρο 7 αυτής της απόφασης.

4. Κατά την εξέταση της αίτησης η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ:

α) Ελέγχει εάν τα δικαιολογητικά και τα έγγραφα που υποβλήθηκαν με την αίτηση είναι πλήρη και σύμφωνα με αυτά που αναφέρονται στην παρ. 2, και εάν εκπληρώνονται οι προύνοθισεις για τη χορήγηση της άδειας χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

β) μπορεί να υποβάλλει τα φαρμακευτικό προϊόν, τις πρώτες ύλες του ή άλλα συστατικά του, σε έλεγχο που διεξάγεται από χρατικό εργαστήριο ή εργαστήριο που ορίζεται για το σκοπό αυτό, προκειμένου να βεβαιωθεί ότι οι μέθοδοι ελέγχου τις οποίες εφαρμόζει ο παραγωγός και οι

οποίες περιγράφονται στο άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο ζ είναι ικανοποιητικές.

γ) Εφόσον το κρίνει απαραίτητο καλεί τον αιτούντα να συμπληρώσει τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση σύμφωνα με τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 3 παρ. 2.

Στην περίπτωση αυτή, οι προθεσμίες κατά την παρ. 6 αναστέλλονται μέχρι να υποβληθούν τα συμπληρωματικά στοιχεία που ζητήθηκαν.

Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται επίσης για το χρονικό διάστημα που παρέχεται στον αιτούντα για να δώσει προφορικές ή γραπτές επηρησίες.

5. Αναφορικά με τις μεβόδους ελέγχου που υποβάλλονται κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία ζ αυτής της Γραμματικής απόφασης, ο υπεύθυνος χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος ορείλει μετά τη χορήγηση της άδειας χυκλοφορίας να λαμβάνει υπόψη του την πρόσδοση της επιστήμης και της τεχνολογίας και να εισάγει τις απαραίτητες τροποποιήσεις, ώστε να μπορεί να πραγματοποιείται ο έλεγχος του προϊόντος με την βοήθεια τεχνικά συστημάτων πειραματικών μεθόδων.

Οι τροποποιήσεις αυτές υποβάλλονται στις αρμόδιες υπηρεσίες ΕΟΦ προς έγκριση.

6. Η άδεια χυκλοφορίας χορηγείται από ΕΟΦ εγγράφως μέσα σε 120 ημέρες από την ημερομηνία που υποβλήθηκε ο πλήρης φάκελλος από τον ενδιαφερόμενο και ισχύει για πέντε χρόνια.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η προθεσμία για τη χορήγηση της άδειας χυκλοφορίας μπορεί με σχετική γνωστοποίηση που γίνεται προς τον ενδιαφερόμενο πριν την πάροδο των 120 ημερών να παρατίνεται για 90 ακόμη ημέρες.

7. Ο ΕΟΦ γνωστοποιεί στον υπεύθυνο χυκλοφορίας την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος κατά την παρ. 2 στοιχεία 9 όπως αυτή τελικά εγκρίνεται και παίρνει όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίζει ότι οι πληροφορίες που παρέχονται κατά την χυκλοφορία του είναι σύμφωνες με αυτές που εγκρίθηκαν με τη χορήγηση της άδειας χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος ή μετεγνωστέρα.

8. Περίληψη της άδειας χυκλοφορίας δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

9. Η χορήγηση της άδειας χυκλοφορίας δεν δίχει την αιτούτη και την ποινική ευθύνη του υπεύθυνου χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

10. Η άδεια χυκλοφορίας δεν χορηγείται και δεν ανανεώνεται, όταν:

α) Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που προσκομιζούνται κατά τις παρ. 2 και 3 παρουσιάζουν ελλείψεις ή είναι εσφαλμένα ή όταν δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι προβλεπόμενοι έλεγχοι ή τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελλο δεν ανταποκρίνονται στην πρόδοση της επιστήμης και της τεχνολογίας.

β) Μετά από αξιολόγηση των στοιχείων που αναφέρονται στην παρ. 2 σύμφωνα με τις διατάξεις που περιγράφονται στο παράρτημα μέρος 3 κεφαλαίου 11.1 το οποίο συνοδεύει αυτή τη Γραμματική απόφαση πρόσκυψε ότι το φαρμακευτικό προϊόν υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως είναι επικινδυνό ή επιβλαβές, ή ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή ότι η αποτελεσματικότητά του δε τεκμηριώνεται επαρκώς από τους αιτούντα, ή όταν δε τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει την αιτούτη και ποστική σύνθεση που δηλώθηκε ή δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 7 αυτής της Γραμματικής απόφασης.

γ) Δεν τηρούνται οι προϋποθέσεις παραγωγής και εισαγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τα άρθρα 10 - 14 αυτής της απόφασης.

11. Η απόφαση του ΕΟΦ, να μην χορηγήσει ή να μην ανανεώσει την άδεια χυκλοφορίας, αιτιολογείται επαρχώς και κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο.

Ο ενδιαφερόμενος μπορεί μέσα σε εξήγητα μέρες από την κοινοποίηση της απόφασης να υποβάλλει ένοταση σύμφωνα με τη φαρμακευτική νομοθεσία που ισχύει.

12. Ο υπεύθυνος χυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι υποχρεωμένος να εντημέρωνε αμέσως τον ΕΟΦ για σπουδήποτε ενέργεια του, που αφορά την αναστολή διάθεσης ενός προϊόντος στην αγορά την απόσυρση ενός προϊόντος από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, όταν η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας.

#### Άρθρο 4

#### Τροποποίηση της άδειας χυκλοφορίας

Σε περίπτωση μεταβολής ενός ή περισσότερων από τα στοιχεία του άρθρου 3 παρ. 2 αυτής της απόφασης, η άδεια χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος τροποποιείται αναλόγως.

Για την τροποποίηση της άδειας χυκλοφορίας ο υπεύθυνος χυκλοφορίας υποβάλλει στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ τεκμηριωμένη αίτηση για τη μεταβολή των πληροφοριακών στοιχείων και των εγγράφων κατά το άρθρο 3 παρ. 2 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Η τροποποίηση της άδειας χυκλοφορίας εγκρίνεται από τον ΕΟΦ.

Η πηγρομηνία λήξης της άδειας χυκλοφορίας δεν επηρεάζεται από τυχόν ενδιάμεσες τροποποιήσεις.

#### Άρθρο 5

##### Ανάληση και αναστολή της άδειας χυκλοφορίας

1. Ο ΕΟΦ αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια χυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος όταν προκύπτει ότι:

α) Για προϊόν υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως είναι επικίνδυνο ή επιβλαβές, ή ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή ότι δεν έχει την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε, θεραπευτική αποτελεσματικότητα δεν υπάρχει, όταν διαπιστωθεί ότι το φαρμακευτικό πρόϊόν δεν έχει τα επιδιωκόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα.

β) Τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελο σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 2 είναι εσφαλμένα, ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 4 ή δεν έχουν πραγματοποιηθεί, στο τελικό προϊόν και τα συστατικά του καθώς και στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία ζ σύμφωνα με τις μεθόδους που υποβλήθηκαν για τη χορηγήση της άδειας χυκλοφορίας.

γ) Μετά από ειδοποίηση και μη συμμόρφωση του υπεύθυνου χυκλοφορίας των φαρμακευτικού προϊόντος όταν παραβιάζονται οι διατάξεις του άρθρου 9 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

2. Οι αποφάσεις περί αναστολής ή ανακαλήσεως της άδειας χυκλοφορίας κατά την παρ. 1 πρέπει να αιτιολογούνται επαρκώς και να κοινοποιούνται στον υπεύθυνο χυκλοφορίας.

Ο υπεύθυνος χυκλοφορίας μπορεί μέσα σε 60 ημέρες από την κοινοποίηση της απόφασης να προσφύγει στο (ΑΕΣΥ) Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο.

3. Κάθε απόφαση του ΕΟΦ με την οποία ορίζεται η ανάληση ή η αναστολή άδειας χυκλοφορίας ή η ακύρωση αυτής της απόφασης γνωστοποιείται στην Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

4. Περιληφθή της οριστικής απόφασης για την ανάληση ή την αναστολή της άδειας χυκλοφορίας δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

#### Άρθρο 6

##### Λήξη της ισχύος και ανανέωση της άδειας χυκλοφορίας

1. Η άδεια χυκλοφορίας λήγει με την πάροδο πέντε ετών από τη χορηγήση της, εκτός εάν προηγουμένων έχει ζητηθεί η ανανέωσή της σύμφωνα με τις διατάξεις της παρ. 2.

2. Για την ανανέωση της άδειας χυκλοφορίας ο άνδιαφερόμενος υποβάλλει στον ΕΟΦ τρεις τουλάχιστον μήνες πριν λήξει η παλαιά άδεια χυκλοφορίας σχετική αίτηση.

Η αίτηση πρέπει να συνοδεύεται από τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κατά το άρθρο 3 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης, τα οποία έχουν τροποποιηθεί από το διάστημα που χορηγήθηκε η άδεια χυκλοφορίας ή έγινε η ανανέωσή της.

Τα στοιχεία που υποβάλλονται πρέπει να ανταποκρίνονται στο επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο που υποβάλλεται η αίτηση για την ανανέωση της άδειας χυκλοφορίας.

Οι διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 3, 4, 5 και 12 αυτής της απόφασης εφαρμόζονται αναλόγως.

#### Άρθρο 7

##### Εμπειρογνώμονες

1. Οι εμπειρογνώμονες έχουν υποχρέωση:

α) Να προβαίνουν στις σχετικές με την ειδικότητά τους εργασίες δύναμης, τοξικολογικές, φαρμακολογικές και ανάλογες πειραματικές χλινικές μελέτες, και να περιγράφουν αντικείμενα τα ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτές.

β) Να συντάσσουν και να υπογράφουν τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία ζ και η αυτής της υπουργικής απόφασης.

γ) Να αναφέρουν τις παρατηρήσεις τους και ειδικότερα:

- ο αναλυτής, να δηλώνει αν το προϊόν ανταποκρίνεται στη σύνθηση που δηλώθηκε κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο γ' αυτής της υποχρέωσης απόφασης και να αιτιολογεί τις μεθόδους ελέγχου που χρησιμοποιείται σε ο παραγωγός του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτως.

- ο φαρμακολόγος ή ο αντίστοιχος ειδικός να δηλώνει ποια είναι η τοξικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και ποιες φαρμακολογικές ιδιότητές του έχουν διαπιστωθεί.

- ο χλινικός, να δηλώνει αν έχει επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα του φαρμάκου σε ανθρώπους στους οποίους έγινε θεραπευτική στρατηγία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν του οποίου τα στοιχεία ανταποκρίνονται σε αυτή που έχει κατατεθεί από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 3.

Ακόμη να δηλώνει αν το προϊόν είναι καλώς ανεκτό, τη δοσολογία που συνιστά και τις ενδεχόμενες αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

δ) Εφόσον χρειάζεται να εξηγήσουν τους λόγους για τους οποίους παραπέμπουν στη βιβλιογραφία κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο γ' αυτής της απόφασης.

2. Οι λεπτομερείς εκθέσεις των εμπειρογνωμόνων αποτελούν τμήμα του φακέλλου που υποβάλλει ο ενδιαφερόμενος στον ΕΟΦ κατά το άρθρο 3 παρ. 2.

3. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν τα απαραίτητα επιστημονικά και τεχνικά προσόντα για την άσκηση του έργου τους.

#### Άρθρο 8

##### Οδηγίες χρήσεως

1. Οι οδηγίες χρήσεως αναφέρονται αποκλειστικά στο συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο εσωχλείονται.

2. Το κείμενο των οδηγιών χρήσεως πρέπει να αναγράφεται στην ελληνική γλώσσα, εκτός εάν πρόκειται για τη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος, να ανταποκρίνεται στα πληροφοριακά στοιχεία του άρθρου 3 παρ. 2 και να έχει εγκριθεί από τον ΕΟΦ.

3. Οι οδηγίες χρήσεως εσωχλείονται μετά συσκευασία κάθε φαρμακευτικού προϊόντος και αναφέρουν τουλάχιστον τα εξής στοιχεία:

α) Το επώνυμο και τη διεύθυνση, ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση ή την έδρα του υπεύθυνου χυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος, να ανταποκρίνεται στα πληροφοριακά στοιχεία του άρθρου 3 παρ. 2 και να έχει εγκριθεί από τον ΕΟΦ.

β) Την συνομασία και την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος σε δραστικά συστατικά. Εφόσον υπάρχουν διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες (INN) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χρησιμοποιούνται αυτές.

γ) Εφόσον δεν υπάρχει αντίθετη απόφαση του ΕΟΦ, τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις αλληλεπιδράσεις, τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για την αναγραφή αυτών των στοιχείων λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα των χλινικών και των φαρμακολογικών μελετών κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο γ) αυτής της απόφασης και η πείρα η οποία έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την χυκλοφορία του στο εμπόριο.

δ) Οι οδηγίες που αφορούν τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος ιδιαίτερα τον τρόπο και την οδό χορηγήσης, τη διάρκεια θεραπείας τη συνήθη δοσολογία.

ε) Εφόσον απαιτούνται, τις ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος. Κάθε άλλη πληροφορία πρέπει να διαχωρίζεται σαφώς από αυτές που αναφέρονται στα στοιχεία α-ε.

στ) Είναι υποχρεωτικό να εσωχλείται φύλλο οδηγίας στη συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων εκτός εάν όλες οι πληροφορίες που απαιτεί το παρόν άρθρο αναγράφονται επάνω στο φιλιόδιο ή στην εξωτερική συσκευασία.

4. Οι διατάξεις του άρθρου 9 παρ. 6 και 7 εφαρμόζονται αναλόγως.

#### Άρθρο 9

##### Επιστήμων

1. Στην εξωτερική και την εξωτερική συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων αναγράφονται ευανάγνωστα τα εξής στοιχεία:

α) η εμπορική ονομασία και εφόσον δεν υπάρχει, η κοινόχρηστη, η επιστημονική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος. Εφόσον το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μια μόνο δραστική ουσία, η εμπορική ονομασία συνοδεύεται από τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN) της δραστικής ουσίας που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και αν δεν υπάρχει τέτοια ονομασία συνοδεύεται από τη

ήθη κοινόχρηστη ονομασία της δραστικής ουσίας του φαρμακευτικού όντος. Σε περίπτωση που αναγράφεται η κοινόχρηστη ή η εισιτηρική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος αυτές συνοδεύονται από α ή από το όνομα του παραγωγού.

;) η ποιοτική και η ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά ανά μονάχη ή επί τοις εκατό, ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμακευτικού προϊόντος. Εφόσον υπάρχουν διενείς κοινόχρηστες ονομασίες που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, αναγράφονται οι λιασίες αυτές.

;) ο αριθμός παρτίδας παραγωγής.

;) ο αριθμός και η ημερομηνία της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας.

;) το όνομα ή η εταιρική επωνυμία και η διεύθυνση ή η έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας και κατά περίπτωση του παραγωγού του φαρμακευτικού προϊόντος.

;) ο τρόπος χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος.

;) η ημερομηνία λήξης με τρόπο ώστε να γίνεται κατανοητή από τον κυκλοφορητή.

;) ιδιαίτερες προφυλάξεις για την φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος.

;) ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση των μη χρησιμοποιουμένων προϊόντων ή των αποβλήτων των προϊόντων αυτών, εφόσον συχνεί λόγος.

;) μόνο στην εξωτερική συσκευασία, η φαρμακοτεχνική μορφή και το εχόμενο κατά βάρος, όχι ή ανά μονάδα λήψης.

;) στοιχεία στ', ζ' και η' αναγράφονται στην ελληνική γλώσσα. Εφόπορεται για φύσιτες, οι ενδείξεις που αναφέρονται στην παρ. 1 χειλία α-η αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία. Στην εσωτερική συσκευασία αναγράφονται τα εξής στοιχεία:

;) η ονομασία

;) η ποσότητα των δραστικών συστατικών

;) η οδός χορήγησης

;) η ημερομηνία λήξης του φαρμακευτικού προϊόντος και

;) ο αριθμός παρτίδας.

;) Εφόσον πρόκειται για μικρούς περιέχες εκτός από φύσιτες, οι οι περιέχουν μια μόνο δόση και στους οποίους δεν μπορούν να αναφένονται στοιχεία που αναφέρονται στην παρ. 2, οι διατάξεις της παρ. 1 ιουν μόνο για την εξωτερική συσκευασία.

;) Εφόσον πρόκειται για «ναρκωτικά» η εξωτερική και η εσωτερική συσκευασία πρέπει, εκτός από τις ενδείξεις που προβλέπονται στην παρ. α φέρουν ειδικό αναγνωριστικό σημείο σε σχήμα διπλής ταινίας κόκκινης χρώματος.

;) Αν το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει εξωτερική συσκευασία, οι ενδείξεις που αναφέρονται στις παρ. 1, 2, 3 και 4 αναγράφονται στην εσωτερική συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

;) Ο ΕΟΦ μπορεί να επιβάλλει την αναγραφή στην εσωτερική ή και εξωτερική συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος και άλλων χειλίων εκτός αυτών που αναφέρονται στις παρ. 1-4 όταν αυτά κρίνονται απαραίτητα για την ασφάλεια του καταναλωτή ή για την προστασία δημόσιας υγείας.

;) Στα στοιχεία αυτά συμπεριλαμβάνονται ιδιαίτερα οι ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις που σύμφωνα με τα αποτελέσματα των κλινικών και φαρμακολογικών μελετών του άρθρου 3 παρ. 2 ή την πείρα που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψην κατά τη χρήση του.

;) Σε περίπτωση που ο υπεύθυνος κυκλοφορίας δεν τηρεί τις υποχρεώσεις που προβλέπονται στις παρ. 1-6 η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται. Οι διατάξεις του άρθρου 5 παρ. 2 αυτής της υπουργίας απόφασης εφαρμόζονται αναλόγως.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων

##### Άρθρο 10

###### Άδεια παραγωγής

1. Η οικείη ή μερική παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων εν Ελλάδι τρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγείται ΕΟΦ μετά από αίτηση ενδιαφερούμενου, εκτός εάν οι σχετικές εργασίες γίνονται από φαρμακοτοιχίους μέσα σε φαρμακεία και αποσκοτώνται αποκλειστικά στη λαϊκή πώληση του προϊόντος. Η εν λόγω άδεια παραγωγής απαιτείται όμη και εάν τα παρασκευαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα προορίζονται για εξαγωγή.

2. Η άδεια κατά την παράγραφο 1 του φαρμακευτικού προϊόντος χο-

ρηγείται, εφόσον:

α) καθορίζεται το προϊόν και οι φαρμακευτικές μορφές που πρόκειται να παραχθούν ή να εισαχθούν καθώς και ο τόπος όπου αυτές παράγονται και ελέγχονται.

β) υπάρχουν κατάλληλοι και επαρκείς χώροι, τεχνικός εξοπλισμός, απαραίτητο προσωπικό και δυνατότητες για την παραγωγή, τον έλεγχο και την αποθήκευση του προϊόντος.

γ) υπάρχει ειδικευμένο πρόσωπο με την έννοια του άρθρου 13 αυτής της υπουργικής απόφασης ως υπεύθυνος παραγωγής και ένα δεύτερο ως υπεύθυνος ελέγχου.

Η άδεια παραγωγής δεν χορηγείται εφόσον η αίτηση του ενδιαφερούμενου δεν συνοδεύεται από δικαιολογητικά με τα οποία πιστοποιείται ότι εκτληρώνονται τουλάχιστον οι απαιτήσεις των στοιχείων α-γ.

3. Ο ΕΟΦ χορηγεί την άδεια παραγωγής μόνο μετά από έλεγχο ο οποίος δικάγεται από υπαλλήλους του με κάθε πρόσφορο μέσο για να διαπιστωθεί ότι τα στοιχεία που υποβάλλονται με την αίτηση για την άδεια παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ακριβή.

4. Η άδεια παραγωγής χορηγείται από τον ΕΟΦ εγγράφως μέσα σε 90 ημέρες από την ημέρα που υποβλήθηκε ο πλήρης φάκελλος για την χορηγήση της.

Ο ΕΟΦ μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τα στοιχεία που έχουν υποβληθεί κατά τα άρθρα 10 και 12 αυτής της υπουργικής απόφασης. Στην περίπτωση αυτή ανατέλλονται οι προθεσμίες μέχρι να υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

5. Η άδεια παραγωγής μπορεί να χορηγείται με όρους. Ισχύει μόνο για το φαρμακευτικό προϊόν, τις φαρμακοτεχνικές μορφές και τις εγκαταστάσεις που αναφέρονται στην αίτηση.

6. Ο ΕΟΦ μπορεί σε εξαιρετικές και δικαιολογημένες περιπτώσεις να επιτρέπει στους παραγωγούς φαρμακευτικών προϊόντων να αναθέτουν την πραγματοποίηση ορισμένων φάσεων της παραγωγής ή ελέγχων του προϊόντος σε τρίτους.

##### Άρθρο 11

###### Τυποχεώσεις

Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής έχει τουλάχιστον τις εξής υποχρεώσεις:

α) να διαθέτει το απαραίτητο προσωπικό για την παραγωγή και τον έλεγχο του φαρμακευτικού προϊόντος και τα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το άρθρο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης

β) να διαθέτει τα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια παραγωγής μόνο με τους όρους που προβλέπεται η ισχύουσα νομοθεσία

γ) να υποβάλλει προς έγκριση στον ΕΟΦ κάθε σχεδιαζόμενη μετατροπή των πληροφοριακών στοιχείων που έχουν υποβληθεί κατά το άρθρο 10 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης

δ) να ειδοποιεί χωρίς καθυστέρηση τον ΕΟΦ σε περίπτωση που αντικαθίστανται απρόβλεπτα τα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το άρθρο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης

ε) να εξασφαλίζει ανά πάσα στιγμή την ελεύθερη πρόσβαση στους χώρους παραγωγής και ελέγχου στους εξουσιοδοτημένους υπαλλήλους του ΕΟΦ

στ) να παρέχει στα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το άρθρο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης τη δυνατότητα να εκπληρώνουν το έργο που τους έχει ανατεθεί και να θέτει στη διάθεσή τους όλα τα απαραίτητα μέσα για το σκοπό αυτό

ζ) να τηρεί τους κανόνες και τις κατεύθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων όπως προβλέπονται από την κείμενη νομοθεσία.

##### Άρθρο 12

###### Τροποποίηση, ανάκληση και αναστολή της άδειας παραγωγής

1. Σε περίπτωση μεταβολής ενός ή περισσοτέρων από τα στοιχεία των άρθρων 10 παρ. 2 και 14 αυτής της υπουργικής απόφασης, η άδεια παραγωγής ή εισαγωγής τροποποιείται αναλόγως. Η νέα άδεια χορηγείται μέσα σε 30 ημέρες από την αίτηση της μεταβολής στον ΕΟΦ κατά το άρθρο 11 στοιχείο γ' αυτής της απόφασης. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η προθεσμία μπορεί να παραταθεί μέχρι 90 ημέρες. Οι διατάξεις του άρθρου 10 παρ. 4 εφαρμόζονται αναλόγως.

2. Ο ΕΟΦ αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παραγωγής ή εισαγω-

γής που αναφέρεται στα άρθρα 10 και 14 για μία κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων, ή για όλα τα προϊόντα όταν δεν υκανοποιείται μία από τις απαιτήσεις που προβλέπονται στο άρθρο 10 παρ. 2 αυτής της απόφασης.

Έπειτα από τα μέτρα που αναφέρονται στο άρθρο 16 αυτής της υπουργικής απόφασης ο ΕΟΦ μπορεί να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παραγωγής ή εισαγωγής για μία κατηγορία προϊόντων ή για όλα τα προϊόντα στην περίπτωση που δεν τηρούνται οι προϋποθέσεις του άρθρου 10 παρ. 3, 4, 5 και των άρθρων 11, 13 και 15 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Οι διατάξεις του άρθρου 5 παρ. 2 και 3 εφαρμόζονται αναλόγως.

3. Σε περίπτωση ανάκλησης ή αναποτολής της άδειας του άρθρου 10 παρ. 1 απαγορεύεται η παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Aeθρο 13

### Ειδικευμένα πρόσωπα

1. Ο χάτοχος της ἀδειας παραγωγής διαβέτει μόνιμα και αποκλειστικά δύο τουλάχιστον ειδικευμένα πρόσωπα, ή εφόσον εκπληρώνει τις προϋποθέσεις που περιγράφονται στις παρ. 3 και 4 ασκεί ο ιδιος τις δραστηριότητες του ενός από αυτά.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο που εργάζεται ως υπεύθυνος παραγωγής έχει υποχρέωση:

α) να εξασφαλίζει την παραγωγή χάθε παρτίδας φαρμακευτικού προϊόντος που παράγεται στην Ελλάδα σύμφωνα με τις διατάξεις της ισχύουσας νομοθεσίας

β) να πιστοποιεί σε ειδικό αρχείο ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις απαίτησεις του στοιχείου α' και να το ενημερώνει σύμφωνα με τις εργασίες που πραγματοποιούνται. Το αρχείο είναι στη διάθεση του ΕΟΦ για μία περίοδο η οποία καθορίζεται από τον ΕΟΦ και διαρκεί τουλάχιστον 5 χρόνια.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο που εργάζεται ως υπεύθυνος ελέγχου έχει υποχρέωση α) να εξασφαλίζει τον έλεγχο κάθε παρτίδας, σύμφωνα με τις ισχύουσες προδιαγραφές, β) να τηρεί και τα ειδικά αρχεία τουλάχιστον για 5 χρόνια στη διάθεση του ΕΟΦ, γ) εφόσον πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εισάγονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινωνήτων να εξασφαλίζει ότι πληρούνται οι απαιτήσεις που τα περιγράφονται στο άρθρο 14 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

4. Τα ειδικευμένα πρόσωπα πρέπει να εκπληρώνουν τουλάχιστον τις εξής προϋποθέσεις:

α) να κατέχουν δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλους τίτλους που να πιστοποιούν πανεπιστημιακό χύλο εκπαίδευσης ή χύλο εκπαίδευσης που αναγνωρίζεται ως ισοτιμος από το ελληνικό κράτος, με τετραετή τουλάχιστον θεωρητική και πρακτική διδασκαλία στη φαρμακευτική ή την ιατρική ή την κτηνιατρική ή τη χημεία ή τη φαρμακευτική χημεία ή τη φαρμακευτική τεχνολογία ή τη βιολογία. Κατ' εξαίρεση την ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού χύλου εκπαίδευσης μπορεί να είναι τριάμιστη χρόνια όταν ο χύλος ακολουθείται από περίοδο θεωρωτικής και πρακτικής εκπαίδευσης με ελάχιστη διάρκεια ενός χρόνου που περιλαμβάνει πρακτική άσκηση έξτη τουλάχιστον μηνών σε φαρμακείο και πισκούνωνται από εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπλέον.

Με την επιφύλαξη ότι τα διπλώματα, τα πιστοποιητικά και γενικά οι τίτλοι που πιστοποιούν δύο κύριλλους εκπαίδευσης αναγνωρίζονται ως σύστημα, θεωρείται ότι σε περίπτωση που υπάρχουν δύο πανεπιστηματικοί κύριλλοι ή δύο κύριλλοι που αναγνωρίζονται ως ισότιμοι στην Ελλάδα διάρκειας 4 χρόνων ο ένας και 3 χρόνων ο άλλος, το διπλωμα, το πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος που πιστοποιεί τον πανεπιστηματικό ή τον αναγνωρισμένο ως ισότιμο κύριλλο εκπαίδευσης των τριών χρόνων εκπληρώνει την ελάχιστη διάρκεια των τρισήμιστη χρόνων η οποία προβλέπεται κατ' εξής σετ.

· Ο χύλος επικαίδευσης πρέπει να περιλαμβάνει θεωρητική και πρα-  
τική διδασκαλία στα είκης τουλάχιστον βασικά μαθήματα:

- Φυσική πειραματική
  - Γενική και ανόργανη χημεία
  - Οργανική χημεία
  - Αναλυτική χημεία
  - Φαρμακευτική χημεία, συμπεριλαμβανομένης και της ανάλυσης  
ων φαρμάκων
  - Γενική και εφαρμοσμένη βιοχημεία (ιατρική)
  - Φυσιολογία
  - Μικροβιολογία
  - Φαρμακολογία

- Φαρμακευτική τεχνολογία

- ### - Τοξικολογία

- Φαρμακογνωσία (μελέτη της σύνθεσης και των αποτελεσμάτων των δραστικών συστατικών των φυσικών ουσιών, που προέρχονται από φυτά ή ζώα).

Η διδασκαλία των μαθημάτων αυτών πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε ο ενδιαφερόμενος να μπορεί να αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στην παρ. 2.

Στο βαθμό που κάποια πτυχία, πιστοποιητικά ή άλλα δικαιολογητικά των τυπικών ειδύσεώνων που κατονομάζονται στο στοιχείο 3α δεν πληρούν τις προϋποθέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, ο ΕΟΦ βεβαιώνεται ότι οι ενδιαφερόμενοι επιστήμονες αποδεικνύουν επαρκή γνώστη των θεμάτων.

β) Πρακτική εξάσχηση δύο τουλάχιστον χρόνων στους τομείς της ποιοτικής ανάλυσης των φαρμάκων της ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών και στις απαιτούμενες δοκιμασίες και ελέγχους για την εξασφάλιση της ποιότητας των ιδιοσκευασμάτων. Εφόσον ο πανεπιστημιακός χύλος εκπαίδευσης διαρκεί τουλάχιστον 5 έτη αρκει πρακτική εξάσχηση ενός έτους. Εφόσον ο πανεπιστημιακός χύλος εκπαίδευσης διαρκεί 6 έτη αρκει πρακτική εξάσχηση έτη μηνών. Η πρακτική εξάσχηση μπορεί να γίνει μόνο σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια για την παραγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

5. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου που πιστοποιεί πανεπιστημακό χύλο εκπαίδευσης ή χύλο εκπαίδευσης (οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος σε επιστημονικό χλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του ειδικευμένου πυγμάτος σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, μπορεί σε άρχισε την διεύθυνση του πρώτης την υπουργικής απόφασης Αδ/10395/δικ θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για τα οποία αναλέβει τα καθήκοντά του ειδικού χεωμένου προσώπου εφόσον μέσα στην επόμενη δεκαετία από την ισχύ της υπουργικής απόφασης Αδ/10395/85 έχει ασκήσει για δύο τουλάχιστον χρόνια σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων δραστηριότητες επιβλέψης της παραγωγής ή δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσης, ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών καθώς και των δοκιμασιών καθώς και των αναγκαίων ελέγχων για την εξαφάλιση της ποιότητας των ιδιοσχευσμάτων κάτω από την άμεση επιβλέψη του ειδικευμένου προσώπου.

6. Εφόσον ο ενδιαφερόμενος απέκτησε την πρακτική πείρα κατά τη παρ. 4 δέκα τουλάχιστον χρόνια πριν από την ισχύ της Γ' πουργικής από φαστής Α/6/10395/85 απαιτείται ένας ακόμη χρόνος συμπληρωματικής πρακτικής πειράς σύμφωνα με τις απαιτήσεις της παρ. 4 ώστε να ασκήσει τις διαστορίστηκες που περιγράφονται στην παρ. 4.

Για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου ΕΟΦ λαμβάνεται τα καταλληλα διοικητικά μέτρα και εκδίδει εγκυλίου επαγγελματικής δεσμοτολογίας. Εφόσον εναντίον των ειδικευμένων προσώπων εκφρεμούν διοικητικές ή πειθαρχικές χυρώσεις, ο ΕΟΦ μπορεί απαγορεύει προσωρινά στο ειδικευμένο πρόσωπο να ασκεί τις δραστηριότητες που ποσοθλητόνται σε αυτή την υπουργική απόφαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ଏହାମନ୍ତର କଥାପଥରେ କଥାପଥରେ

AP@PO 14

•Adyak સાગરાંત્રે

1. Η εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία προέρχονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγείται από το Ε.Ο.Φ. μετά από αίτηση του ειδιαφερομένου. Οι διατάξεις των άρθρων 10 έως 13 αυτής της ιτυπουργίκης απόφασης, που ρυθμίζουν την άδεια παραστραγής, ισχύουν αποκλιγώντας και για κάθε εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων στην Ελλάδα.

2. Εφόσον πρόκειται για την εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων οποία προέρχονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινωνιών, το ειδικευμένο πρόσωπο κατά το άρθρο 13 παρ. 3 αυτής της πρόσφασης αναλαμβάνει την υποχρέωση να εξασφαλίζει, ότι κάθε εισαγόμενη παρτίδα παραγωγής υφίσταται στην Ελλάδα πλήρη ποιοτύπια ανάλιση, πασσοτική ανάλιση τουλάχιστον δύον των δραστικών συστατικών και κάθε άλλη δοκιμασία ή επαλήθευση, που είναι απαραίτητη προτού η εξασφαλίζεται η ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων σύμφωνα με τις απαιτήσεις που λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση της άδειας χυλοφορίας κατά το άρθρο 3.

Το ειδικευμένο πρόσωπο διορίζεται καὶ ἡ αντικαθίσταται από τ. Ε.Ο.Φ. σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρο 27 του Νόμου 1316/

τροποποιήθηκε με το άρθρο 9 του Ν. 1965/91. Παρτίδες φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες έχουν ελεγχθεί σύμμετρα με τις απαιτήσεις της παρ. 2 σε όλα κράτος μέλος των Ευρωπαϊκούς της παρασκευαστών από τους ελέγχους κατά την παρ. 2, ισάργονται στην Ελλάδα και συνοδεύονται από τις εκθέσεις ελέγχου υπογράφονται από το ειδικευμένο πρόσωπο.

Για ειδικευμένα πρόσωπο μπορεί με απόφαση του Ε.Ο.Φ. να απαλλαχθεί από την υποχρέωση των ελέγχων κατά την παρ. 2, όταν για κευτικά προϊόντα που εισάγονται και προορίζονται να παραμείτο πεδίο εφαρμογής αυτής της υπουργικής απόφασης έχουν προηγηθεί συμφωνίες με τη χώρα εξαγωγής, βάσει των οποίων υλίζεται ότι έχουν πραγματοποιηθεί στη χώρα εξαγωγής οι έλεγχοι την παρ. 2.

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

##### Εποπτεία - Κυρώσεις

##### ΑΡΘΡΟ 15

##### Εποπτεία

Για ΕΟΦ διασφαλίζεται με επανελημμένες επιθεωρήσεις την εφαρμογή νομίμων απαιτήσεων για την παρασκευή φαρμακευτικών των.

το σκοπό αυτό τα από τον Ε.Ο.Φ. ειδικώς εξουσιοδοτημένα προτιθενται τις επιχειρήσεις και τις εγκαταστάσεις παραγωγής και υπό των φαρμακευτικών προϊόντων.

αίρονται δείγματα των φαρμακευτικών προϊόντων ή των συστατικών

ζετάζονται κάθε έγγραφο που αφορά το αντικείμενο της επιθεώρησης του ελέγχου κατά τα στοιχεία α και β

Οι υπότιτλοι του Ε.Ο.Φ. υποβάλλονται, μετά από κάθε επιθεώρηση με τα μετρήσια πρώτα εδάφιο, έκθεση για την τήρηση εκ του παραγωγού, των κατώντων και κατευθυντήριων γραμμάν παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων που προβλέπονται αινοτική νομοθεσία. Το περιεχόμενο της έκθεσης αυτής ανακοινώνται στον υφιστάμενο την επιθεώρηση παραγωγής.

Ο ΕΟΦ διασφαλίζει ώστε, οι έλεγχοι, που διεξήχθουν από τον νέο χυλοφορίας & κατά περίπτωση από τον παρασκευαστή στο προϊόν και / ή στα συστατικά του καθώς και οι έλεγχοι που διεξήχθουν σε ενδιάμεσο στάδιο της παραγωγής διαδικασίας, πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις μεθόδους που υπεβλήθησαν για τη χορήγησης αδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος δύο προτού το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία δ και ζ αυτής της Υπουργικής από-

το σκοπό αυτό ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να απαιτήσει από τους παρασκευαστές ανοσολογικών προϊόντων να υποβάλλουν αντίγραφα δύον θέσεων ελέγχου υποτεγραμμένων από το ειδικευμένο πρόσωπο με το άρθρο 13 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Ο Ε.Ο.Φ. διασφαλίζει ώστε οι παραγωγήκες διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ανοσολογικών προϊόντων έχουν καταληξιολογηθεί και επιτυχάνονται την ομοιομορφία των παρτίδων ρόπο συνεχή.

Όταν το κρίνει αναγκαίο προς το συμφέρον της δημόσιας υγείας ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να απαιτήσει από τον υπεύθυνο χυλοφορίας:

ινών εμβολίων νοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία χρησιμοποιούνται αποκατεύοντας δράσεις προορισμένες για μικρά παιδιά όλες ομάδες αυξημένου κινδύνου.

νοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται αποποιητικά προγράμματα που αφορούν τον τομέα της δημόσιας

ιων ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων η προϊόντων που παρασκευαστεί με νέες ή τροποποιημένες τεχνικές ή αποτελούν ομία για ένα συγχεκτικό παρασκευαστή, και αυτό για μια μεγάλη περίοδο που κανονικά καθορίζεται στην αδειας χυλοφορίας ιοίστος.

υποβάλλει δείγματα από κάθε παρτίδα του ενδιάμεσου προϊόντος του τελικού προϊόντος προχειμένου να εξετασθούν από κρατικό πήριο ή από εργαστήριο που προορίζεται για το σκοπό αυτό, πριν τον τεθεί σε χυλοφορία εκτός εσων, στην περιπτώση παρτίδας που παρασκευαστεί σε όλο κράτος μέλος, η αρμόδια αρχή όλου κράτους έχει ήδη εξετάσει την εν λόγω παρτίδα και έχει βεβαιώσει ως σύμφωνη προς τις εγκεχριμένες προδιαγραφές. Τα κράτη μέλη

μεριμνούν ώστε η εξέταση αυτή να ολοκληρώνεται μέσα σε 60 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

##### Απαγόρευση της διάθεσης φαρμακευτικών προϊόντων

##### ΑΡΘΡΟ 16

1. Εκτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 5 αυτής της Υπουργικής απόφασης οι αρμόδιες υπηρεσίες του Ε.Ο.Φ. απαγορεύουν τη διάθεση του φαρμακευτικού προϊόντος και το αποσύρουν από την κυκλοφορία όταν:

α) προκύπτει, ότι το προϊόν είναι επιβλαβές υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως,

β) δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα,

γ) δεν έχει ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε,

δ) δεν πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι στο τελικό προϊόν, ή στα συστατικά του και τα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής, ή δεν έχουν τηρηθεί οι υποχρέωσεις και οι όροι που προβλέπει η άδεια παραγωγής κατά το άρθρο 10 αυτής της υπουργικής απόφασης.

2. Ο ΕΟΦ μπορεί να περιορίσει την απαγόρευση διάθεσης και την ανάληση από την κυκλοφορία σε εκείνες μόνο τις παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελούν κείμενο του ελέγχου κατά το άρθρο 15 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Οι διατάξεις του άρθρου 5 παρ. 2 και 3 αυτής της υπουργικής απόφασης εφαρμόζονται αναλόγως.

##### ΑΡΘΡΟ 17

##### Έκδοση πιστοποιητικού

1. Μετά από αίτηση του παρασκευαστή, του εξαγωγέα ή των αρχών τρίτης χώρας εισαγωγής, ο ΕΟΦ πιστοποιεί ότι ο παρασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων είναι κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 10. Κατά την έκδοση των σχετικών πιστοποιητικών τηρούνται οι εξής όροι:

α) Ο ΕΟΦ λαμβάνει υπόψιν τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις του Παραγομένου Οργανισμού Γρειας.

β) Χορηγεί τις τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για εξαγωγή και έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα έγγραφο με την περιληφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 3 παρ. 11 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Όταν ο παρασκευαστής δεν διατίθεται άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα υποβάλλει στον ΕΟΦ δήλωση στην οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν είναι κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας.

##### ΑΡΘΡΟ 18

##### Παραρτήματα

Αυτή η Υπουργική Απόφαση συνοδεύεται από 8 παραρτήματα που περιέχουν τις τεχνικές προδιαγραφές για την εφαρμογή των διατάξεων της και αποτελούν αναπόσπαστο μέρος αυτής.

#### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση αδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 3 της υπουργικής αυτής απόφασης (1) χωρίζονται σε τέσσερα μέρη, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και λαμβάνονται υπόφειδης που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους «Κανόνες που διέτουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», τόμος II: «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας».

Κατά την σύνταξη του φακέλλου που συνοδεύει την αίτηση για τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας οι αυτούντες λαμβάνονται υπόφειδη τις κοινωνικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στο έγγραφο «Οι Κανόνες που διέτουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» Τόμος II και στα συμπληρώματά του «Κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση».

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

ή εργαταλειφθηκαν. Πέραν τούτου, για να παραχολουθείται η εκτίμηση της σχέσης ωφέλειας προς κίνδυνο μετά τη χορήγηση της αδειάς χυλοφορίας, κάθε μεταβολή δεδομένων του φακέλου, κάθε νέο στοιχείο που δεν περιείχεται στην αρχική αίτηση καθώς και όλες οι εκθέσεις φαρμακοεπαγρύπνισης, υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Το παρόν παράρτημα αποτελείται από τμήματα γενικού χαρακτήρα που περιλαμβάνουν απαίτησεις για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων και τμήματα που περιέχουν πρόσθετες ειδικές απαίτησεις για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα και για βιολογικά φάρμακα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή τα πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Οι πρόσθετες ειδικές απαίτησεις για τα βιολογικά φάρμακα εφαρμόζονται επίσης στα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται με διαδικασίες που αναφέρονται στον κατάλογο Α και την πρώτη περίπτωση του καταλόγου Β του παραρτήματος της υπουργικής απόφασης Α6/6667/87.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε όλες οι δοκιμασίες στα ζώα να διεξάγονται σύμφωνα με τις διατάξεις του παραρτήματος της υπουργικής απόφασης Α6/6304/87 (ΦΕΚ Β 351/6.7.1987).

## ΜΕΡΟΣ 1

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

#### Α. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

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

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

Στα διοικητικά στοιχεία επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζονται στο άρθρο 10 της υπουργικής αυτής απόφασης, κατόλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια χυλοφορίας αντίγραφα όλων των περιήφεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 2 εδ. Θ' όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.

#### Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περιλήφθη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 3 αυτής της υπουργικής απόφασης.

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

#### Γ. ΕΚΘΕΣΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 3 της υπουργικής αυτής απόφασης πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνώμονών σχετικά με τη χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεχμηρίωση, την τοξικοφαρμακολογική τεχμηρίωση και την κλινική τεχμηρίωση, αντιστοίχως.

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

'Όλα τα σχετικά δεδομένα παρατίθενται συνοπτικά σε παράρτημα της έκθεσης του εμπειρογνώμονα εφόσον είναι δυνατόν, επισυνάπτονται πάνακες ή διαγράμματα. Οι εκθέσεις των εμπειρογνώμονων και οι περιλήψεις περιέχουν ακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην κυρίως τεχμηρίωση.

Κάθε έκθεση εμπειρογνώμονα συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και συνοδεύεται από σύντομη περιλήψη των στοιχείων που αφορούν την εκπαίδευση, την κατάρτιση και

την επαγγελματική πείρα του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

#### ΧΗΜΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΤΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΤΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

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

Οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να δύνανται να αναπαράγονται κατόπιν ελέγχους που δινεγρήνεται κατόπιν αιτήσεως των αρμόδιων αρχών. Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται αποτελεί αντικείμενο επαρκούς περιγραφής συνοδευομένης ενδεχομένων από διάγραμμα. Η ποιοτική σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία κράτους μέλους της συνωτέρω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

#### Α. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδειάς του άρθρου 3 δεύτερη παράγραφος περίπτωσης της απόφασης αυτής υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

##### 1. Ποιοτικά στοιχεία

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

- του ή των δραστικών συστατικών,

- του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξαρτήτως φύσεως και ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί περιλαμβανομένων των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των βοηθητικών μέσων, των σταθεροποιητικών, των πυκνωτικών, των γαλακτωτοποιητών, των διορθωτικών της γεύσεως, των αρωματικών ουσιών, κ.λπ.

- των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος της φαρμακοτεχνικής μορφής που προορίζονται για κατάποση, ή γενικά, που χορηγούνται στον ασθενή, όπως κάψουλες ή κάψουλες από ζέλατινα, όστιες, περιβλήματα υποθέτων, κ.λπ.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και ενδεχομένως τον τρόπο χλεισμάτος του καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα όπου συνοδεύουν το προϊόντος και με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί ή θα χορηγηθεί το φάρμακο.

1.2. Όσον αφορά τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμακών (χιτς) οι οποίες υφίστανται προδενεργό σήμανση μετά την παράδοση τους από τον παραγωγό, ως δραστικό συστατικό θεωρείται το τημήμα του σκευασμάτος το οποίο προορίζεται για να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλείδιο. Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του ραδιονουκλείδιου. Επίσης αναφέρονται τυχόν ενώσεις που είναι σημαντικές για τη ραδιενεργή σήμανση.

Σε μια γεννήτρια (generator) θεωρούνται δραστικά συστατικά οι μητρικοί και τη υπαρχηγικό ραδιονουκλείδιο. .ο μητρικό και τη υπαρχηγικό ραδιονουκλείδιο.

2. Ως «συνήθεις όρους που προορίζονται για την περιγραφή των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να νοούνται, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 3 δεύτερη παράγραφος εδ. γ αυτής της υπουργικής απόφασης.

- για τα προϊόντα που παρατίθενται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν όχι ο' αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία ενός των κρατών μελών, υποχρεωτικά ή κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονοτραφίας, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποιία.

- για τα λοιπά προϊόντα, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Πατριόδια Οργάνωση Γειαίας, δυναμένη να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία, ή, ελλείφει αυτής, η ακριβής επιστημονική ονομασία. Τα προϊόντα που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβώνς επιστημονικής ονομασίας προσδιορίζονται με περιγραφή της προελεύσεως και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια.

- για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα "Ε" σύμφωνα με το παράρτημα VII της παρούσης Απόφασης.

##### 3. Ποσοτικά στοιχεία

3.1. Για την παροχή προστικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστικό συστατικό η

ιάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα λήφεως, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

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

Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, συναφέρεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για τα ενέσιμα παρασκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον εργάστη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση μετά την ανασύσταση,

- για τα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων από χλιοστολίτρα η απάτη γραμμάριο προϊόντος,

- για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώνιους μορφής και τις άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται με μετρητές δόσεως, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρητή δόσεως.

3.2. Τα δραστικά συστατικά που ευρίσκονται υπό μορφή ενώσεων ή αραργών, προσδιορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και, ρόσο αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

Οι διατάξεις του μέρους 2 παρ. Α σημείο 3,3 του παραρτήματος τίθενται σε ισχύ την 1η Ιανουαρίου 1996.

3.3. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικό συστατικό το οποίο αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση αδείας κυλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η δήλωση πολότητας ενός δραστικού συστατικού το οποίο είναι άλλας ή υδροξειδίου εκράτεται συστηματικά ας μάζας του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση δόλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αμβάνουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη εκφράζεται από τον ίδιο τρόπο όσον αφορά το ανωτέρω δραστικό συστατικό.

3.4. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται σε μονάδες βιολογικής δραστικότητας, εκτός από την περίπτωση των αλών καθορισμένων αλλεργιογόνων προϊόντων των οποίων η συγκέτρωση μπορεί να εκφραστεί σε μάζα ανά μονάδα όγκου.

3.5. Η υποχέρωση εκφράσεων της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά ας μάζας δραστικών τμημάτων, σύμφωνα με το σημείο 3,3. ανωτέρω, μπορεί να μην εφαρμόζεται για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα. Για τα ραδιονουκλείδια, η ραδιενέργεια εκφράζεται σε BEOQUE-REL σε δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι αναγκαίο, σε δεδομένη ώρα αναφέροντας την ωριαία άτρακτο. Αναφέρεται επίσης ο τύπος της ραδιέρειας.

4. Ανάπτυξη φαρμακοτεχνικών μορφών

4.1. Η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέχτη, καλώς και ο επιδιωκόμενος ρός των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να απολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακοτεχνικών μορφών. Πρέπει να επιστραίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περισσεις δραστικής ουσίας.

4.2. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνεται οι εξέταση της χημικής/ραδιοχημικής καθαρότητας και της σχέσης της προς τη βιοκατανομή.

### 3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

1. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που συνοδεύει την αίτηση δείσιας, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημείο δ της απόφασης αυτής διατυπώνται κατά τρόπο που δίνει μια ικανοποιητική εικόνα της ύσεως των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

Για το σκοπό αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής που επιτρέπει να κτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακοτεχνική διαμόρφωση, είναι ενδεχόμενο να έχουν προκαλέσει αλλοίωση ων συστατικών.

- σε περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του ελικού προϊόντος.

- την σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδος παραγωγής με δήλωση της ποσότητας δύλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται οι ποσότητες, εντούτους, των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που επιβάλλει φαρμακοτεχνική μορφή. Γίνεται αναφορά των προϊόντων που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής που αιδήποτε περισσεια αναφέρεται και αιτιολογείται.

- τον προσδιορισμό των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται διεγματοληφθία με σκοπό ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής, δεσς φορές προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του φαρμάκου ότι αυτές είναι αναγκαίες για τον ελέγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος.

- πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαδικασίας παραγωγής στις περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παραγωγής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παραγωγής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν.

- για τα αποστειρωμένα προϊόντα, λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστειρώσης ή/και τις ασπριτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.

2. Για τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (kits) η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής περιλαμβάνει επίσης λεπτομέρειες σχετικά με τη βιομηχανική παραγωγή τους και με τη συνιστώμενη τελική διαδικασία για την παραγωγή του ραδιενέργεια φαρμακευτικού προϊόντος.

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

### Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

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

Σε περίπτωση που:

- ένα δραστικό συστατικό που δεν περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους ή

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

δεν παράγεται από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου βιομηχανικής παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και τη διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου να παρέχονται απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παραγωγή του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή δύναται ο παραγωγής παρέχει στον αιτούντα όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες τους για το φάρμακο. Ο παραγωγής δεσμεύεται γραπτώς προς τον αιτούντα να εξασφαλίζει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να εντημέρωσε σχετικά τον αιτούντα. Τα εγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση για την ελύτη προστασίας περιβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα του, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημαία ζ και η της απόφασης αυτής πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση δείσιας, περιλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίων για τα δραστικά συστατικά, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο της ποιότητας δύλων των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραφέμενες στις φαρμακοποίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας εφαρμόζονται για όλα τα περιλαμβανόμενα σ' αυτή προϊόντα.

Για τα λοιπά προϊόντα και για τις παραγωγές που πραγματοποιούνται στην Ελλ. επικράτεια εφαρμόζονται οι μονογραφίες της εθνικής του φαρμακοποίας.

Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της φαρμακοποίας ενός από τα κράτη μέλη αρκεί για την εφαρμογή του άρθρου δεύτερο εδάφιο σημείο ζ της υπουργικής απόφασης. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων αναλύσεων δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπόθεση φαρμακοποία.

Πάντως, όταν μια πρώτη ύλη εγγεγραφέμενη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στην φαρμακοποία ενός κράτους μέλους έχει παρασκευα-

οθεί σύμφωνα με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις οι οποίες δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποίας, οι προσμείξεις αυτές δηλώνονται μάζι με την ένδειξη του συντάτου επιτρέπτου ορίου και περιγράφεται κατάλληλη διαδικασία δοκιμών.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του παραρτήματος VII της παρούσης.

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

Σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της εθνικής φαρμακοποίας κράτους μέλους δεν αρκεί για να διασφαλίζεται την ποιότητα της ουσίας, η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ δύναται να απαιτήσει από την υπεύθυνο της χυκλοφορίας του προϊόντος καταλληλότερες προδιαγραφές.

Η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ ενημερώνει σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποίας. Ο υπεύθυνος για την χυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στις αρχές της φαρμακοποίας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις υποτιθέμενες ελειφεις της μονογραφίας καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

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

### 1.2. Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποία.

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

α) η ονομασία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της παραγράφου Α σημείο 2, συμπληρώνεται με τα επιστημονικά συνώνυμα·

β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο εκείνου που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία, συνοδεύεται από τις αναγκαίες διευχρισίες ιδίως εφόσον είναι αναγκαίο σε ό, τι αφορά τη μοριακή δομή· πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής. Προκειμένου περί προϊόντων που δύνανται να προσδιορισθούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται μια ουσία σταθερή τόσο ως προς τη σύνθεση της όσο και ως προς τις επενέργειες της.

γ) Οι μέθοδοι προσδιορισμού της ταυτότητας δύνανται να περιγράφονται με την μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως.

δ) Οι δοκιμασίες καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμάξεων, ιδίως εκείνων που δύνανται να έχουν επιβλαβή ενέργειας και, σε είναι ανάγκη, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αιτήσεως, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυμενώς τη σταθερότητα του ιδιοτυπεύσαμάτος ή να διαταράξουν τα αναλυτικά αποτελέσματα·

ε) Ως προς τα σύνθετα προϊόντα φυτικής ή ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των χυρίων συστατικών, και της περιπτώσεως προϊόντων που περιέχουν μια ή περισσότερες ομάδες ουσιών με ανάλογη δραστικότητα, για τις οποίες δύνανται να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού·

στ) όταν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσεως περιγράφονται τα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία δυνητικών παθογόνων παραγόντων·

ζ) για τα ραδιοιούκλειδια, αναφέρονται η φύση του ραδιοιούκλειδιου, η ταυτότητα του ιστόπουλου, 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.

1.3. Φυσιοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσμότητα.

Οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε

αυτά περιλαμβάνονται στις φαρμακοποίες είτε όχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών εφόσον η βιοδιαθεσμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτά:

- χρυσαλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένων μετά την κονιοποίηση,
- κατάσταση ευνδάτωσης,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/υδατος (5).

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

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

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

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

2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδεκνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παραγωγή και μετέκειται.

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

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

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

Για τα εμβόλια που περιέχουν βακτηρία και ιούς τα χαρακτηριστικά του παθογόνων παράγοντα αποδεκνύονται στο σπόρο. Πέραν τούτου, για τα εμβόλια με ζώωντα μικροοργανισμούς, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένησης αποδεκνύονται και αυτή στο σπόρο. Αν η απόδειξη αυτή δεν απορρέει, τα χαρακτηριστικά εξασθένησης αποδεκνύονται και στο στάδιο παραγωγής.

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

2.5. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται και τεκμηριώνονται, η προέλευση και τα χριτήρια καθώς και οι διαδικασίες συλλογής, μεταφοράς και εναποθήκευσης του υλικού εκκινήσεως.

Χρησιμοποιούνται καθορισμένα υλικού εκκινήσεως.

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

Δ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

1. Τα πληροφορικά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, διναμένει του όρου 3 δεύτερο εδάφιο σημείο ζ και της απόφασης αυτής περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετικά μέντα με τους ελέγχους στο πρόϊόντος οι οποίοι δύνανται να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, με σκοπό την πιστοποίηση της σταθερότητας των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμφωνίας του φαρμακευτικού προϊόντος με τη σύνθεση, όταν κατ' εξαίρεση ο αιτών υποβάλλει μία μέθοδο ανάλυσης για το τελικό προϊόν της οποία δεν

(5) Η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ μπορεί να ζητεί επίσης τις τιμές pK/pH εάν θεωρεί ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες.

τεριλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών συστατικών (ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκεινται στις ίδιες με τα δραστικά συστατικά απαιτήσεις).

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

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

Για τα αδρανοποιημένα ή απηλαγμένα τοξίνων εμβόλια, η ουσιαστική αδρανοποίηση ή απομάκρυνση των τοξίνων επαληθεύεται σε κάθε ωράλιο παραγωγής εκτός εάν ο έλεγχος αυτός εξαρτάται από δοκιμασία ή ευαίσθητη περιμετρικής που διατίθενται σε περιορισμένο αριθμό. Στην περίπτωση αυτή, οι δοκιμασίες διεξάγονται έως ότου η σταθερότητα παραγωγής και η συσχέτιση με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

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

#### 1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. Για τον ίλεγχο τού τελικού προϊόντος, ως παρτίδα τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που ροέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρακεντηθεί ή/και αποστειρωθεί μαζί, ή, στην περίπτωση συνεχών παραγωγής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν έσσε σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η αίτηση για τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας συνοδεύεται από τις ουσιαστικές που εφερμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται πάντοτε αναφέρεται η συνήθητά τους. Παρέχονται τα όρια για την απελευθέρωση του προϊόντος.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα, που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδειας, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημεία ζ και η της απόφασης αυτής περιλαμβάνουν ιδίως τα σχητικά διάστημα με τους λέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόντος κατά την απελευθέρωσή του. Γύρωβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Οι διατάξεις των μοναγραφών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή σ' αυτή, της φαρμακοποιίας κράτους μέλους για τις φαρμακοτεχνικές ορφές, τους ανασορούς, τα εμβόλια και τα ραδιοφαρμακευτικά παρακεντήσαμα εφερμόζονται σε διάλογο που καθορίζονται σ' αυτικές. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φάρμακων όπως τα εμβόλια, οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που παράγονται από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που εν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν όχι σ' αυτή, στην χρησιμεύουσα κράτους μέλους, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής ου ύχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες της ΠΟΥ, χρησιμεύουσας ως κατευθυντήριες γραμμίσεις.

Εάν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμασιών ή δρια εκτός εκείνων οι αναφέρονται στις μοναγραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή σ' αυτή, στην θυγατρική φαρμακοποιία κράτους μέλους, πρέπει να ποδεικύνεται ότι το τελικό προϊόντος, αν υποβληθεί σε δοκιμασίες σύμφωνα με τις μοναγραφίες αυτές θα ανταποκρίνεται στις ποιοτικές απαιτήσεις που προβλέπονται από τη φαρμακοποιία για την εξεταζόμενη φαρμακοτεχνική μορφή.

#### 1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος.

Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος πελαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι λέγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό μεσών μαζών και των μέτιστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μηχροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανωληπτικά χαρακτηριστικά, χ φυσικά χαρακτηριστικά, όπως η πυκνότης, το pH ο δεικτής διαβλάσιως κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, τό τον αιτούντα.

Οι συνήθηκες των πειραμάτων, κατά περίπτωση, ο εξοπλισμός και τα

όργανα που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές περιγράφονται λαπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην θυγατρική φαρμακοποιία των κρατών μελών το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.

Εξάλλου, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το σόμα υποβάλλονται σε μελέτες in vitro της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσής του ή των δραστικών συστατικών αυτές οι μελέτες διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εάν η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ το χρίνει αναγκαίο.

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

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

Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περικτώτητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόντος μπορούν να υπερβαίνουν το +/−5% κατά τη στιγμή της παραγωγής.

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

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, πλαισίωμα ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούνται ευαίσθητες έρευνες διυσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοστικός προσδιορισμός ενός ή περισσότερων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόντος δύναται να παραλείπεται, υπό το ρήτο όρο ότι αυτοί οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής. Η εξαίρεση αυτή δεν δύναται να εκτείνεται στην ταυτόποιηση των ελώρων ουσών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται τότε με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν αν το φαρμακευτικό προϊόντος που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση.

Ένας in vivo ή in vitro προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητας είναι υποχρεωτικός εφόσον οι φυσιοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, εφόσον είναι δυνατόν αυτά τα προσδιορισμούς αυτές περιλαμβάνουν, εφόσον είναι δυνατόν από την περισσότερων δραστικών στο τελικό προϊόντος να διεξάγονται σε παραλιπόμενα στάδια της παραγωγής. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξάγονται στο τελικό προϊόντος να πραγματοποιηθούν σε ενδιάμεσο στάδιο προς το διαδικασίας παραγωγής.

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

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

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

Η προτεινόμενη μέθοδος για την προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών υλών πρέπει να καθολίστε μηδατή την επαλήθευση ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράτημα VII της παρούσας.

Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο τα συντριπτικά και σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν διαφεύγει επίδραση στις οργανικές λειτουργίες το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο, εάν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσμότητα κάποιας δραστικής ουσίας εκτός και αν τη βιοδιαθεσμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλες καταλληλες δοκιμασίες.

#### 1.4. Δοκιμασίες ασφαλείας.

Αν ξεκίνησε από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση αδειας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάσελο, περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφαλείας όπως στερεότητας, βασικτηριασής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται ως συνήθης διαδικασία για να εξακριβώνεται η ποιότητα του προϊόντος.

2. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία, ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις της ΠΟΥ για τις βιολογικές ουσίες.

3. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα περιγράφονται η ραδιονουκλειδική καθαρότητα, η ραδιοισχυρή καθαρότητα και η ειδική δραστικότητα. Όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ραδιενέργεια, αυτή πρέπει να μην αποκλίνει από την αναφερόμενη στην επικέτα περισσότερο από +/−10%.

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

Για τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (KITS) οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος περιλαμβάνουν δοκιμασίες για την απόδοση των προϊόντων μετά τη ραδιενέργη σήμανση. Περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι της ραδιοισχυρής και ραδιονουκλειδικής καθαρότητας της ραδιοσημαδένης έωσης. Προσδιορίζεται η ταυτότητα και πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός όλων των σημαντικών για τη ραδιενέργη σήμανση υλικών.

#### ΣΤ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερη παράγραφος, σημειάστηκαν ζητείται απόφασης αυτής υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Οι αιτών υποχρεούνται να περιγράψουν τις έρευνες οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινόμενης διάρκειας ισχύος, των υποδεικνυμένων συνθηκών διατηρήσεως και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποκυδομήρησεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους ταυτοποίησεως και διαδικασίες έλεγχου.

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

Αναφέρεται το μέγιστο αποδεκτό ποσοστό προϊόντων αποκυδομήρησεως στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

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

2. Για τα βιολογικά φάρμακα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που παράγονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος, όταν οι δοκιμασίες σταθερότητας δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δοκιμασίες ενδεικτικές της σταθερότητας μπορούν να διεξάγονται σε ενδιάμεσο στάδιο όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Πέραν τούτου, η σταθερότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να αξιολογείται με άλλες δευτερεύουσες δοκιμασίες.

3. Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα των γεννήτριών των «KIT» και των ραδιοσημαδένων προϊόντων. Επίσης, τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη χρήση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων στις φύσιγγες πολλαπλής χρήσεως.

#### ΜΕΡΟΣ 3

#### ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

##### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου δεύτερο εδάφιο σημείο ή της υπογραφής αυτής απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι δοκιμασίες ασφαλείας να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που κα-

θορίζονται στις οδηγίες 87/18/EOK (ΕΕL 15/29 της 17.1.87), και 88/320/EOK (ΕΕL 145/35 της 11.6.88) του συμβουλίου.

Οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να εμφανίζονται:

α) τα δρια τοξικότητας του προϊόντος και τις τυχόν επιχίνδυνες ή ανεπιθύμητες ενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσεως για τον ανθρώπο. Αυτές, πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την παθολογική κατάσταση.

β) τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, σε ποιοτική και ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση στον ανθρώπο. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να δύνανται να τεντεύονται. Εφόσον ενδείκνυνται χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

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

2. Στην περίπτωση που φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, πρέπει να ερευνάται η απορρόφηση λαμβάνοντας επίσης υπόψη την ενδεχόμενη χρήση του προϊόντος ως επίθεμα σε δέρμα που παρουσιάζει τραύματα και την πιθανή απορρόφηση μέσω άλλων επιφανειών. Μόνον αν έχει αποδειχθεί ότι η απορρόφηση που αποτελείται από την συνθήκες είναι αμελητέα, δύναται να παραλειφθούν οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένων χορηγήσεων δια γενικής οδού, οι δοκιμές εμβρυϊκής τοξικότητας και ο έλεγχος της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Αν, πάντως, κατά τη διάρκεια του κλινικού πειραματισμού αποδειχνύεται απορρόφηση, πρέπει να είναι διεξάγονται με ιδιαίτερη φροντίδα και να περιλαμβάνονται ιστολογικών έλεγχων. Πρέπει να αντιμετωπίζεται η ερευνή για τη δυνατότητα ευαισθητοποίησεως και ερευνάται η καρκινογεννητική ενέργεια στις περιπτώσεις που προβλέπονται στην παράγραφο II Ε του παρόντος μέρους.

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

Κατά την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμασιών λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- οι δοκιμασίες που απαιτούνται επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή πρόκληση αντισωμάτων και η παρεμβολή τους.

- εξετάζεται το ενδεχόμενο μελέτη της αναπαραγωγικής λειτογίας, της εμβρυϊκής και περιγεννητικής τοξικότητας των μεταλλαξιότων και καρκινογόνων ιδιοτήτων. Όταν ενέχονται συστατικά εκτός του ή των δραστικών συστατικών οι μελέτες αυτές μπορούν να παραλειφθούν εφόσον επιβεβαιωθεί η απομάκρυνσή τους.

4. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αναγνωρίζεται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με τη δόση της ακτινοβολίας. Στη διατηρητική, 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 τις φαρμακευτικές προϊόντων και δοσιμετρικές πτυχές της ακτινοβολήσης. Η έκθεση οργάνων και ιστών στις ακτινοβολίες τεκμηριώνεται. Οι εκτιμήσεις για την απορρόφηση δόση της ακτινοβολίας υπολογίζονται βάσει καθορισμένου και διεθνώς αναγνωρισμένου συστήματος για μια δεδομένη οδό χορηγήσεως.

5. Ερευνάται η τοξικότητα και η φαρμακοκινητική των εκδόχων που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

6. Σε περίπτωση ενδεχομένης σημαντικής αποκυδομήσης του φαρμάκου κατά την αποθήκευσή του πρέπει να προβλέπεται μελέτη των τοξικολογικών ιδιοτήτων των προϊόντων αποκυδομήσεως.

## ΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

## ΣΕΙΚΟΤΗΣ

Τοξικότης δι' εφάπαξ χορηγήσεως

δοκιμασία οξείας τοξικότητας είναι η ποιοτική και ποσοτική μεταν τοξικών φαινομένων που μπορούν να προκληθούν από μια έχορηγή σήμερας ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο χειρεύτικό προϊόν, στις αναλογίες και στη φυσικο-χημική κατάσταση που περιέχονται στο προϊόν υπό την οριστική του.

δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερα είδη θηλαστικών καθορισμένης κατασταγής, εκτός των περισσών όπου δικαιολογείται η χρησιμοποίηση ενός είδους. Κανονικά μικροί ουρανοί τουλάχιστον δύο διαφορετικοί οδοί χορηγήσεως: μία διά ή δύο μικρά με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο ή άλλη που εξασφαλίζει τη συστηματική έκθεση στην ουσία.

μελέτη αυτή περιγράφει τα παρατηρήθεντα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών αντιδράσεων. Η περίοδος παρατηρήσεως εφαρματοζώνων καθορίζεται από τον ερευνητή και επαρκεί για να εισθεί η βλάβη ή η αποκατάσταση ιστών ή οργάνων. Θα διαρκεί ως δεκατέσσερις ημέρες, και πάντως δεν θα είναι μικρότερη των ημερών, χωρίς άμεσα να υποβάλλονται τα ζώα σε μακρά δοκιμασία.

ζώα που πεθαίνουν κατά την περίοδο παρατηρήσεως μπορούν να θυούν σε νεφροφία όπως επίσης και όλα τα ζώα που επιβιώνουν η τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως. Πρέπει να αντιμετωπίσεται το ενδεχόμενο διενέργειας ιστοτασθολογικών εξετάσεων σε κάθε ο τοπικό κατά την νεφροφία παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις πάνω τα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη πρέπει να λαμβάνονται δύο διαφορετικά πληροφορίες.

δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο ώστε να αποκαλύπτονται τα σημεία οξείας τοξικότητας και αξιολογείται κατά το δυνατόν ο τρόπος επελεύσεως του θανάτου πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλη είδη ποσοτική εκτίμηση της προσέγγισης θανατηφόρου δύσεως και να συλλέγονται στοιχεία για στη δύσεως - αποτελέσματος χωρίς εντούτοις να απαιτείται υφιστάμενο δοματόντα περισσότερες πληροφορίες.

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

περιπτώση συνδιασμού δραστικών ουσιών, η μελέτη διεξάγεται τρόπο ώστε να ελέγχεται η ύπαρξη ή μη φαινομένων επακίνδυνων τοξικότητας ή η εμφάνιση καινοφανών τοξικών ενέργειών.

Τοξικότης δι' επανειλημμένης χορηγήσεως («υποξεία» και «χρονοξικότης»).

δοκιμασίες τομικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή και παθολογοανατομικές ίδιες, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της υπήρχης ουσίας ή του συνδιασμού δραστικών ουσιών, και στο να κατανούν τις συνθήκες εμφανίσεως αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτημα τη δοσολογία.

κακά είναι ευταίο να γίνονται δύο δοκιμασίες: μία βραχυχρόνια, ίσιας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, τοίσας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμο-

σης αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι να προσδιοριστούν μακρικά τα δρώματα της μη τοξικής δύσης του εξεταζομένου προϊόντος συνήθησης διάρκεια αυτής είναι τρεις ή τέσσερις έξι μήνες.

· τα φαρμακευτικά προϊόντα που πρέπει να χορηγούνται εφάπαξ ή άνθρωπο, εκτελείται μία μοναδική δοκιμασία διάρκειας δύο έως ρυθμώπιδα.

· πάντως λαμβανομένης υπόφη της προβλεπόμενης διάρκειας ως στον άνθρωπο, ο υπεύθυνος ερευνητής κρίνει πρόσφορο να υιοθετήσει διάρκειες πειραματισμού - μεγαλύτερες ή μικρότερες από τις αναφερόμενες ανωτέρω, υποχρεούνται να δικαιολογήσει καταλλήλως.

· τηλέον ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογήσει τις επιλεγέσες δύσεις.

δοκιμασίες δι' επανειλημμένων δύσεων πρέπει να διεξάγονται σε δύο θηλαστικών από τα οποία το ένα πρέπει να ανήκει στην τάξη χωκτικών. Η εκλογή της ή των οδών χορηγήσεως πρέπει να λαμβάνεται από την προβλέπονται για τη θεραπευτική χρήση και τις

δυνατότητες απορροφήσεως. Ο τρόπος και η συχνότης των χορηγήσεων πρέπει να αναφέρονται σαφώς.

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

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

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

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

## B. ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

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

## Γ. ΕΜΒΡΥΓΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ

Η έρευνα αυτή συνίσταται στην εξέταση των τοξικών ενεργειών, ιδίως των τερατογενητικών, που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο προϊόν της συλλήφεως, όταν το εξεταζόμενο φέρμακο χορηγείται στο θήλυ κατά τη διάρκεια της κυήσεως.

Αν και μέχρι το παρόντα οι δοκιμασίες αυτές έχουν περιορισμένη μόνο προτωτική αξία δύσον αφορά την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο, εντούτοις δεν πρέπει να επιτρέπονται τη συλλογή σημαντικών πληροφοριών όταν τα αποτελέσματα εμφανίζουν επιπτώσεις όπως απορρόφηση και άλλες ανωμαλίες.

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

Οι μελέτες εμβρυϊκής τοξικότητας διεξάγονται κατά κανόνα σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι περι - και μεταγεννητικές μελέτες διεξάγονται στο ένα είδος. Όταν είναι γνωστό διότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σ' ένα δεδομένο είδος είναι ανάλογος του μεταβολισμού του στον άνθρωπο, το είδος αυτό είναι ευκταίο να περιληφθεί στη μελέτη. Επίσης είναι επιθυμητό το ένα από τα χρησιμοποιούμενα είδη να ταυτίζεται μ' ένα από τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη της τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως.

Οι λεπτομέρειες του πειράματος (αριθμός ζώων, δόσεις, χρονική στιγμή χορηγήσεως και κριτήρια υπολογισμού των αποτελεσμάτων) καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη την κατάκτηση των επιστημονικών γνώσεων, κατά τη στιγμή της καταθέσεως του φαρμάκου, και τη στατιστική σημαία που πρέπει να έχουν τα αποτέλεσματα.

## Δ. ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

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

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

## Ε. ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

τητα του φαρμάκου που απορροφάται από το προτεινόμενο σημείο χορήγησης θα πρέπει να είναι γνωστή από μελέτες φαρμακοκινητικής. Όταν το προϊόν ενσωματώνεται στην τροφή ή χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού, ο αιτών πρέπει να αποδεικνύει ότι πράγματι απορροφάται μια αποδεκτή και καλώς καθορισμένη ποσότητα φαρμάκου. Σε περίπτωση ενσωμάτωσης της εξεταζόμενης ουσίας στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, είναι σημαντικό να γίνεται μια τακτική ριθμίση της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στην τροφή ή στο πόσιμο νερό ώστε να πραγματοποιούνται οι αναγκαίες προσαρμογές σε σχέση με την ανάπτυξη του πειραματόζωου και τις αλλαγές της ποσότητας τροφής.

Εκτός από τη γενική τοξικότητα, θα πρέπει και η πιθανότητα τοπικής τοξικότητας στο σημείο της χορήγησης να αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής, π.χ. όταν το φάρμακο αλείφεται στο δέρμα ή χορηγείται ενδοκολπικώς, ενδοφλεβίως, ενδομυικώς, από το ορόφη, υποδορίων, ενδοαερικώς, ενδορραγιαίως, στον επιπεριφύτη, ενδορρινικώς και στα ώτα ή με ειστονή.

#### 2.4. Συχνότητα χορήγησης.

Η συγχέντρωση ορισμένων προϊόντων στον οργανισμό φτάνει σε επίπεδο ισορροπίας μόνο όταν τα προϊόντα αυτά χορηγούνται σε τακτική καθημερινή δοσολογία. Κανονικά, η χορήγηση ενός φαρμάκου στα ζώα θα πρέπει να πραγματοποιείται σε αυτή τη βάση. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει να αιτιολογείται. Όταν η ταχύτητα αποβολής είναι βραδεία, η μέλισση της συχνότητας χορήγησης μπορεί να γίνει δεκτή. Μια υψηλή ταχύτητας αποβολής ή μια γαστρική δυσανεξία μπορεί να υποχρεώσει σε χορήγηση των προϊόντων περισσότερο από μία φορά την ημέρα.

#### 2.5. Δοσολογία

Η χορήγηση πρέπει να περιλαμβάνει:

α) Μια ισχυρή δόση, κατάλληλη για την πρόκληση τοξικότητας στο υπό μελέτη δργανό κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό ή, αν δεν είναι δυνατό, για την πρόκληση μη ειδικής τοξικότητας ή για να επιτευχθεί το ορίο που επιβάλλεται από τον όγκο της χορήγησης.

Στην περίπτωση μελέτης τοξικότητας διαρκείας τριών ή έξι μηνών, θα είναι απαραίτητο να καθορίζεται η δόση αυτή βάσει μιας δοκιμής υποξείας τοξικότητας διαρκείας δύο ή τεσάρων εβδομάδων, που θα είναι προγραμματισμένη και θα πραγματοποιείται με τρόπο ώστε να καθορίζεται η κλίμακα των δόσεων.

β) Μια πολύ μικρή δόση, αρκετή για να προκαλέσει κάποιο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα ή τη επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, ή για να δημιουργήσει συγχεντρώσεις στο αίμα αντίστοιχες με τις συγχεντρώσεις που, σύμφωνα με τις προβλέψεις, θα πρέπει να παράγουν τα αποτέλεσματα αυτά στον άνθρωπο.

γ) Μια ενδιάμεση δόση, όπως ο γεωμετρικός μέσος όρος της υφλής και της χαμηλής δόσης.

δ) Η δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες ομάδες ελέγχου σε ορισμένες περιπτώσεις μια θετική ομάδα ελέγχου μπορεί να είναι αναγκαία.

Εντούτοις, οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν ισχύουν όταν υπεύθυνο για την τοξικότητα είναι το ίδιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα. Παράδειγμα, η υπογλυκαμία που προκαλείται από τη χορήγηση υπογλυκαμικών παραγόντων.

Ο πειραματιστής θα πρέπει να επιστηματίνει τους λόγους που τον οδήγησαν στην επιλογή αυτών των δοσολογικών σχημάτων.

#### 2.6. Προφάρμακα

Όταν το χορηγούμενο προϊόν είναι κάποιο προφάρμακο, η μετατροπή του σε δραστικό φάρμακο θα πρέπει να αποδεικνύεται στο είδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

### 3. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

#### 3.1. Ζωϊκά είδη: εκλογή και χαρακτηρισμός

Τα ζωϊκά είδη θα πρέπει, κατά το δυνατό, να επιλέγονται με βάση την ομοιότητά τους προς τον άνθρωπο, από φαρμακοκινητική άποψη, συμπεριλαμβανομένης και της βιομετατροπής του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

Το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα του φαρμάκου θα πρέπει, εάν είναι δυνατό, να αποδεικνύεται το λιγότερο σε ένα ζωϊκό είδος, με τρόπο που να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για το εύρος μεταξύ θεραπευτικού και τοξικού αποτελέσματος.

Ο πειραματιστής θα πρέπει να αιτιολογεί την εκλογή του είδους και του στελέχους.

Η χρησιμοποίηση ζώων SPF συνήθως ισχυροποιεί την αξιοπιστία της μελέτης.

#### 3.2. Φύλο

Κανονικά, θα πρέπει να χρησιμοποιούεται ίσος αριθμός αρσενικών και θηλυκών ζώων.

#### 3.3. Μέγεθος των ομάδων

Κατά τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

α) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να εμφανιστούν όλα τα σημαντικά τοξικολογικά αποτελέσματα που οφείλονται στη θεραπεία.

β) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατή η θανάτωση ζώων σε δεδομένα χρονικά διαστήματα πριν από το τέλος της δοκιμής χωρίς να επηρεάζεται η τελική στατιστική ανάλυση.

γ) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να παρασκίνηνται οι αριθμόντας ζώων στο τέλος της περιόδου χορήγησης, έτσι ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί το αντιστρεπτό των αλλοιώσεων της τοξικής δράσης στο τέλος της θεραπείας.

δ) οι βασικές γνώσεις για τις κατηγορίες των μεταβλητών που θα μελητηθούν στο χρησιμοποιούμενα είδη και στελέχη έχουν επίσης ενδιαφέρον για τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων. Εντούτοις, το μέγεθος των ομάδων μαρτύρων και των ομάδων πειραματοζώων θα περιορίζεται πάντοτε από πρακτικούς και οικονομικούς παράγοντες, καθώς και από λόγους δεοντολογίας.

#### 3.4. Αριθμός ειδών

Ο στόχος των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση είναι η ανάπτυξη ενός ζωικού μοντέλου για την επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας στον άνθρωπο. Ή αξία του μοντέλου, ίσων αφορά τον άνθρωπο, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιοτική ομοιότητα μεταξύ του ζωικού μοντέλου και του άνθρωπου. Γενικά, η ομοιότητα αυτή δεν είναι γνωστή. Για να μειωθούν οι κίνδυνοι λάθους προκαλούμενους από την ενέργεια ή την άλλη εργασία του φαρμάκου σε κάποιο συγχεριμένο είδος, ο πειραματιστής θα πρέπει να χρησιμοποιεί τουλάχιστον δύο είδη, από τα οποία το ένα δεν θα πρέπει να ανήκει στην κατηγορία των τρωκτικών. Η εκλογή των ειδών θα πρέπει να αιτιολογηθεί (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

### 4. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΒΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

Οι συνθήκες διαβίωσης των ζώων πρέπει να είναι πολύ καλές και οι συνθήκες του περιβάλλοντος να ελέγχονται: η τροφή τους πρέπει να έχει σταθερή σύνθεση και να είναι πλήρως γνωστή. Τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να επιτευχθούν οι συνήρχες αυτές πρέπει να περγράφονται στην έκθεση,

### 5. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

#### 5.1. Τιμές πριν από την σγωνή και ενδεικτικές τιμές

Ενδεικτικές τιμές σχετικά με την ομάδα των ζώων απαιτούνται για τα μικρά θηλαστικά, και μάλιστα για όλες τις μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβλητές.

Στην περίπτωση ζώων μεγαλύτερου μεγέθους, οι τιμές αυτές, πριν από την σγωνή, πρέπει να μετρηθούν στα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη.

#### 5.2. Παρακολούθηση κατά τη μελέτη

##### 5.2.1. Γενική παρακολούθηση

Τα ζώα πρέπει να παρακολουθούνται γενικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και πρέπει να εξετάζονται τα ακόλουθα: κατανάλωση τροφής, βάρος σώματος, αιματολογία, κλινική χημεία, ανάλυση ούρων, ορθολογία, ηλεκτροχαρδιογράφημα και γενική συμπεριφορά. Η επιλογή των τεχνικών που θα χρησιμοποιούνται και η εκλογή των άλλων δοκιμασιών που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τη σημερινή κατάσταση των ζώων και το χρησιμοποιούμενο ζωικό είδος. Στην περίπτωση των τρωκτικών, αν απαιτούνται ηλεκτροχαρδιογράφημα και οφθαλμολογία εξέταση, ή άλλες ειδικές εξετάσεις, αυτές μπορούν να τίνονται μόνο σε ένα πειρισμένο αριθμό ζώων για κάθε επίπεδο δοσολογίας.

##### 5.2.2. Συχνότητα παρακολούθησης

Η συχνότητα των εξετάσεων, εκτός από τη φάση πριν από την σγωνή και από την τελική παρακολούθηση, πρέπει να εξαρτάται από τις εκδηλώσεις της τοξικότητας καθώς και από τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου. Οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης της συλλογής δειγμάτων αίματος) που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης θα πρέπει επίσης να γίνονται από μάρτυρες και δεν θα πρέπει να επηρεάζουν τα πειραματόζωα έτσι ώστε να υπάρχει κίνδυνος να επερεασθεί η τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων του ελέγχου τοξικότητας.

##### 5.2.3. Κατανάλωση τροφής.

Εφόσον τα προϊόντα χορηγούνται μέσω της τροφής, πρέπει να δίνεται

διαίτερη προσοχή στην επίδραση του προϊόντος στην κατανάλωση των ροφίμων. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα που τροχύποτουν από τη λήψη του φαρμάκου.

### 5.3. Τελική παραχολούθηση

Οι τελικές παρατηρήσεις πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο άλμεις. Θα πρέπει να γίνεται αυτοφία σε όλα τα ζώα. Η ιστοπαθολογία εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται στις ομάδες υψηλής δόσης και στις ομάδες μάρτυρες, σε όλα τα όργανα και σε όλους τους ιστούς ου συναρφέρονται στο παράρτημα.

Στα τρωκτικά, η εξέταση των ομάδων που έλαβαν τις μικρότερες δόσεις μπορεί να περιοριστεί στα όργανα και στους ιστούς που εμφανίζουν αποθοληγές αλλοιώσεις κατά την αυτοφία. Για τα άλλα είδη, όταν χρησιμοποιούνται μικρός αριθμός ζώων, η ιστοπαθολογία εξέταση των τελών πρέπει να γίνει για όλα τα ζώα και για όλες τις δόσεις.

Αν δεν έχει γίνει μικροσκοπική εξέταση των οργάνων, πρέπει να γίνει γκλεισμός σε παραφίνη ή τομές φυκτικού μικροτόμου που θα διατηρηθούν για διάστημα πέντε ετών από την ημερομηνία της διάθεσης του φαρμάκου στο εμπόριο, με σκοπό την ενδεχόμενη εξέταση τους. Ένσον διαιτερότητες της κατανομής του φαρμάκου μπορεί να επιβάλλουν την ιενέργεια συμπληρωματικών ιστοπαθολογικών μελετών.

## 6. ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η σημαντική ανάπτυξη της ανοσοβιολογίας και η αναγνώριση της πουδιαίστητάς της μιας επιβάλλουν να προσέξουμε τις παρενέργειες των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα, έστω κι αν η επίδραση υπήρχε δεν υπάρχει στην προβλεπόμενη δράση τους. Μια τέτοια επίραση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες δευτερογενείς επιδράσεις πηγαδισμό των μαλάνεων, καρκίνωμα). Επομένων, είναι πολύ σημαντικό, μετά το πέρας της τοξικολογικής μελέτης, να γίνεται μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση του δύμου αδένα και ορισμένων λεμφοκύτων. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επισημάνουν όλα τα αποτέλεσμα των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα και κατά συνέπεια ότι δείξουν αν είναι αναγκαία η διενέργεια συμπληρωματικών δοκιμών.

Δεδομένου ότι οι σημερινές γνώσεις μας στον τομέα αυτό αυξάνονται επαρκώς ρυθμό, οι δοκιμές που πραγματοποιούνται για την εξακρίβωση των ανοσοβιολογικών αποτελεσμάτων ενός φαρμάκου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόσοδο των επιστημονικών γνώσεων τη συγχεκρινή στην σπηλιά.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πειραματιστής πρέπει να συνάγει τα συμπεράσματα των μελετών των.

### Προσάρτημα Α

Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική ζέταση στα πλαίσια κάθε μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση.

- Μακροσκοπικές αλλοιώσεις.
- Μάζες ιστών ή όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών μυφογαγγλίων).
- Αιματικό επίχρισμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφία θύμου, εμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλιακό στέλεχος.
- Μαζικοί αδένες.
- Σιελογόνοι αδένες.
- Στέρνο, μηρός ή στόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και του μυελού αν οστών).
- Γάποφυση
- Θύμος
- Τραχεία.
- Πνεύμονες.
- Καρδιά.
- Θυροειδής.
- Οισοφάγος.
- Στόμαχος.
- Λεπτό έντερο (μέθοδος («ROULEAU SUISSE»).
- Κάλον.
- Ήπαρ.
- Χοληδόχος κύστη.
- Πάγκρεας
- Σπλήνα

- Νεφροί
- Επινεφρίδια
- Ουροδόχος κύστη
- Προστάτης
- Όρχεις
- Ωσθήκες
- Μήτρα
- Εγχέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
- Οφθαλμοί
- Νωτιαίος μυελός.

### Προσάρτημα Β

Διεξαγωγή των δοκιμών τοξικότητας από εισπνοές

### 1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται στον άνθρωπο με εισπνοή μπορούν να έχουν είτε τη μορφή αερολύματος, το οποίο περιέχει σε υγρή ή στερεή κατάσταση, τη φαρμακολογικώς δραστική ουσία, είτε τη μορφή αιμού ή αερίου. Τα τελευταία αυτά προϊόντα χρησιμοποιούνται με τη μορφή πτητικών αναισθητικών, ενώ τα αερολύματα περιέχουν εν γένει μια φαρμακευτική ουσία η οποία εμφανίζεται με τη μορφή σωματιδίων που εκπέμπονται με το πρωθητικό άεριο το οποίο, καταρχήν, είναι βιολογικά αδρανές.

Η πραγματοποίηση δοκιμών τοξικότητας με εισπνοές είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις κατά τις οποίες:

α) μετά τη χορήγηση του φαρμάκου με εισπνοή, η φαρμακοκινητική μπορεί να διαφέρει ποιοτικά ή ποσοτικά από αυτή που παρατηρείται μετά τη χορήγηση του μέσω άλλων οδών, ή

β) το φάρμακο και το πρωθητικό άεριο μπορούν να αλληλεπιδράσουν μέσω στον οργανισμό, ή

γ) το εισπνέομενο μπορεί να έχει τοπική επίδραση στις αναπνευστικές οδούς, η οποία επίδραση είτε είναι βραχυπρόθεσμη (επίδραση στη λειτουργία των κροσσών ή άλλα σημεία τοπικού ερεθισμού) είτε είναι μακροπρόθεσμη (εμφύσηση, βρογχίτιδα, κακοήθης νεοπλασία).

Τα αερολύματα χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση φαρμάκων είτε (i) για την επίτευξη τοπικής επίδρασης στο αναπνευστικό σύστημα, είτε (ii) για την επίτευξη συστηματικών επιδράσεων με τη χρησιμοποίηση της βλεννογόνου των αναπνευστικών οδών για την απορρόφηση του δραστικού συστατικού, είτε (iii) για την αποφυγή αλλοιωσης των φαρμάκων στον πεπτικό σωλήνα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατό να έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες του φαρμάκου με τη χρησιμοποίηση άλλων τρόπων χορήγησης, με αποτέλεσμα να έχει ήδη πραγματοποιηθεί εκτεταμένη τοξικολογική μελέτη για τους άλλους τρόπους χορήγησης τη στιγμή κατά την οποία προβλέπονται οι μελέτες τοξικότητας μέσω εισπνοής.

Σε όλες περιπτώσεις, για παράδειγμα, όταν πρόκειται για συστατικά που δρουν τοπικά, άπως οι βλεννολυτικές ουσίες, η τοξικολογική μελέτη που χρησιμοποιεί άλλους τρόπους χορήγησης μπορεί να είναι χωρίς αντικείμενο ή πολύ σχετικής αφέλειας. Κάθε πρόγραμμα τοξικολογικής μελέτης μέσω εισπνοής πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις υφιστάμενες τοξικολογικές ή φαρμακολογικές γνώσεις για το πρώτον αυτό.

### 2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πληροφορίες για τις φυσιοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας πρέπει να κοινοποιούνται με τον ίδιο τρόπο που ισχύει για κάθε άλλη τοξικολογική μελέτη. Οι όλες πληροφορίες που πρέπει να παρασχεθούν αφορούν τα χαρακτηριστικά του αερολύματος, και ειδικότερα την κατανομή του μετρήθους των σωματιδίων ή των σταγονιδίων της δραστικής ουσίας και τα φυσιοχημικά χαρακτηριστικά της ουσίας ή των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρωθητικό άεριο.

Το χρησιμοποιούμενο πρωθητικό σύστημα στις μελέτες αυτές θα πρέπει να είναι το ίδιο με το προβλεπόμενο για το τελικό προϊόν. Σε περιπτώση χρησιμοποίησης νέου πρωθητικού συστήματος, το σύστημα αυτό θα πρέπει να μελετηθεί σαν να πρόκειται για νέα δραστική ουσία.

### 3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

#### 3.1. Χορήγηση

Η μέθοδος χορήγησης εξαρτάται από τη φύση της ουσίας και από την προβλεπόμενη χρησιμοποίηση στον άνθρωπο. Για τις μελέτες οξείας τοξικότητας πρέπει να χορηγείται η ουσία απευθείας στις αναπνευστικές οδούς μέσω ρινοτραχειακού σωλήνα ή με τροχειστομή.

αυτό είναι δυνατόν να καθοριστεί απευθείας η χορηγούμενη ποσότητα.

Στην περίπτωση μελετών με έκθεση μεγάλης διάρκειας, κατά γενικό κανόνα, θα είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση θαλάμων έκθεσης «κεφαλής μόνο» ή «μύτης μόνο» ή προσωπίδων εισπνοής. Σε περίπτωση έκθεσης όλου του σώματος, η απόθεση ουσιών στο δέρμα, στο τρίχωμα, στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, καθώς και οι ποσότητες οι οποίες καταπίνονται θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό της δόσης της ουσίας η οποία θα χορηγείται.

Πρέπει να αποδειχθεί ότι η μέθοδος χορήγησης επιτρέπει στην ουσία να φέρεται στο επιθυμητό σημείο δράσης.

### 3.2. Δοσολογικά επίπεδα χορήγησης

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ανώλογα με την περίπτωση, τρία δοσολογικά σχήματα και μία ή περισσότερες ομάδες - μάρτυρες για τις μελέτες εφάπαξ και επανελημμένης χορήγησης. Είναι δυνατό να επιτευχθούν διαφορετικά επίπεδα έκθεσης στα φάρμακα μεταβάλλοντας τη συγκεντρωση της εισπνεόμενης ουσίας ή μεταβάλλοντας τη διάρκεια της έκθεσης. Κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος, θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά το δυνατό, οι ίδιες αρχές με εκείνες που χρησιμοποιούνται για τις μελέτες τοξικότητας με όλους τρόπους χορήγησης.

Θα πρέπει να αιτιολογούνται οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκαν τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα.

### 3.3. Διάρκεια της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε ορισμένο βαθμό τουλάχιστο η διάρκεια της έκθεσης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί ο άνθρωπος.

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Ο τύπος μεταβολισμού του φαρμάκου που χορηγείται με εισπνοή μπορεί να διαφέρει από αυτόν που παρατηρείται όταν επιλέγονται άλλοι τρόποι χορήγησης. Ο ερευνήτης θα πρέπει να εξακριβώνει αν υπάρχουν φαρμακοκινητικές ή μεταβολικές διαφορές που επηρεάζουν την ερμηνεία των τοξικολογικών μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με εισπνοή.

Στην περίπτωση κατά την οποία πραγματοποιείται βιομετασχηματισμός στον ίδιο τον πνεύμονα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα ενζυματικής επαγωγής της διαδικασίας αυτής.

### 5. ΖΩΑ

Τα χρησιμοποιούμενα πειραματώματα στις μελέτες αυτές πρέπει να είναι απλλαγμένα πνευμονικών λοιμώξεων και να μην υπόκεινται στους κινδύνους άλλων πνευμονικών παθήσεων.

Ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων πειραματοζώων σε κάθε ομάδα θα πρέπει να επιλέγεται λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες της στατιστικής ανάλυσης, της διάρκειας του πειράματος και του αριθμού των παρατηρήσεων, των μετρήσεων και των ενδιάμεσων θανατώσεων που πραγματοποιούνται κατά την περίοδο της έκθεσης. Θα επιλέγεται, μεταξύ των ζώων που θα χρησιμοποιούνται για διάφορες μελέτες με επανελημμένη χορήγηση, τουλάχιστον ένα τρωκτικό και ένα μη τρωκτικό.

### 6. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Οι ενδιάμεσοι έλεγχοι και οι τελικές μελέτες θα πραγματοποιούνται κατά τον ενδεδειγμένο τρόπο και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε όλες τις τοπικές ενέργειες.

Αν το φάρμακο πρέπει να χορηγείται κατ' επανάληψη, θα απαιτηθούν ειδικές μελέτες για τον έλεγχο της λειτουργίας των κροσσών και της μικροχλωρίδας.

Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου και του πρωθητικού αερίου στο αίμα, ή κάθε άλλη μέθοδος εκτίμησης της απορρόφησης του φάρμακου και του πρωθητικού αερίου, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κανονικά χρονικά διαστήματα με την ευκαιρία των δοκιμών επανελημμένης χορήγησης.

Τελική εξέταση

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, όλα τα ζώα θα υποβάλλονται σε αυτοφία και θα πραγματοποιείται εξέταση των ιστών τους όπως γίνεται και στις άλλες περιπτώσεις τοξικολογικών μελετών.

Στις περιπτώσεις μελετών μέσω εισπνοής, θα πρέπει να ζυγίζονται οι πνεύμονες όλων των ζώων και να γίνεται ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστών από όλα τα εκτεθειμένα σημεία του αναπνευστικού σωλήνα και του σχετικού λεμφικού ιστού.

### 7. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα θα πρέπει να παρουσιάζονται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας και ο πειραματιστής

θα πρέπει να συνάγει τα κατάλληλα συμπεράσματα από τη μελέτη ποραγματοποίησης.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

### ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/EOK, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφοι Γ και Δ, για την άδεια χυλοφορίας νέου φαρμάκου ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των επιπτώσεων στη λειτουργία της αναπαραγωγής θα διεξάγεται σε όλα τα νέα φάρμακα σε τρόπο που να κάνει εμφανή κάθε επίπτωση σχετικά με τη γενετική συμπεριφορά καθώς και κάθε επίπτωση που είναι δυνατό να συνεπάγεται απώλεια του εμβρύου ή εμβρυοκές ανωμαλίες ή να προξενήσει γενετικές αλλοιώσεις, όπως:

I) τροποποίηση της γονιμότητας ή της πιθανότητας γέννησης μη φυσιολογικών νεογνών λόγω αλλοιώσεων των αρρένων ή/και θηλέων γενετών,

II) παρεμβολή στην ανάπτυξη του γονιμοποιημένου αρρένου στα στάδια της προεμφύτευσης και της εμφύτευσης,

III) τοξικές επιπτώσεις στο πρώτο στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου,

IV) τοξικές επιπτώσεις στα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου,

V) τροποποίηση της φυσιολογίας της μητέρας, που συνεπάγεται δευτερογενείς επιπτώσεις στο έμβρυο,

VI) επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μητέρας ή του πλακούντα ή του κινητού,

VII) παρεμβολή στον τοχετό,

VIII) επιπτώσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη και το θηλασμό του τέκνου και τη μητρική γαλακτοφορία,

IX) οφίμες επιπτώσεις στο τέκνο.

### ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΓΤΑΣΕΙΣ

Τα επεξηγηματικά αυτά σημειώματα δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως απαράβατες επιταγές και δεν είναι υποχρεωτικό να εφαρμόζονται συστηματικά. Πρέπει να ερμηνεύονται ελαστικά και σύμφωνα με την προτινόμενη χρήση του φαρμάκου. Είναι απαραίτητο να αιτιολογηθείται η επιλογή των μελετών.

### 1. ΕΠΙΑΟΓΗ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ

Οι μελέτες εμβρυικής τοξικότητας θα πρέπει κανονικά να πραγματοποιηθούν επί δύο ειδών θηλαστικών το ένα από τα οποία να μην ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι μελέτες για τη γονιμότητα καθώς και για την περιγεννητική περίοδο θα πραγματοποιηθούν τουλάχιστον επί ενός ειδούς.

Αν ξέρουμε ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σε ένα συγχειριμένο είδος είναι παρεμφερής με το μεταβολισμό του φαρμάκου αυτού στον άνθρωπο, καλό είναι να χρησιμοποιηθεί αυτό το είδος, καλό είναι ένα από τα επιλεγμένα είδη να είναι το ίδιο με αυτό επί του οποίου διεξάγονται μελέτες για τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα. Αν τα αποτέλεσμα της μελετών επί των δύο αρχικών ειδών είναι αντιτραπικά, μπορεί να χρειαστεί να διεξαχθούν μελέτες επί ενός τρίτου ειδούς. Πρέπει να καθοριστούν τα είδη και τα γενετικά στελέχη που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες.

### 2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Κανονικά, το φάρμακο θα χορηγείται σε τρεις διαφορετικές δοσολημματικές. Η ισχυρότερη δόση πρέπει συνήθως να καταδεικνύει μια κάποια τοξικότητα για τη μητέρα, π.χ. μια μείωση της αύξησης του βάρους. Η ασθενέστερη δόση πρέπει να επαρκεί για να προκαλεί φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα παρόμοια με το επιζητούμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα ή για να εξασφαλίζει συγκεντρώσεις στο αίμα παρόμοιες με εκείνες που απαιτούνται για να προκληθεί το αποτέλεσμα (αυτή η σύνταση δεν εφαρμόζεται στο το ίδιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα είναι αιτία της τοξικότητας). Η ενδιάμεση δόση μπορεί να είναι γεωμετρικός μέσος της μικρότερης και της μεγαλύτερης.

Το φάρμακο χορηγείται από την οδό ή τις οδούς που προβλέπονται και για την κλινική χορήγηση.

Τα προγράμματα μελέτης των επιδράσεων των φαρμάκων στην αναπαραγωγική λειτουργία περιλαμβάνουν καταρχή:

α) μελέτες εμβρύουτοξικότητας: χορήγηση σε δύο ειδή ζώων (το ένα να μην είναι τρωκτικό), καθ' όλη τη διάρκεια της οργανογένεσης:

μία μελέτη γονιμότητας (σε ένα είδος τουλάχιστον). Η χορήγηση σενικά και θηλυκά ζώα γίνεται αρκετά πριν το ζευγάρωμα ώστε να ίνν ολές οι επιδράσεις του φαρμάκου στη γαμετογένεση. Τα ζώα παίρνουν το φάρμακο μπορεί να ζευγαρώσουν με ζώα που επίσης νουν το φάρμακο.

• περίπτωση όμως θετικού αποτελέσματος όσον αφορά συναμαλία συναπαραγωγής, πρέπει να ξαναγίνει η μελέτη με ζώα που παίρνουν άρμακο τα οποία θα ζευγαρώσουν με ζώα που δεν το παίρνουν. • το ζευγάρωμα, τα θηλυκά συνεχίζουν να παίρνουν φάρμακο καθη διάρκεια της κύνησης.

• μισά θηλυκά θα θυσιαστούν κατά την κύνηση, κατά προτίμηση λίστρες πριν από την προβλεπόμενη ημερομηνία του τοκετού, και τα υπότιθεται να παραληφθούν με καισαρική τομή και θα εξεταστούν. Τα υπότιθεται θηλυκά γεννούν κανονικά και μεγαλώνουν τα μικρά τους: σε ένα είδος τουλάχιστον, μελέτη περιγενετική: Η αργαρή καλύπτει χόστημα της κύνησης από το τέλος της οργανογένεσης μέχρι τον τοκετό και το διάστημα του θηλασμού μέχρι τον απογαλακτισμό.

#### ΑΡΙΘΜΟΣ ΖΩΩΝ:

• κάθε επίπεδο δόσης χρησιμοποιείται αριθμός ζώων ικανός να έφει έγκυρη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εκτός από τα πρωτεύοντα αριθμός ζώων που προτείνεται για κάθε επίπεδο δόσης:

μελέτη εμβικής τοξικότητας: 20 έγκυα θηλυκά για τα τρωκτικά, γκυα θηλυκά για τα άλλα είδη;

μελέτη γονιμότητας: 24 θηλυκά και 24 αρσενικά;

μελέτη περιγενετικής: 12 έγκυα θηλυκά.

• ο υπότιθεται να χρησιμοποιηθεί και τρίτο είδος προτείνεται να επιλεγεί με τέτοιον αριθμός των ζώων που παίρνουν φάρμακο και ο αριθμός των άρων, ώστε από τη μελέτη να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

#### ΕΝΣΤΑΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

• πρέπει να δοθούν πλήρεις διευκρινίσεις για τον ενσταυλισμό και την θέτηση των ζώων σε κλουβιά. Η διατροφή (και τα πρόσθιτα) πρέπει να καθοριστεί με κάθε λεπτομέρεια.

#### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

• τη διεξαγωγή της μελέτης συναπαραγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φαρμακοκινητική του προϊόντος στο έγκυο θηλυκό. Ο όρος έκθεσης του εμβρύου στο φάρμακο θα πρέπει να καθορίζεται, ινάνει εφικτό τεχνικά.

#### ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

• θα πρέπει να εξετάζονται τα έμβρυα που κυοφορούνται από θηλυκούς παίρνουν φάρμακο κατά την εμβρυογένεση.

• ζώα θα πρέπει να θυσιάζονται και τα έμβρυα να παραλαμβάνονται με καισαρική. Σημειώνεται ο αριθμός των ωχρών σωματίων, σημειώνεται η εμφύτευση (ορατών στηρίγματων και διστομών στηρίγματων) παλινδρομιών, καθώς και ιρος και το φύλο κάθε έμβρυου. Κάθε έμβρυο εξετάζεται δύοντας ή τις εξωτερικές συναμαλίες και γίνεται επίσης κατάλληλη εξέταση κελετού ή/και των σπλάχνων. Κάθε φορά που παρατηρείται εμφανισματική, γίνονται οι καταλλήλες συμπληρωματικές εξετάσεις. Τα έγκυα φυλάκια ποσοστά παλινδρομών είναι ιδιαίτερα αξιοπρόσεκτα, μπορεί να σημαίνουν ότι πρέπει να γίνουν συμπληρωματικές μελέται σημείων τερατογένεσης στα πρώτα στάδια της κύνησης.

• στη μελέτη γονιμότητας, στα θηλυκά που θυσιάζονται κατά την η, τα έμβρυα παραλαμβάνονται με καισαρική και σημειώνονται τα ουθα στοιχεία: ο αριθμός των ωχρών σωματίων, τα σημεία εμφύτευσης, παλινδρομίας, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε έμβρυου. γίνονται σε κάθε έμβρυο συναμαλίες του σκελετού ή/και των σπλάχνων και την απαιτούμενη πειραματική δόση αφετέρου.

• το θηλυκά που πήραν το φάρμακο στη μελέτη γονιμότητας και έννησαν κανονικά, και μεγαλώσαν τα μικρά τους ως τον απογαλακτικό, αρκετά μικρά θα διατηρηθούν ζωντανά, ώστε να μεγαλώσουν χρησιμεύσουν σε περαιτέρω μελέτες. Θα εξετασθούν τα άφιμα συμμετά του φαρμάκου στα μικρά δύοντας αφορά συναμαλίες της ακοής, ραστης και της συμπεριφοράς. Θα προσδιοριστεί η ικανότητα αναγωγής των μικρών, επιτρέποντας τουλάχιστον σε ένα αρσενικό και ήλικο από κάθε γενιά να ζευγαρώσουν και να γεννήσουν μία φορά χρονοκοπείται ζευγάρωμα αδελφού και αδελφής).

• Τα θηλυκά που πήραν το φάρμακο πριν και μετά τη γέννηση θα είναι αφεθούν να γεννήσουν φυσιολογικά τα μικρά εξετάζονται

κατά τον απογαλακτισμό.

• Όλα τα ζώα που θυσιάζονται στο τέλος περιόδου του θηλασμού θα υποβάλλονται σε πλήρη νεκροφορία. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα διατείται στη ζώη μέρος των απογόνων μέχρι την ενηλικίωση για να εκτιμηθεί η αναπαραγωγή τους ικανότητα και να προσδιοριστούν οι άφιμες επιπτώσεις του φαρμάκου, ιδίως συναμαλίες στη συμπεριφορά, την ακοή και την όραση.

#### 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

• Ο πειραματιστής πρέπει από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να βράλλει γενικά συμπεράσματα επισημαίνοντας είτε:

α) ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαπτικές επιπτώσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής, είτε

β) ότι υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαπτικές επιδράσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής που πρέπει να προσδιοριστούν, είτε

γ) ότι τα δεδομένα δεν επιτρέπουν να εξαχθούν συμπεράσματα.

• Εάν έχουν παραλειφθεί ορισμένες μελέτες, ο πειραματιστής πρέπει να αιτιολογήσει την παράλειψη αυτής.

#### Προσάρτημα

#### Διάρκεια της γαμετογένεσης

• Κατά τις μελέτες πάνω σε τρωκτικά, η χορήγηση φαρμάκου στο αρσενικό πρέπει να διαρκέσει 60 τουλάχιστον ημέρες και στο θηλυκό 14 τουλάχιστον ημέρες πριν από τη συνεύρεση. Τα ζώα πρέπει να είναι ηλικίας 40 περίπου ημέρων στην αρχή της φαρμακευτικής αγωγής. Με τα σημερινά δεδομένα γνώσεων, οι χρόνοι αυτοί θεωρούνται αποδεκτοί.

#### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

#### ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

• Έπειτηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/EOK, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφος Ε, προκειμένου να χορηγηθεί αδέια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου.

• Το ισχυρότερο αποδεικτικό στοιχείο για το αν μια χημική ένωση παρουσιάζει κινδύνο καρκινογένεσης για τον άνθρωπο είναι επιδημιολογικής φύσης, αν και τα περισσότερα από τα προϊόντα που είναι καρκινογόνα και για τα πειραματόκωντα της φαρμακοποίου είναι καρκινογόνα και για τα πειραματόκωντα του εργαστηρίου. Δεν έχει αποδειχθεί ότι ολές οι καρκινογόνες για τα ζώα ουσίες είναι καρκινογόνες, και για τον άνθρωπο, αλλά είναι δύσκολο να διαβεβαιώσει κανείς ότι μια ένωση δεν είναι καρκινογόνης για τον άνθρωπο όταν αυτό έχει αποδειχθεί σαφώς κατά τις δοκιμές στα ζώα.

• Η προέκταση των συμπερασμάτων στον άνθρωπο αποτελεί μια δύσκολη διαδικασία, κάποτε αυθαίρετη. Το ιδεώδες θα ήταν να αναλυθούν οι μηχανισμοί που επιφέρουν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των πειραματικών όγκων και να καθοριστεί απομονωμένη στοιχεία στην ουσίαν που ενέχουν συγκεκριμένες βιοχημικές οδοί που οδηγούν στη δημιουργία πραγματικής καρκινογόνου ουσίας, λειτουργούν και στον άνθρωπο. Τα κριτήρια στα οποία στηρίζεται η κατά προέκταση εξαγωγή συμπερασμάτων μπορούν να ποικιλλούν ανάλογα με το εξεταζόμενο φάρμακο, τη σχεδιαζόμενη χρήση του φαρμάκου αυτού, τη συγχρόνηση της φαρμακοποίησης αφετέρου, τα είδη, τον εντοπισμό, τη συγχρόνηση των όγκων και την απαιτούμενη πειραματική δόση αφετέρου.

• Η πιθανότητα κινδύνου καρκινογένεσης στον άνθρωπο αυξάνεται εφόσον υπάρχει μεγάλη παραγωγή κακοήθων όγκων σε συγκεκριμένο ιστό, όπως δίνεται στο πειραματάδων ή υπό εξέταση ουσία με την ίδια οδό που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο και σε ισημερία μετά από αυτή που προκαλεί την ελάχιστη τοξικότητα. Όμως, καθώς δεν υπάρχει πειραματική απόδειξη για την υπάρχηση κατώτατου ορίου, η αύξηση της συχνότητας καλοίσθων όγκων, ή κακοήθων όγκων σε περίπτωση μεγαλύτερης δόσης, ή μείωση της λανθάνουσας περιόδου, πρέπει να θεωρηθούν ότι εμπεριέχουν κινδύνους για τον άνθρωπο. Κάτια από τις συνήθειες ο καρκινογόνος παράγοντας θεωρείται γενικά λιγότερο δραστικός και ο κινδύνος μπορεί ίσως ευκολότερα να αντισταθμιστεί από τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη θεραπευτική χρήση της ένωσης αυτής.

#### 1. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ, ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

• Οι μελέτες για την καρκινογένεση είναι γενικά αναγκαίες στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) όταν το φάρμακο μπορεί να χορηγείται κανονικά για σημαντική περίοδο της ζωής (συνεχώς, για περίοδο δ μηνών τουλάχιστον, ή συχνά και διακεκομένα, ώστε η ολική έκθεση στο φάρμακο να είναι η ίδια), ή

β) όταν η χημική δομή της ουσίας δείχνει να υπάρχει δυνατότητα χαρκινογένεσης, ή

γ) όταν μια ουσία προκαλεί υπόνοιες που οφείλονται:

i) σε ορισμένες ιδιάζουσες πλευρές της βιολογικής της δράσης (π.χ. αν σήκει σε θεραπευτική κλάση της οποίας πολλά μέλη προκάλεσαν θετικά χαρκινογόνα αποτελέσματα),

ii) στον τύπο της τοξικότητας ή την άθροιση κατά τη μαχροχρόνια χρήση του ίδιου του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του, που έχουν αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες,

iii) σε πειραματικές ενδείξεις ότι προκαλεί μεταλλάξεις ή σε αποτελέσματα βραχυχρόνιων δοκιμών χαρκινογένεσης.

Οι δοκιμές χαρκινογένεσης δεν θεωρούνται υποχρεωτικά αναγκαίες, εφόσον η υπό εξέταση ουσία θα χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς των οποίων το στατιστικώς αναμενόμενο προσδόκιμο επιβίωσης είναι βραχύτερο από τον απαραίτητο στο χαρκινογόνο χρόνο για να ενεργήσει στον άνθρωπο. Αν τυχόν οι συνθήκες μεταβληθούν και κάποιο φάρμακο της τελευταίας αυτής κατηγορίας χρησιμοποιηθεί για θεραπεία λιγότερο σοβαρών παθήσεων, τότε οι δοκιμές χαρκινογένεσης καθίστανται απαραίτητες. Οι αδιάλυτες ουσίες που δεν απορροφώνται είναι δυνατό να μην απαιτούν την τυπική μελέτη χαρκινογένεσης.

## 2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

Οι μελέτες χαρκινογένεσης, όταν είναι αναγκαίες, θα πρέπει να κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου στα χρησιμοπούμενα είδη πρέπει να είναι γνωστός και, κατά προτίμηση, να παρουσιάζει ομοιότητες με το μεταβολισμό του φαρμάκου στον άνθρωπο. Θα ληφθούν υπόψη οι γνωστές αντιδράσεις των ειδών και στελέχών στα παρόμοια χημικά προϊόντα. Θα αποφευχθεί η χρησιμοποίηση ειδών και στελέχων που παρουσιάζουν κανονικά μεγάλη συχνότητα αυτόματης εμφάνισης όγκων. Οι πειραματιστές θα επιλέξουν είδη και στελέχη ευαίσθητα σε μια ή περισσότερες χαρκινογόνες ουσίες. Δεν θα απαιτούνται συστηματικά θετικοί μάρτυρες, αλλά θα σημειώνεται η συχνότητα της αυτόματης εμφάνισης όγκων στα χρησιμοποιούμενα στελέχη.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

α) Οδός και συχνότητα χορήγησης

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται, όσο αυτό είναι δυνατό, από την οδό που προβλέπεται για τον άνθρωπο.

Όταν χρειάζεται, θα παρέχεται η απόδειξη της απορρόφησης του προϊόντος. Η χορήγηση θα είναι κανονικά καθημερινή.

β) Επίπεδα δοσολόγησης

Οι δοκιμασίες χαρκινογένεσης θα πρέπει να κανονικά να διεξάγονται σε τρία δοσολογικά επίπεδα. Η μέγιστη δόση πρέπει να προκαλεί ελάχιστο τοξικό αποτέλεσμα, π.χ. απώλεια βάρους 10% ή επιβράδυνση της ανάπτυξης, ή ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο-στόχο.

Ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο-στόχο θα εμφαίνονται με τη διαταραχή των κανονικών φυσιολογικών λειτουργιών και, στο τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις. Η ελάχιστη δόση πρέπει να είναι διπλάσια ή τριπλάσια από τη μέγιστη δόση στη θεραπευτική του άνθρωπου, ή διπλάσια ή τριπλάσια από τη δόση που προκαλεί φαρμακολογικές ενέργειες στα ζώα.

Η ενδιάμεση δόση θα αποτελεί το γεωμετρικό μέσο της υψηλής και της χαμηλής δόσης.

Εξαιρέσεις από τις αρχές αυτές μπορούν να παρουσιαστούν, π.χ. όταν η τοξική δόση του προϊόντος είναι πολύ μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση στις περιπτώσεις αυτές, η μέγιστη αποδεκτή δόση μπορεί να θεωρηθεί ότι ισοδυναμεί με το εκατονταπλάσιο της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο, εάν αυτό είναι τεχνικά πραγματοποιήσιμο.

## 4. ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΛΑΤΥΡΕΣ

Τα ζώα θα πρέπει αρχικά να είναι υγειή και να διατηρούνται σ' αυτή την κατάσταση σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Είναι απαραίτητα υψηλά κριτήρια ενσταύλισμού. Θα ληφθούν ειδικές προφύλαξεις για τη δοκιμή χαρκινογόνων ουσιών που εισπνέονται ή είναι πτητικές.

Πρέπει να διευχρινίζεται σαφώς η φαρμακευτική ποιότητα της ή των χρησιμοποιούμενων παρτίδων.

α) Ήλικια των ζώων κατά την έναρξη της μελέτης

Οι μελέτες χαρκινογένεσης θα πρέπει να αρχίσουν το συντομότερο δυνατό μετά τον απογαλακτισμό, δηλαδή μόλις τα ζώα συνθίσουν στη διατροφή και το περιβάλλον τους.

β) Διάρκεια των μελετών

Συνιστάται σήμερα να γίνονται μελέτες επί 24 μήνες σε αρουραίους και επί 18 μήνες σε ποντικούς και HAMSTER.

Όταν το ποσοστό επιβίωσης είναι υψηλό, είναι χρήσιμο να παρτείνονται οι μελέτες επί 30 μήνες για τον αρουραίο και σε 24 μήνες για ποντικό, ή, ακόμη καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ζώων, εφόσον η λαδή επικεί το 20% των ζώων-μαρτύρων.

γ) Αριθμός ζώων ανά ομάδα

Για τις συνήθεις δοκιμές με τον ποντικό, τον αρουραίο και το HAMSTER προτείνεται για κάθε φύλο να ληφθούν 50 ζώα ανά ομάδα, καθώς και δύο ομάδες-μάρτυρες 50 ζώων ανά φύλο, που να παίρνουν μόνο το έκδοχο από την ίδια οδό (στις περισσότερες περιπτώσεις, το φάρμακο αναμειγνύεται με την τροφή).

δ) Διατροφή

Οι τροφές για ζώα που βρίσκονται στο εμπόριο ποικίλλουν θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για να εξασφαλιστεί μία όσο το δυνατόν ομοιόμορφη διατροφή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης χαρκινογένεσης. Πρέπει να παρέχεται η πλήρης σύνθεση της διατροφής των ζώων.

## 5. ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Οι μελέτες χαρκινογένεσης πρέπει να προγραμματίζονται με τέτοιο τρόπο που να εξασφαλίζεται η συλλογή όσο γίνεται περισσότερων στοιχείων από τα πειραματόζωα, αλλά καμία έρευνα που πραγματοποιείται με σκοπό τη συλλογή πρόσθετων στοιχείων για την τοξικότητα δεν πρέπει να παραβλάπτει τον κύριο στόχο, ο οποίος είναι η εκτίμηση των χαρκινογόνων ιδιοτήτων του φαρμάκου. Οι πληροφορίες για την απορρόφηση, την κατανομή, και το μεταβολισμό του προϊόντος, καθώς και το θέμα της ενδεχόμενης άθροισης του ή των ενζυμοεπαγγελμάτων ενεργειών του, πρέπει να έχουν προκύψει από άλλες μελέτες τοξικότητας.

## 6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι απαραίτητο να επιλεγεί ένα κατάλληλο πειραματικό σχέδιο ιδίως:

ι) τα χλοιβιά που περιέχουν τα ζώα της ομάδας χορήγησης και τα ζώα-μάρτυρες πρέπει να κατανέμονται στο χώρο έτοις ώστε να αποφευχθεί κάθε παρεμβολή που θα οφείλεται σε παράγοντα του εξωτερικού περιβάλλοντος;

ii) τα ζώα θα κατανεμηθούν τυχαία στις πειραματικές μονάδες (δηλαδή τα χλοιβιά) και η μέθοδος που οφείλονται στο χειρισμό μεγάλου αριθμού ζώων, αποφασίζεται να κλιμακωθεί η έναρξη της μελέτης, είναι σκόπιμο να αντιπροσωπεύονται όλες οι ομάδες σε κάθε έναρξη με ίσο αριθμό ζώων στην περίπτωση κλιμακωμένης έναρξης, πρέπει να αναφερθεί η στιγμή που αρχίζει η μελέτη στις διάφορες παρτίδες.

7. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Αυτοφία

Πρέπει να γίνει πλήρης αυτοφία όλων των ζώων που πέθαναν κατά τη διάρκεια του πειράματος ή θανατώθηκαν λόγω κακής γενικής κατάστασης.

Στο τέλος της δοκιμής, όλα τα ζώα που έχουν επιζήσει πρέπει να θανατωθούν και να γίνει πλήρης αυτοφία σε καθέναν από αυτά. Τα τοξικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορούν να αποκαλύψουν ορισμένα σημεία που πρέπει να εξεταστούν με ιδιαίτερες εξετάσεις. Αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορούνται στην περιοχή που έλαβαν την ισχυρή δόση και όλα τα ζώα - μάρτυρες, καθώς και

ii) τα ιστών κάθε ζώου, οποιασδήποτε παρτίδας, στο οποίο ανακαλύφθηκαν, κατά τη νευροφία, μακροσκοπική εξέταση όλων των ιστών και οργάνων που απαριθμούνται στον κατάλογο και που λαμβάνονται από όλα τα ζώα που έλαβαν την ισχυρή δόση και όλα τα ζώα - μάρτυρες, καθώς και

iii) οι ιστοί και τα όργανα των ζώων που έχουν λάβει μέστη ή μακρή δόση, ακόμη και αν είναι κανονικοί από μακροσκοπική άποψη.

Αν τα αποτελέσματα που έδωσε το σημείο i) δείχνουν ότι σχηματίστηκαν όγκοι σε ένα ή περισσότερα όργανα ή ιστους πρέπει να εξεταστούν, iii) οι ιστοί και τα όργανα των ζώων που έχουν λάβει μέστη ή μακρή δόση, ακόμη και αν είναι κανονικοί από μακροσκοπική άποψη.

Όλοι οι απαριθμούμενοι ιστοί όλων των ζώων που πέθαναν ή θανατώθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης πρέπει να υποβληθούν σε μικροσκοπικό έλεγχο.

## 7.2.2. Ανίχνευση της τοξικότητας

Από τα τοξικά αποτελέσματα που διαπιστώθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορεί να προκύψει η συνάγκη να μελετηθούν ιδιαίτερες πλευρές

έματος.

αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορεί να φανούν χρήσιμα την ερμηνεία όλων των παρατηρούμενων βλαβών. Πρέπει να ιδιαίτερη προσοχή στην οδό λήφης του φαρμάκου, αν αυτή είναι από τη στοματική.

#### ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ.

##### 1. Ορισμοί

α νεόπλασμα (όγκος) συνίσταται από πληθυσμό ανωμάλων κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από άναρχο και αυξημένο πολλαπλασιασμό, καθώς και από άλλα λιγότερο καθορισμένα μορφολογικά και χρωτικά χαρακτηριστικά.

αποήθης όγκος είναι ένα νεόπλασμα που προσβάλλει τους περιβάλλοντες ιστούς και αναπτύσσει μεταστάσεις.

ικά, ένας όγκος, χαρακτηρίζεται καλοήθης ή κακοήθης ανάλογα ιστοπαθολογικά φαινόμενα και το συσχετισμό που διαπιστώνει ο λογοστοπότομος μεταξύ των παρατηρούμενων αλλοιώσεων και μιας γιατίς συμπεριφοράς την οποία γνωρίζουμε, από προηγούμενα πειράτες, ότι επισυμβάνει σε όγκους που παρουσιάζουν παρεμφερή χαρακτικά.

ε την περιγραφή των όγκων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συμβασιοπαθολογική ορολογία, ακολουθώντας σαφώς καθορισμένες τάξησεις (π.χ. του Πατρόκοσμου Οργανισμού Υγείας).

##### 2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

έπει κατ' αρχάς, να συνοψίστουν χωριστά τα αποτελέσματα που πρήθηκαν σε καθεμία από τις ομάδες ζώων που έπαιξαν το ρόλο υπότικων ή μάρτυρα κάνοντας διάκριση των φύλλων, και αναφέρεται:

τον αριθμό των ζώων που εξετάστηκαν καθώς και τα αποτελέσματα των ατομικών μακρο- και μικροσκοπικών εξετάσεων

τους αριθμούς (και τα ποσοστά επί τοις εκατό) των ζώων που παίζουν όγκους, διευκρινίζοντας τον τύπο κάθε όγκου και τον ιστό προβλήθηκε και κάνοντας διάκριση, όσο είναι δυνατόν, μεταξύ καν και κακοήθων όγκων.

σε περίπτωση που ορισμένα ζώα παρουσιάσαν έναν ή περισσότερους του ίδιου ή διαφορετικών τύπων, τη συχνότητα κατανομής ινολικού αριθμού των όγκων που βρέθηκαν στο ζώο και του συνοχριθμού των κακοήθων όγκων που βρέθηκαν στο ζώο αν οι όγκοι τορούν να καταμετρηθούν, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία μέθοδος γητής του αριθμού τους:

την ημερομηνία θανάτου κάθε ζώου.

την ημερομηνία σχηματισμού κάθε ιστολογικής μάζας (που ανατίθεται με φτηλάρηση), την ανάπτυξή της και, ενδεχομένως, την ιθολογική εμφάνισή της.

#### ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

ρόπος ανάλυσης και οι δοκιμές στατιστικής παρουσίασης που χρησιμούνται θα είναι προσαρμοσμένα στα πειραματικά αποτελέσματα και στο βασικό πειραματικό πρωτόχολλο. Οι στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιηθούν θα αναλύνονται με σαφήνεια:

αποτελέσματα θα εκφράζονται ως εξής:

υνωλικός αριθμός ζώων που παρουσιάσαν όγκους:

υνωλικός αριθμός όγκων:

υνωλικός αριθμός όγκων που αναπτύχθηκαν σε συγκεκριμένο

υνωλικός αριθμός όγκων θεωρουμένων ως κακοήθων:

υνθάνουσας περίοδος προ της εμφάνισης του όγκου (θα χρησιμοποιηθούν αναλογιστικές μέθοδοι).

πνάλυση θα βασιστεί:

την εκτίμηση της υπαρξης οποιασδήποτε ενέργειας της μελετώντας, που προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ της αντιδρασης χιών ομάδων ζώων που πήραν το φάρμακο, θεωρουμένων ως σύνολο, και της αντιδρασης δύο ομάδων ζώων - μαρτύρων, επιώρουμένων ως ενιαίο σύνολο.

την εκτίμηση, για κάθε ενέργεια που διαπιστώνεται, της υπαρξης δύστης - ενέργειας όπως μπορεί να εμφανιστεί από τη σύγκριση ντακοποκρίσεων των περιπτώσεων στις οποίες δόθηκε χαρμπλή, και υψηλή δύση. Η εκτίμηση αυτή είναι στατιστικά ανεξάρτητη υπήρχε που αναφέρεται στο σημείο (α).

εκτίμηση της επιδρασης άλλων παραγόντων, όπως ο θάνατος συνεπεία άλλων νόσων και τη πρόωρη θανάτωση των ζώων λόγω ής διαπίστωσης όγκων, θα διευκολυνθεί με τη συνεργασία ειδικού τικολόγου. Τα ειδικά τεστ στατιστικής σημαντικότητας που πρέ-

πει να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η ενέργεια ή η υπαρξη σχέσης δύστης - ενέργειας σκοπίμως δεν ορίζονται ειδυλλότερα εδώ. Τα πειραματικά στοιχεία μπορεί να απαιτούν διαφορετική μέθοδο ανάλυσης για κάθε πειράματα.

Θα θεωρηθεί ότι η εξεταζόμενη ουσία έχει τη δυνατότητα να αικήσει τον κίνδυνο νεοπλαστικών εξαλλαγών εάν μία από τις παραπάνω ανταποκρίσεις είναι σημαντικά αυξημένη (ή αν η διάρκεια της λαθούνσας περιόδου έχει μειωθεί σημαντικά). Η ένωση θα θεωρείται ότι είναι δραστικότερη στα ζώα όταν πολλές από τις παραπάνω ανταποκρίσεις δείχνουν διαφορές και διατηρούνται περισσότερο χρόνο. Τύχον αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων στα ζώα στα οποία χορηγείται το φάρμακο, σε σχέση με τα ζώα στα οποία δεν χορηγείται, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ανεξάρτητα από τον υποτιθέμενο ή αποδειγμένο μηχανισμό ανάπτυξης των όγκων αυτών, αλλά πρέπει να σημειώνεται κάθε ιδιαίτερη περιπτώση. Παραδείγματα αποτελούν οι ειδικές μεταβολικές διεργασίες σε ένα είδος (της γκριζοφουλίνης και του μεταβολισμού των πορφυρινών στον ποντικό) έντονος ερεθισμός των ενδοχρινών αδένων (ιδιώς στους σκύλους) ή, ακόμα, η υπαρξη ιδιαίτερων χαρακτήρων σε ένα είδος πειραματόζωων (λίθοι ουροδόχου κυστής στους ποντικούς).

Διαφορετικές συνθήκες μπορούν να οδηγήσουν σε:

- αύξηση της συχνότητας ή μείωση του διαστήματος μέχρι την εμφάνιση των κακοήθων όγκων.
- αύξηση της συχνότητας των καλοήθων όγκων.
- δημιουργία όγκων εντοπισμένων στο σημείο της ένεσης.

#### 10. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Τα νέα προϊόντα καλό είναι να υποβάλλονται σε έλεγχο μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων. Ωστόσο, οι υπάρχουσες τεχνικές που επιτέρουν να καθορίστηκαν, με βραχύχρονες δοκιμασίες, η μεταλλαξιογόνης ή καρκινογόνης δράση των χημικών ουσιών δεν μπορούν να υποχαταστήσουν, τις κλασικές δοκιμές καρκινογένεσης στα πειραματόζωα για τον καθορισμό των καρκινογόνων ιδιοτήτων ενός φαρμάκου. Από τα αποτελέσματα των σύντομων δοκιμών είναι θετικά, θα υπάρχει πάντα ανάγκη για τις τυπικές μελέτες καρκινογένεσης εφόσον η ανάπτυξη του φαρμάκου πρόκειται να συνειστεί. Αν οι μελέτες δώσουν αρνητικά αποτελέσματα, πάλι υπάρχει ανάγκη προγραμματοποίησης κλασικών μελετών όταν οι μελέτες αυτές ενδείκνυνται για τους λόγους που εκτίθενται στην προσαφερόμενη παράγραφο 1.

#### 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μελετητής οφείλει να εξάγει συμπεράσματα από αυτές τις μελέτες.

##### Προσάρτημα

Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια των δοκιμών καρκινογένεσης.

- Μακροσκοπικές βλάβες
- Μάζες ιστών και όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερειακών λεμφογαγγλίων)
- Αιματικό επίχρισμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφίας, θύμου, λεμφαδονπάθειας)
  - Γαγγλικό στέλεχος
  - Μαστικοί αδένες
  - Σιελεγόνοι αδένες
  - Στέρνο, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και του μυελού των οστών)
  - Υπόφυση
  - Θύμος
  - Τραχεία
  - Πνεύμονες
  - Καρδιά
  - Θυρεοειδής
  - Οισοφάγος
  - Στόμαχος
  - Λεπτό έντερο (μέθοδος «ROULEAU SIUSSE»)
  - Κάλοι
  - Ήπαρ
  - Χοληδόχος κύστη
  - Πάγκρεας
  - Σπλήνας
  - Νεφροί
  - Επινεφρίδια

- Ουροδόχος κύστη
- Προστάτης
- Όρχεις
- Ωθήκες
- Μήτρα
- Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
- Οφθαλμοί
- Νωτιαίος μυελός.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V**  
**ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ**  
**ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΖΩΑ**  
**ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφοι ΣΤ και Ζ, προκειμένου να εγκριθεί η χυλοφορία στην αγορά ενός νέου φαρμάκου.

**1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το σημείωμα αυτό αφορά τη διαχρονική μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, της απέκχρισης και του μεταβολισμού νέων φαρμάκων από την άποψη της ασφάλειάς τους. Τα στοιχεία αυτά είναι απαραίτητα σε πολλά στάδια της εκτίμησης ενός φαρμάκου, προκειμένου, για πάρδευμα:

α) να προσδιορισθεί η συγχέντρωση του φαρμάκου και των μεταβολιτών του, όπως και η κινητική τους στο αίμα και τα άλλα βιολογικά υγρά και τα όργανα:

β) να ληφθούν πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ της τοξικότητας στο επίπεδο του οργάνου - στόχου και των συγχέντρωσεων του φαρμάκου στο αίμα, τα υγρά και τα όργανα του σώματος.

γ) να εκτιμηθεί η δυνατότητα πρόσλησης ενζυμικής επαγωγής και άθροισης του φαρμάκου σε περίπτωση επανελημμένης χορήγησης.

δ) να επιλεγούν, στο μέτρο του δυνατού, τα ζωικά είδη που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια τοξικολογικών μελετών ανάλογα με τις ομοιότητες που παρουσιάζουν με τον άνθρωπο, από φαρμακοκινητική άποψη και να προσδιοριστεί η δυνατότητα συσχετισμού των αποτελεσμάτων των τοξικολογικών αυτών εξετάσεων και στον άνθρωπο.

**2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Πρέπει να δίνονται προδιαγραφές σχετικά με τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας, όπως και με τη σταθερότητα του σκευασμάτος.

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης ενός σημασμένου φαρμάκου, θα πρέπει να αναφέρεται η θέση της σήμανσης στο μόριο όπως και η ειδική δραστικότητα της ουσίας. Πρέπει να λαμβάνεται δε υπόψη η πιθανή μεταβολική του εξελίξη κατά την επιλογή της θέσης σήμανσης.

**3. ΜΕΘΟΔΟΙ**

Τα στοιχεία σχετικά με τη συγχέντρωση του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο αίμα, τα βιολογικά υγρά, τα όργανα και τις απεκχρισίες μπορούν να λαμβάνονται με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους. Ο πειραματιστής πρέπει να τεχμηρώνει λεπτομερώς τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, την αξιοποίηση τους και την επαναληφικότητα, συμπεριλαμβανομένων και της ειδικότητας, της ορθότητας και της ακρίβειας τους. (Η μελέτη της διαχρονικής εξέλιξης των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων μπορεί να δώσει χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες).

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης σημασμένων φαρμάκων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι η σύνθεση του δείκτη στα βιολογικά υγρά δυνατόν να μην αντιστοιχεί με τη στάθμη του αμετάβλητου φαρμάκου, αλλά ότι μπορεί να περιλαμβάνει και σημασμένους μεταβολίτες και παράγωγα σύζευξης. Δεν πρέπει να παραβλέπεται η δυνατότητα μιας ανταλλαγής ισοτόπων με τις ενδογενείς ενώσεις.

**4. ΕΙΔΗ**

Γενικά, τα ζωικά είδη που χρησιμοποιούνται για τις ανάγκες των μελετών αυτών είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συνήθως στο εργαστήριο για φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες. Αν επιλεγούν άλλα είδη, πρέπει να αιτιολογηθεί ο λόγος της επιλογής αυτής.

Μια προκαταρκτική μελέτη της κινητικής και του μεταβολισμού του φαρμάκου σε έναν περιωρισμένο αριθμό απόμνων μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την επιλογή του ζωικού είδους που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τις μελέτες τοξικότητας με επανελημμένη χορήγηση.

**5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Στο μέτρο του δυνατού, για τις δόσεις και τις οδούς χορήγησης πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική χρησιμοποίηση που προβλέπεται για το

φάρμακο. Μια από τις επιλεγόμενες οδούς χορήγησης πρέπει να εγκρίνεται την απορρόφηση του φαρμάκου, αν αυτό αντιστοιχεί στη χρησηποίηση που προτείνεται να γίνει στον άνθρωπο.

**6. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

Πρέπει να παρασχεθούν πληροφορίες για τα ακόλουθα σημεία:

- i) απορρόφηση (χλάσμα απορρόφησης και ταχύτητα)
- ii) κατανομή στα χυριστέρα όργανα και ιστούς, και εξέλιξη συναρτήσεων του χρόνου στα βιολογικά υγρά
- iii) ημιζωή στο αίμα, το πλάσμα, ή τον ορό
- iv) σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος
- v) χαρακτηρισμός του «προφίλ» του μεταβολισμού στα εκχρίματα και, εάν αυτό είναι πραγματοποίησμο, αναγνώριση των χύρων προϊόντων του μεταβολισμού
- vi) οδός και πορεία συναρτήσεων του χρόνου της απομάκρυνσης του φαρμάκου και των προϊόντων μεταβολισμού του
- vii) εάν η έκχριση δια της χολής είναι κύρια οδός αποβολής, πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα εντεροηπατικού χύλου
- viii) να γίνει προσπάθεια να δοθεί ποιοτικός απολογισμός της χορηγουμένης δόσης
- ix) πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα πρόχλησης ενζυμικής επαγωγής. Αν διαπιστωθούν τέτοιες αντιδράσεις, να εξεταστεί η σημασία τους σε συνάρτηση με την προτεινόμενη χρησιμοποίηση του φαρμάκου.

**7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Από τις δοκιμές αυτές πρέπει να συναχθούν τα κατάλληλα συμπεράσματα, λαμβανομένων υπόψη και των αντικειμενικών σκοπών που γράφονται στην παράγραφο 1.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI**

**ΣΤΑΘΕΡΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ**

Επεξηγηματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο ΙΙ, μέρος 3, παράγραφος Γ, σημείο 2, προκειμένου να χορηγηθεί άδεια χυλοφορίας νέου φαρμάκου.

**1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ**

Οι αιτούντες έχουν υποχρέωση να αιτιολογήσουν το συγχειριμένο συνδυασμό δραστικών ουσιών που προτείνουν. Οι σταθεροί φαρμακευτικοί συνδυασμοί θεωρούνται αποδεκτοί μόνον ερόσον βασιζόνται σε ισχύουσες θεραπευτικές αρχές.

Πρέπει να εκτιμώνται τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα κάθε σταθερού συνδυασμού σε σύγχριση με τα κλινικά του μειονεκτήματα, για να καθορίζεται κατά πόσο συμφωνεί με τις επιταγές των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων δύον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. τη βελτίωση της σχέσης θεραπευτικών/τοξικών ενεργειών, σε περίπτωση π.χ. ενισχυστού του θεραπευτικού αποτελέσματος
2. την απλούστευση της θεραπευτικής αγωγής, η οποία μπορεί έτσι να γίνει καλύτερα εφαρμόσιμη από τον άρρωστο.

Τα μειονεκτήματα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών για λαμβάνουν:

1. το γεγονός ότι ακόμη και σεν ο συνδυασμός ανταποχρίνεται στις ανάγκες του μέσου αρρώστου, σπάνια έχει εκείνη ακριβώς τη σύσταση που αντιστοιχεί καλύτερα στις ανάγκες του συγχειριμένου απόμου.

2. την άθροιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι συνδυασμοί μπορούν κατ' αρχήν, να μη θεωρούνται λογικοί αν η βιολογική ημιζωή ή/και η διάρκεια της δράσης των συστατικών τους διαφέρουν σημαντικά, δεν απορρίπτονται όμως αναγκαστικά αν μπορεί να αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός είναι κλινικά αποδεκτός παρά τις διαφορές αυτές, αν π.χ. το ένα συστατικό λειτουργεί αιχάντοντας την απορρόφηση του άλλου, ή αν τα συστατικά ασκούν την επιδρασή τους διαδοχικά.

Μπορεί να θεωρείται δικαιολογημένη η προσθήκη μιας ουσίας που εμποδίζει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενέργειών ενός άλλου συστατικού, υπό τον όρο ότι οι αναπιθύμητες αυτές ενέργειες παρατηρούνται συχνά.

Δεν είναι επιθυμητή η προσθήκη συστατικού με δυσάρεστες παρενέργειες ως μέσου αποτροπής της κατάχρησης.

Οι ουσίες που έχουν στενο εύρος δοσολογίας ή χαμηλό θεραπευτικό δείκτη δεν προσφέρονται κατά κανόνα ως συστατικά σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

λι ενδείξεις που προτείνονται για τη χρήση ενός σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού πρέπει να είναι τέτοιες ώστε αν δικαιολογείται η πασίγνωστη λόγω των συστατικών για κάθε ένδειξη. Η σύσταση του παραγάνα μεταξύ των συστατικών πρέπει να είναι τέτοια ώστε η ποσότητα και η μαναλογία του να συστατικού να προσφέρεται για διάφορες τις συνιστώμενες χρήσεις. Ιναί προφανές ότι οι «ενδείξεις» πρέπει να αντιστοιχούν σε μια σαφή λογική κατάσταση, λειτουργική διαταραχή, σύνδρομο ή παθολογική στοτήτα. Τα διάφορα συστατικά του συνδυασμού μπορεί να έχουν τοποθετηθεί στην ταυτόχρονη ανακούφιση από τα διάφορα συμπτώματα ενδόγνωσης κατάστασης, δεν πρέπει όμως το κάθε έχωριστό σύνδρομο να θεωρείται ένδειξη για τη χρήση του σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού, αφού το ίδιο σύμπτωμα μπορεί να παρουσιάζεται και λιγότερο παθολογικές καταστάσεις, ενώ για τη θεραπεία του συγκεκριμένου αυτού συμπτώματος τα άλλα συστατικά μπορεί να είναι τελείως γενικά.

## ΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πρέπει να γίνει κάποια διάκριση ανάμεσα στην έκταση των μελετών που προτείνονται για τους σταθερούς συνδυασμούς που είναι πολύ παρόμοια με ήδη χρησιμοποιούμενους, υπό τον όρο ότι η χρήση των τελευταίων βασίζεται σε πλήρη και αξιόπιστη τεχνητή στατιστική, και εκείνων που προτείνονται για συνδυασμούς που είναι κατά ποσού σανούντας ιδιαίτερη σημασία στην έρευνα των συστατικών τους (είτε στα συστατικά τους δεν συνδυάζονται συνήθως είτε γιατί η ποσοτική της είναι ασυνήθιστη, είτε γιατί το ένα από τα συστατικά είναι τελείως καινούργιο).

Χτίστα γενικό κανόνα, οι μελέτες ασφάλειας των φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να γίνονται σε ζώα με τις ίδιες αναλογίες δραστικών όντων όπως και στους προτεινόμενους συνδυασμούς. Δεν προτείνεται η χρήση τέτοιων μελετών όταν δύλεια τα συστατικά έχουν χρησιμοποιηθεί και με ασφάλεια σε ανθρώπους για παρατεταμένη χρονική περίοδο, και πρέπει να σημειωθεί ότι οι προτεινόμενοι συνδυασμούς είναι αξιόπιστη τεχνητή στατιστική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των σταθερών φαρμακευτι-

κών συνδυασμών πρέπει να έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Προχειρέψιμοι για γνωστούς συνδυασμούς, μπορούν να γίνονται αποδεκτά τεκμηριωμένα στης βιβλιογραφίας.

Για νέους συνδυασμούς πρέπει να γίνονται κλινικές δοκιμές σε σύγχριση με ένα ή περισσότερα συστατικά, ώστε να προσδιορίζεται ο ρόλος του καθενός συστατικού μέσα στο σύνολο.

## 4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών. Όταν υπάρχει περίπτωση φαρμακευτικών, φαρμακοχινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, οι αιτών πρέπει να παρέχεται στοιχεία που να αποδεικνύουν είτε ότι δεν λαβάζουν χώρα τέτοιες αλληλεπιδράσεις είτε ότι είναι γνωστές και καθορισμένες.

## 5. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αν υπάρχει εύλογη υπόνοια ότι κάποιος σταθερός φαρμακευτικός συνδυασμός είναι επιβλαβέστερος η προξενεί παρενέργειες συγχρότερες από ότι τα συστατικά του χρηγούμενα χωριστά, οι αιτών πρέπει να παρέχεται αντιμετωπίσεις ότι αυτό δεν συμβαίνει στα πλαίσια της θεραπευτικής χρήσης, ή ότι τα πλεονεκτήματα του συνδυασμού, π.χ. η αυξημένη του αποτελεσματικότητα, αντισταθμίζουν τα προαναφερόμενα μειονεκτήματα.

## 6. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Ο φαρμακευτικός συνδυασμός πρέπει να είναι ασφαλής και αποτελεσματικός σε όλο το φάσμα των συνιστώμενων δόσεων.

## 7. ΣΥΝΘΕΤΕΣ ΣΥΓΚΕΥΑΣΙΕΣ

Οι αρχές που διέπουν στους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς εφαρμόζονται και κατά την εξέταση των παρασκευασμάτων που περιέχουν διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα μέσα στην ίδια συσκευασία, προσριζόμενα για ταυτόχρονη ή διαδοχική χρήση.

## 8. ΧΗΜΙΚΟΙ ΣΥΝΤΑΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΑ

Οι ουσίες αυτού του τύπου, οι οποίες διασπώνται σε δύο ή περισσότερα δραστικά συστατικά πριν απορροφηθούν, μπορούν, για την εφαρμογή των προηγούμενων διατάξεων, να θεωρούνται ως σταθεροί συνδυασμοί αυτών των ουσιών και όχι ως ιδιαίτερες χημικές ουσίες.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

## ΜΕΡΟΣ 1

Αναγραφόμενη χημική ονομασία είναι γενικώς εκείνη της ενώσεως μενάτριο. Εκτός από την εξαίρεση που προβλέπεται για τον αριθμό E 180, θορουμπίνη, επιτρέπεται η χρησιμοποίηση του ίδιου του οξέος, των ενώσεων με νάτριο, ασβέστιο, χάλιο και αργίλιο, ακόμα και αν αυτές δεν πέρονται, και η χρησιμοποίηση άλλων παραγωγών στην περίπτωση που αυτές αναφέρονται. Πιτρέπονται επίσης τα συνθετικά χημικά προϊόντα που είναι ταυτόσημα με τις χρωστικές ύλες φυσικής προελεύσεως που απαριθμούνται κατω-

Ηρώμα	Αριθμητή ΕΟΚ	Κοινή ονομασία <sup>(1)</sup>	Schults	C.I.	D.F.G. <sup>(2)</sup>	Χημική ονομασία ή περιγραφή
ξηρίνιο	E 100	Κουρκουμός	1 374 75 300	(1 238) 139	1 7-διαι- (4-υδροξ- 3- μεθοξυφαινυλο)I, 6-επταδιάνο-3, 5-διόνη	
	E 101	Λαχτοφλοιβίνη (Ριβοφλοιβίνη)	-	- 111	Διμεθυλο-6,7 (D-1- ριβυτήλο) - 9ισοαλλοξαζίνη Διμεθυλο-7, 8 (2,3,4,5,- τετραϋδροξυπεντυλο) - 10-ισοαλλοξαζίνη	
	E 102	Ταστραζίνη	737 19 140	(640) 64	Τρινάτριον άλας του 4-4' σουλφο 1'-φαινυλαζίο) -1- (4'-σουλφοφαινυλο) -5- υδροξυπυραζόλο -3- ανθρακικού οξέος	
	E 104	Κίτρινο κινολίνης	918 47 005 <sup>(3)</sup>	(801) 97	Δινατριον άλας του 2- (κινολινο-2) ιγδονδιονδισουλφονικού οξέος (μετά νατρίου ένωσις) περιέχουσα ορισμένων ποσοστών μονοσουλφονικού παραγωγών	
χροτοκαλί	E 110	Κιτρινοπορτοκαλί 5	-	15 985	29	Δινάτριο άλας του 1- (4'-σουλφο -1- φανολοζο) 2-ναφθολο -6- σουλφονικού οξέος
χρυσθρό	E 120	Κοχενιλλη, χορμνικό οξύ	1 381	(1 239)	107	Εχχύλισμα της COCCUS CACTI με μορφή αμιλανικών αλάτων
	E 122	Αζορουμπίνη	208 14 720	(179) 38	Δινάτριο άλας του 2 -(4'-σουλφο -1'- ναφθυλοζο) -2- ναφθολο -3, 6- δισουλφονικού οξέος	
	E 123	Αμοράνθη	212 16 185	(184) 40	Τρινάτριο άλας του 1-(4'-σουλφο -1'- ναφθυλοζο) -2- ναφθολο -3,6- δισουλφονικού οξέος	
	E 124	Ερυθρό κοχενιλλης Α	213 16 255	(185) 41	Τρινάτριο άλας του 1- (4'-σουλφο -1'- ναφθυλοζο) -2- ναφθολο -6,8- δισουλφονικού οξέος	

	E 127	Ερυθροζίνη	887	(773) (45 430)	93	Δινάτριο ή δικάλιο όλας τη τετραϊδο - φλουρεσχείνης ή υδροξυτετραϊδο - δικαρβούφαινυλο - φλουρόρόνης
Κυανούν	E 131	Μπλέ πατεντέ V	826	(712) 42 051	85	Μετ' ασβεστίου όλας της 2,4 - δισουλφο -5 - υδροξυ -4, 4' - δις (διαιθυλομινο) - τριφαινυλοκαρβινόλης
	E 132	Ινδικοτίνη	1 309	(1 180) 73 015	105	Δινάτριο όλας του ινδικοτινοδισουλφονικού οξέος
Πράσινο	E 140	Χλωροφύλλες	1 403	(1 249 α) 75 810	110	Χλωροφύλλη α: Σύμπλοκο μετά μαγνησίου του 1,3,5,8 τετραμεθυλο -4- αιθυλο -2- βινυλο -9- κετο -10-καρβομεθο - ξυφορβίνο -7- φυτυλο - προπονικού αστέρος Χωροφύλλη β: Σύμπλοκο μετά μαγνησίου του 1,5,8 -τριμεθυλο -3- φορμιλο -4- αιθυλο -2- βινυλο -9- κετο -10-καρβομεθοξυφορβίνο -7- φυτοπροπονικού εστέρος
	E 141	Σύμπλοκα χαλκού των χλωροφυλλών και χλωροφυλλινών	-	-	110	Σύμπλοκα χαλκού της χλωροφύλλης και χλωροφυλλίνης
	E 142	Πράσινο όξινο λαμπτρό BS (πράσινο λισσαμίνης)	836	(737) 44 098	86	Άλας νατρίου του δι (ο-διμεθυλαμινολο) -2- υδροξυ-3, 6-δισουλφοναφθεφουξόνιμωνίου Προϊόν που λαμβάνεται αποκλειστικά μεθερμανσή της σαχχαρόζης ή άλλων βρωσίμων σαχχάρων
Καστανό	E 150	Καρομελλόχρωμα <sup>(4)</sup>	-	-	-	Τετρανάτριο όλας του (4' -4'- σουλφο -1 - φανυλο -7- σουφλο -1' ναφθολυξ) -1- υδροξυ -3- ακετυλο - αμινο - ναφθαλινο-3, δισουλφονικού οξέος
Μαύρο	E 151	Μαύρο λαμπτρό BN	-	28 440	58	Φυτικός όνθραξ με ιδιότητες ιατρικού όνθρακος 'Όλες οι μορφές trans
Διάφορες αποχρώσεις	E 153	Φυτικός ιατρικός άνθρακας	-	-	-	H xυρία χρωστική των εχυλισμάτων Rocous το έλαιον είναι η Bikin, χρωστική της ομάδος των καροτινοειδών. Η Bikin είναι ο μονομεθυλεστήρη της Norbikin Η Norbikin είναι συμμετρικόν δικαρβονικόν οξύ. Η xυρία χρωστική των υδατικών εχυλισμάτων του Roccu είναι το αλκαλικόν όλας της Norbikin
	E 160	Καροτινοειδή: α) άλφα, βήτα, γάμμα καροτένιο  β) μπιξίνη Νορμπιξίνη (Rocou Annatto)	-	-	-	Εχχύλισμα της πάπρικας (ερυθρού πεπέρεως)+ 'Όλες οι μορφές trans Προϊόντα με επικράτηση των μορφών trans
		γ) Κοφανθίνη Καφορουμπίνη δ) Λυκοπένιο ε) 8'-βήτα - αποκαροτενόλη (C30) στ) Αιθυλεστέρας του 8' Προϊόντα με - βήτα - απο - καροτινοειδής επικράτηση των μορφών trans	-	-	-	
	E 161	Ξανθοφύλλες:  α) Φλαβοξανθίνη β) Λουτεΐνη γ) Κρυπτοξανθίνη δ) Ρουμπιξανθίνη ε) Βιολοξανθίνη στ) Κανταξανθίνη ζ) Ροδοξανθίνη	1 403	(1 249 α) 75 135	144	Οι ξανθοφύλλες είναι παράγωγα κετονικά και/ή υδροξυλικά του καροτενίου
	E 162	Ερυθρά χρωστική τεύτλων (Μετανίνη)	-	-	-	Τδατικό εχχύλισμα από τη ρίζα των ερυθρών τεύτλων
	E 163	Ανθοχύανες	1 394	-	112	Οι ανθοχύανες είναι γλυκοζίτες των αλάτων του 2-φανυλο-βενζοπυρολίου, το πλείστον υδροξυπράγωγη περιέχοντα εις το άγλυκον τας ακολούθους ανθοχυανδίνας: πελαργονίδηνη, κυανιδίνη, πεονιδίνη, δελφινιδίνη, πετουνιδίνη, μαλβιδίνη. Οι ανθοχύανες λαμβάνονται συνήθως από φράσουλες, σμέουρα, κεράσια, βατόμουρα, φραγκοστάφιλα, ερυθροχάμβη, ερυθρά χρόμματα, σμέουρα, άγρια μούρα, μυρτίλλον, μελιτζάνες, σταφυλάς και σαμπούκον.

E 170	Ανθρακικό ασβέστιο	1 405	(1 261) 77 220	-
E 171	Διοξείδιο του τιτανίου	1418	(1 264) 77 891	-
E 172	Οξείδια και υδροξείδια του σιδήρου	1276 1 311 1 428 1 429 1 470	77 489 77 491 77 492 77 499	-
E 173	Αργιλιο	-	77 000	-
E 174	Αργυρος	-	-	-
E 175	Χρυσός	-	-	-

1) Οι ονομασίες αυτές δίδονται ενδεικτικά.

2) Οι συντηρησεις σημαίνουν:

Schultz = G. Schultz, Fardstofftabellen, 7 Auflage, Leipzig 1931.

C.I. = Αριθμός μέσα σε παρένθεση: Rowe Colour Index 1924, άλλος αριθμός: Rowe Colour Index, Second Edition, Bradford, England 1956.

D.F.G. = Toxikolo... Daten von Farbstoffen und ihre Zulassung für Lebensmittel in verschiedenen Landern, Zusa... im Auftrag der Kommission von Prof. Dr. Hecht.

Wuppertal - Eibersfeld, Mitteilung 6 der Fardstoff - Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 2, Amflage, Wiesbaden 1957.

3) Προβλέπεται μόνον η χρωστική ώλη «early dye» ομοιότυπη με την ώλη υπό τους αριθμούς 918 Schultz και 97 D.F.G.

4) Με την ονομασία «χαραμελόχρωμα» φέρονται προϊόντα καστανής αποχρώσεως, εντόνου χατά το μάλλον ή ήττον, που προσφέρονται για χρώση. Η ονομασία αυτή δεν αντιστοιχεί στην έκφραση της γερμανικής γλώσσας «Karamell», με την οποία νοείται το σαχαρόφωδες και αρωματικό προϊόν που προέρχεται από θέρμανση της ζάχαρης και χρησιμοποιείται στην χαραμελοποιία και τη ζαχαροπλαστική.

## ΜΕΡΟΣ 2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΟΣ

### ΓΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΟΣ:

Οι χρωστικές ώλες που περιλαμβάνονται στο Παράρτημα VII, εκτός ν προβλέπεται διαφορετικά από τα ειδικά κριτήρια καθαρότητας, πρέπει να πληρούν τα παρακάτω γενικά κριτήρια καθαρότητας:

#### 1. Ανόργανες προσμίξεις

α) Να μην περιέχουν αρσενικό περισσότερο από 5 MG/KG και μόλις περισσότερο από 20 MG/KG.

β) Να μην περιέχουν αντιμονιο, χαλκό, χρώμιο, φευδάργυρο και εικό βάριο περισσότερο από 100 MG/KG το καθένα χωριστά και το ώνολό τους να μην είναι μεγαλύτερο από 200 MG/KG.

γ) Να μην περιέχουν ανιχνεύσιμες ποσότητες καδμίου, υδραργύρου, εληνίου, τελούριου, θαλίου, ουρανίου, χρωμικών και διαλυτών ενώσεων βαρίου.

#### 2. Οργανικές προσμίξεις

α) Να μην περιέχουν 2 - ναφθυλαμίνη, βενζιδίνη, αμινο -4- διφαινύ-ο (ξενιλαμίνη) και παράγωγά τους.

β) Να μην περιέχουν πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες.

γ) Οι συνθετικές οργανικές χωστικές ώλες να μην περιέχουν ελεύθερες αρωματικές αμίνες περισσότερο από 0,01%.

δ) Οι συνθετικές οργανικές χωστικές ώλες να μην περιέχουν ενδιάστα προϊόντα σύνθεσης εκτός από ελεύθερες αρωματικές αμίνες, περισσότερο από 0,5%.

ε) Οι συνθετικές οργανικές χωστικές ώλες να μην περιέχουν συνοδευτικές χωστικές ώλες (ισομερή, ομόλογα κ.λπ.) περισσότερο από 4%.

στ) Οι σουλφονικές οργανικές χωστικές ώλες να μην περιέχουν εχυσιμείς με αιθέρια ουσίες, περισσότερο από 0,2%.

### ΕΙΔΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΟΣ

#### 101 - Λακτοφλαβίνη (Ριβοφλαβίνη)

Λουμιφλαβίνη: Παρασκευή χλωροφορμίου απηλλαγμένου αιθανόλης: 20 ml χλωροφόρμιο ανακινούνται τιγά αλλά προσεκτικά για 3 λεπτά με 20 ml νερό και αφήνονται να πρεμήσουν. Παραλαμβάνεται η χλωροφορμική στοιβάδα και επαναλαμβάνεται η διαδικασία άλλες δύο φορές με 20 ml κάθε φορά. Τέλος το χλωροφόρμιο διηθείται από στεγνό δηθητικό χαρτί, το διήθητμα ανακινείται καλά για 5 λεπτά με 5 g άνυδρο θειούχο νάτριο σε σκόνη, το μίγμα αφήνεται να πρεμήσει για δύο ώρες, έπειτα το διαυγές χλωροφόρμιο διηθείται ή παραλαμβάνεται δια αποσύσεως. 25 mg ριβοφλαβίνης ανακινούνται για 5 λεπτά με 10 ml χλωροφόρμιο απηλλαγμένο αλκοόλης, έπειτα διηθούνται: ο χρωματισμός του δηθητικάς δεν πρέπει να είναι εντονότερο από αυτόν του υδατι-

κού διαλύματος που λαμβάνεται με αραίωση στα 1.000 ml, 3 ml διχρωμικού χαλίου 0,1 N.

#### E 102 - Ταρτραζίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%. Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%.

#### E 104 - Κίτρινο κινολίνης

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%.

#### E 110 - Κίτρινο ποπτοκαλί S

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%.

#### E 120 - Κοχενίλη και χαρμινικό οξύ

Χρωστογραφία σε χαρτί: με διάλυμα από 2 g κιτρικό τριαντρίου σε 100 ml υδροξείδιου του αμμωνίου 5% η κοχενίλη δεν δίνει παρά μάλιστα μέσα στην αλκαλική ζώνη.

#### E 122 - Αζορουμπίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2% Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

#### E 123 - Αμαράνθη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

#### E 124 - Ερυθρό κοχενίλης A

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

#### E 127 - Ερυθροζίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2% Ανόργανα ιωδιούχα: όχι περισσότερο από 1.000 mg/Kg (υπολογισμένα σε ιωδιούχο νάτριο)

Συμπαραμαρτούσες χρωστικές: όχι περισσότερο από 3% Φλουορεσκείνη: κανένα προσδιορισμό ίχνος.

#### E 131 - Μπλέ πατεντέ V

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,5% Χρώμιο (υπολογισμένο σε Cr): όχι περισσότερο από 20 mg/Kg

Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

#### E 132 - Ινδικοτίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

#### E 141 - Σύμπλοκα χαλκού των χλωροφυλλών

Διάλυμα 1% συμπλόκου χαλκού - χλωροφύλλης σε τερεβινθίνη δεν πρέπει να είναι θολό και δεν πρέπει να αφήνει ίζημα (καταχάθι).

Χαλκός (Cu ελεύθερος ιονιζόμενος): όχι περισσότερο από 200 mg/kg

#### E 142 - Πράσινο όξινο λαμπρό BS

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

## Ε 150 - Καραμελόχρωμα

Αμμωνιατικό άζωτο: όχι περισσότερο από 0,5 προδιορισμένο με τη μέθοδο Tillmans - mildner(1)

Διοξείδιο του θείου: όχι περισσότερο από 0,1% προσδιορισμένο με τη μέθοδο Monier - Williams E.W.(2)

pH: ίσο με ή μεγαλύτερο από 1,8

Φωσφορικά: όχι περισσότερο από 0,5% εκφρασμένα σε  $P_2O_5$

## Ε 151 - Μαύρο λαμπρό BN

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2% Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 15%. (Η παρουσία συνοδευτικών χρωστικών μεταξύ των οποίων έχει πιστοποιήθηκε το διακετυλιωμένο παράγωγο είναι απαραίτητη για να ληφθεί η ακριβής απόχρωση).

Ενδιάμεσα προϊόντα: όχι περισσότερο από 1%.

## Ε 153 - Φυτικός ιατρικός άνθρακας

Ανώτεροι αρωματικοί υδρογονάνθρακες: 1 g μαύρου του άνθρακα εκχύλιζεται με 10 g καθαρό κυκλοεξάνιο για 2 ώρες. Το εκχύλισμα πρέπει να είναι τελείως άχρωμο σε υπεριώδες φως δεν πρέπει να παρουσιάζει πρακτικά καθόλου φθορισμό δύναται εξατμισθεί δεν πρέπει να αφήνει υπόλειμμα.

Προϊόντα πισσώδη: 2 g μαύρου του άνθρακα ζίνονται με 20 ml υδροξείδιου του νατρίου N, έπειτα διηθούνται. Το διήθημα πρέπει να είναι άχρωμο.

## Ε 160 - α) - Άλφα, βήτα, γάμμα καροτένιο

Χρωματογραφία: με απόρροφηση σε αλουμίνια ή κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, το καθαρό βήτα - καροτένιο δεν δίνει παρά μιά μόνο ζώνη.

## Ε 160 - β) - Μπιξίνη και Νορμπιξίνη (Rocou, Annatto)

Χρωματογραφία:

α) Annato: Αρκετή ποσότητα Annato διαλύεται σε βενζόλιο ή βενζοιλικό διάλυμα Annato αραιώνεται αρκετά, ώστε να ληφθεί διάλυμα του ίδιου χρώματος με εκείνο διαλύματος διχρωμικού καλίου 0,1% 3 ml του διαλύματος ζίνονται στο πάνω μέρος στήλης αλουμίνιας: η έκλουση γίνεται με αργό ρυθμό.

Η στήλη πλένεται τρεις φορές με βενζόλιο. Η μπιξίνη απορροφάται πολύ ισχυρά στην επιράντα της αλουμίνιας και σχηματίζει ζώνη με λαμπρό κόκκινο προς το πορτοκαλί χρώμα (διαφορά από την χροκετίνη). Μία πολύ ανοιχτή κίτρινη ζώνη περνάει γενικά πολύ τρήγορα από τη στήλη, ακόμη και με καθαρή χρυσταλλική μπιξίνη. Η μπιξίνη δεν εκλούεται με βενζόλιο, πετρελαϊκό αιθέρα, χλωροφόριο, ακετόνη, αιθανόλη ή μεθανόλη. Άλλα η αιθανόλη και η μεθανόλη αλλάζουν το χρώμα από πορτοκαλί σε κίτρινο πορτοκαλί.

Αντιδραση Carrt - Price: Πλένεται τρεις φορές η στήλη με χλωροφόριο, αφυδατωμένο προηγουμένως με ανθρακικό κάλι, για να φύγει το βενζόλιο. Μετά την έκλουση του τελευταίου χλωροφορικού εκπλύματος, 5ml αντιδραστηρίου Carrt - Price προστίθενται στο πάνω μέρος της στήλης. Η ζώνη της μπιξίνης αλλάζει αμέσως σε μπλέ - πράσινο (διαφορά από την χροκετίνη).

β) Μπιξίνη: 1 έως 2 mg χρυσταλλικής μπιξίνης διαλύονται σε 20 ml χλωροφοριμό. 5 ml του διαλύματος αυτού προστίθενται στο πάνω μέρος της έτοιμης στήλης. Το διάλυμα εκπλένεται με χλωροφόριο αφυδατωμένο προηγουμένως με ανθρακικό νάτριο και η διαδικασία συνεχίζεται σύμφωνα με τις οδηγίες α) (Αντιδραση Carrt-Price).

γ) Αλκαλικά διαλύματα νορμπιξίνης: 2 ml υδατικού διαλύματος Annato τοποθετούνται σε διαχωριστική χοάνη 50 ml. Προστίθεται ποσότητα θειού οξέος 2 N αρκετή για να ληφθεί έντονη ζώνη αντιδρασης. Η νορμπιξίνη αποχωρίζεται με τη μορφή κόκκινου ζήματος. Προστίθενται 50 ml βενζόλιου και αναταράσσεται ισχυρά. Μετά το διαχωρισμό η υδατική στοιβάδα απορρίπτεται και το βενζοιλικό διάλυμα πλένεται με 100 ml νερό μέχρι να εξαφανισθεί η ζώνη αντιδρασης. Το διάλυμα (συνήθως γαλακοποιημένο) της νορμπιξίνης στο βενζόλιο φυγοχεντρείται για 10 λεπτά στις 2.500 τροφές/min. Περαλαμβάνεται το διαυγές διάλυμα της νορμπιξίνης και αφυδατώνεται με άνυδρο θειού νάτριο. 3 έως 5 ml του

διαλύματος αυτού ζίνονται στο πάνω μέρος της στήλης αλουμίνιας. Η νορμπιξίνη, όπως η μπιξίνη, σχηματίζει μιά ζώνη κοκκινοποροκαλί στην επιφάνεια της αλουμίνιας. Υποβαλλόμενη στη διαδικασία και τα αντιδραστήρια εκλούσεως που αναφέρονται στο α), συμπεριφέρεται όπως η μπιξίνη και δίνει επίσης την αντιδραση Carrt - Price.

## Ε 162 - Κόκκινη χρωστική τεύτλων, μπετανίνη

Χρωματογραφία σε χαρτί: με διαλύτη βουτανόλη κορεσμένη με υδροχλωρικό οξεί 2 N (ανοιχτή χρωματογραφία), η μπετανίνη δίνει μιά μοναδική κόκκινη κηλίδα με καστανωπή απόληξη και μικρή μετατόπιση.

## Ε 171 - Διοξείδιο του τιτανίου

Ουσίες διαλύτες στο υδροχλωρικό οξεί: 5 g διοξείδιου του τιτανίου φέρονται εν αιωρήσει σε 100 ml υδροχλωρικού οξείου 0,5N και θερμαίνονται 30 λεπτά σε υδρόλουτρο, με κατά καιρούς ανακίνηση. Διηθύνονται από χωνευτήριο Gooch, του οποίου ο πυθμένας φέρει τρεις στρώσεις, η πρώτη από χονδροειδή αμίαντο, η δεύτερη από πολύποιητημένο διηθητικό χαρτί, η τρίτη από λεπτό αμίαντο. Πλένεται με 3 διαδοχικές ποσότητες υδροχλωρικού οξείου 0,5N από 10 ml η κάθε μία. Το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού σε κάψα λευκοχρύσου, έπειτα ερυθροπυρώνεται μέχρι σταθερού βάρους. Το βάρος του υπολείμματος δεν πρέπει να ξεπερνά τα 0,0175 g.

Αντικόνιο: όχι περισσότερο από 100 mg/Kg

Ψευδάργυρος: όχι περισσότερο από 50 mg/Kg

Βάριο - διαλύτες ενώσεις: όχι περισσότερο από 5 mg/Kg

## Ε 172 - Υδροξείδια και οξειδία του σιδήρου

Σελήνιο: όχι περισσότερο από 1 mg/Kg

Τηδράργυρος: όχι περισσότερο από 1 mg/Kg

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

Οι όροι «εμβόλια, τοξίνες ή ορροί» που αναφέρονται στο άρθρο 34 περιλαμβάνουν ιδίως:

- τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ενεργητικής ανοσοσποιήσεως (όπως το αντιχολερικό εμβόλιο, το BCG, το αντιπλομελιτικό εμβόλιο, το εμβόλιο της ευλογίας).

- τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του βαθμού ανοσοσποιήσεως, συμπεριλαμβανομένων ιδίως της φυματίνης PPD, των τοξινών που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες του Schick και Dick και της βρουκιλλίνης,

- τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση παθητικής ανοσοσποιήσεως (όπως η διφθεροτική αντοτοξίνη ή ανοσος δαμαλιτική σφαιρίνη ή αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη).

## ΑΡΘΡΟ 19

1. Με την επιφύλαξη της διατάξεως του σημείου 3.3 του Παραρτήματος I της παρούσης, η ισχύς της παρούσης αρχίζει από την 1η Ιανουαρίου 1992.

2. Από την έναρξη ισχύος της παρούσης, οι αιτήσεις για χορήγηση αιτείσας κυκλοφορίας, πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις της.

3. Τα ήδη κυκλοφορούντα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα εξακολουθούν να κυκλοφορούν σύμφωνα με τις διατάξεις της Γουουργικής Απόφασης A6/10395/85 (ΦΕΚ 798 Β/31.12.85), μέχρι 31 Δεκεμβρίου 1992.

4. Από την έναρξη ισχύος της παρούσης, η Γουουργική Απόφαση υπ' αριθμ. A6/10395/85, (ΦΕΚ 798 Β/31.12.85) καταργείται για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα πλην των διαλαμβανομένων στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου.

5. Το άρθρο 2 της Γουουργικής Απόφασης υπ' αριθμ. A6/6304/87 (ΦΕΚ 351 Β/6.7.87) καταργείται.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 10 Μαρτίου 1992

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ  
ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ  
ΚΩΝ/ΝΟΣ ΔΟΥΣΗΣ

ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ  
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ  
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΟΥΡΛΑΣ