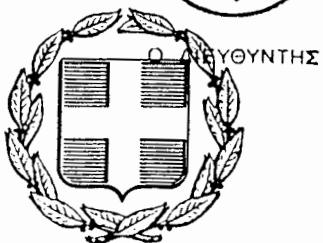




-5. III. 86

ΤΗΜΗ
7725
ΔΡΑΧ.

ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

Α Θ Ν Ι Α
31 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1985

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΩΝ
798

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. Α6/10395

Ενημέρωση, της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας, της παραγωγής και της εισαγωγής των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ
ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ,
ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ

'Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α) Του άρθρου 1 παρ. 1 και 3 του Ν. 1338/1983 «Εργαμογή του κοινοτικού δικαίου» (ΦΕΚ 34 τ. Α'/17.3.83), όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 παρ. 4 του Ν. 1440/1984 (ΦΕΚ 70 τ. Α'/21.5.84) «Συμμετοχή της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στα αποδεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρωκος και Χαλιβούς και του Οργανισμού Εφοδιασμού ΕΥΡΑΤΟΜ».

β) Των άρθρων 2 παρ. 2 περιπτ. α' και β' και 14 παρ. 4 εδ. 1 του Ν. 1316/1983 «ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) της Εθνικής Φαρμακοθεραπευτικής (Ε.Φ.), της Κρατικής Φαρμακαποθήκης (Κ.Φ.) και τροποποίηση και συμπλήρωση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» (ΦΕΚ 3/τ. Α'/11.1.83).

2. Την αριθ. 0—960/26/16.10.85 (θέμα: 0—137) εισήγηση του Διοικ. Συμβουλίου του Ε.Ο.Φ.

3. Την κοινή απόφαση του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Εθνικής Οικονομίας «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Γραμματείς Εθνικής Οικονομίας» ΔΚ 20862 της 2.8.85 (ΦΕΚ 481/τ. Β'/2.8.85), αποφασίζουμε:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

Γενικά.

Άρθρο 1.

Σχοποί.

1. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης αποσκοπούν στην προστριμογή της ελληνικής νομοθεσίας στον τομέα

της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων με τις οδηγίες:

α) 65/65/ΕΟΚ, της 26 Ιανουαρίου 1965 «περί προσεγγίσεως των νομοδετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα»,

β) 75/318/ΕΟΚ, της 20 Μαΐου 1975 «περί της προσεγγίσεως των νομοδετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα»,

γ) 75/319/ΕΟΚ, της 20 Μαΐου 1975 «περί προσεγγίσεως των νομοδετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα»,

δ) 78/25/ΕΟΚ της 12 Δεκεμβρίου 1977 «περί της προσεγγίσεως των νομοδετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό»,

ε) 78/420/ΕΟΚ της 2 Μαΐου 1978 «περί τροποποιήσεως της διευτέρας οδηγίας αριθ. 75/319/ΕΟΚ (περί προσεγγίσεως των νομοδετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα)»,

στ) 81/464/ΕΟΚ, της 24 Ιουνίου 1981 «περί τροποποιήσεως της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ (περί προσεγγίσεως των νομοδετικών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό)»,

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 νομοδετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα»,

η) 83/571/ΕΟΚ, της 26 Οκτωβρίου 1983 σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη δέση τους στην κυκλοφορία.

2. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης ισχύουν για τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα, όπως αυτά ορίζονται στο άρθρο 2, που χρησιμοποιούνται σε ανθρώπους και προσότατα να κυκλοφορήσουν στην Ελλάδα.

ΑΡΘΡΟ 2. Ορισμοί - περδίο εφαρμογής.

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

- α) φαρμακευτικό ιδιοσκεβασμα είναι το φάρμακο που κυκλοφορεί έτοιμο για χρήση με ειδική ονομασία και σε ειδική συσκευασία,
- β) φάρμακο είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που παρουσιάζεται δια διεύθυνσης 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 τατική διάγνωση ή για να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν οργανικές λειτουργίες σε ανθρώπους ή ζώα,
- γ) ουσία είναι κάθε όλη ανεξιδρητη από την προέλευσή της, που μπορεί να είναι:
 - ανθρώπινη, π.χ. το ανθρώπινο αἷμα και τα παράγυγά του,
 - ζωική, π.χ. ζωικές εικρίσεις, τοξίνες, ουσίες που λαμβάνονται με εκχύλιση και περίγωγα του αίματος των ζώων,
 - φυτική, π.χ. τα μέρη των φυτών, φυτικές εικρίσεις και ουσίες που λαμβάνονται με εκχύλιση,
 - χημική, π.χ. χημικές όλες που προέρχονται από τη φύση και χημικό προϊόντα που προκατέβαν από χημική μετατροπή ή σύνθεση,
- δ) υπεύθυνος κυκλοφορίας είναι το πρόσωπο στο δυναμικού οποίου εκδίδεται η δέσια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2Κυκλοφορία φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτωνΑΡΘΡΟ 3. Άδεια κυκλοφορίας

1. Η κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων επιτρέπεται μόνο με σχετική δέσια που χορηγεί ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) μετά από αίτηση του ενδιαφερομένου.
2. Η αίτηση για τη χορήγηση της δέσιας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων πρέπει να συνοδεύεται από τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα:
 - α) το δυναμικό την ετατική επωνυμία, τη διεύθυνση. ή την έδρα του υπεύθυνου για την κυκλοφορία του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος,
 - β) Οροφαία του ιδιοσυντελεστή, που μπορεί να είναι η επορειακή (φαρμακευτική) ονομασία ή η κοινόχρηστη ονομασία, ευρωδινδρόνι από είκοσι ή από το άριθμο των παραγωγών ή επιεικονική ονομασία ευρωδινδρόνι από είκοσι ή απέχεν άριθμο των παραγωγών,
 - γ) τα ποιοτικά και ποσοτικά στοιχεία, διλων των συστατικών του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος στην συνηθισμένη ορολογία, χωρίς τους εμπειρικούς χημικούς τύπους, και με τη διεθνή κοινόχριστη ονομασία (IUPAC) την οποία συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, διεφρεντική χρησιμοποιούνται οι συνήθεις κοινόχριστες ή οι χημικές ονομασίες,
 - δ) ρυνοπτική περιγραφή του τρόπου παρασκευής του,
 - ε) τις θεραπευτικές ενδεξεις, τις αντενδεξεις 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 ανάλυση των πρώτων υλών και του τελικού προϊόντος, τις ειδικές δοκιμασίες, διώς τον έλεγχο στειρότητας, τον έλεγχο πυρετογόνων ουσιών, τον προσδιορισμό των βαρέων

μετέλλων, τη μελέτη σταθερότητας, τις βιολογικές δοκιμασίες και τους τοξικολογικούς ελέγχους και τους ελέγχους στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας,

- η) τα αποτελέσματα των φυσιοχημικών και βιολογικών ή των μικροβιολογικών προσδιορισμών, των φαρμακολογικών, των τοξικολογικών και των κλινικών μελετών,

Τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, των τοξικολογικών και των κλινικών μελετών μπορούν να αντικαθίστανται από βιβλιογραφία, διαν :

- τα δραστικά συστατικά του ιδιοσκευασμάτος έχουν καθειρωμένη τατική χρήση, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτή επίπεδο ασφαλείας, πού αποδεικνύονται από δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία. Η βιβλιογραφία πρέπει να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις των περιπτημάτων που συνοδεύουν αυτή την απόφαση,
- με βάση δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία, το ιδιοσκευασμα είναι ουσιαστικό δρυμό με διαλλογή ιδιοσκευασμα για το οποίο έχει ήδη χορηγηθεί ή έχει ανανεωθεί η δέσια κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης. Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζονται, δημοποιείται, οι διατάξεις του παραρτήματος Ι μέρος 3 κεφάλαιο 2 Λ.δ αυτής της απόφασης.

Τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, των τοξικολογικών και των κλινικών μελετών δεν αντικαθίστανται από βιβλιογραφία, αλλά υπεύθυνη υπερβατική εικρίση ψυχραίστε του Ε.Ο.Φ. διαν το χαρακτηριστικό ιδιοσυντελεστή περιορίζονται για διαγνωστική από την εγγιγραφή της θεραπευτικής χρήσης ή για τη θεραπευτική από διαφοριτικής φύσης ή εις διαφερούσις διεύθυνσια.

Εφόσον προβελτίσται για νέο φαρμακευτικό ιδιοσκευασμα που περιέχει γνωστή δραστικά συστατικά, τα οποία δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε σταθερό συνδυασμό για θεραπευτικός σκοπούς, υποβάλλονται τα αποτελέσματα των μελετών τα οποία αφορούν το συνδυασμό και διχάζονται από την περίπτωση αφορούν το κάθε δραστικά συστατικό χωρίστα.

- η) περίληψη των χαρακτηριστικών του ιδιοσκευασμάτος, ένα ή περισσότερα δείγματα ή σχέδια της εσωτερικής και της εξωτερικής συσκευασίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος, δημοποιείται να κυκλοφορήσει, και την οδηγία χρήσης του. Η περίληψη περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες:

1. την ονομασία του ιδιοσκευασμάτος,
2. την ποιοτική και την ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά και τα έκδοχα (γνώσεις που είναι σπαρατητής για τη συστήματος του φαρμάκου)* εφόσον υπάρχουν, χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες τις οποίες συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, διεφρεντική χρησιμοποιούνται οι συνήθεις κοινόχρηστες ή οι χημικές ονομασίες,

3. τη φαρμακοτεχνική μορφή του,
4. τις φαρμακολογικές ιδιότητες και, εφόσον είναι χρήσιμα για τη θεραπευτική αγωγή, τα στοιχεία φαρμακοκινητικής,
5. κλινικές πληροφορίες, που αφορούν
 - 1 - τις θεραπευτικές ενδεξεις,
 - 2 - τις αντενδεξεις,
 - 3 - τις ανεπιθύμητες ενέργειες με τη συχνότητα και τη σοβαρότητα: ή ειματρίζονται,
 - 4 - τις ιδιαίτερες ενέργειες κατά τη χρήση,
 - 5 - τη χορήγη πτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,
 - 6 - τις αλληλεπιδρίσεις με διαφορετικά και ουσίες,

- 7 - τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης σε ενδιλικές και δταν χρειάζεται σε παιδιά,
- 8 - τα συμπτώματα, τα μέτρα επείγουσας αντιμετώπισης και τα αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας,
- 9 - τις ειδικές προειδοποιήσεις, και
- 10- την επίδραση του ιδιοσκευδόματος στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων,
- 6. φαρμακευτικές πληροφορίες, που αφορούν**
- 1 - τις κυριότερες ασυμβατότητες,
 - 2 - τη διάρκεια σταύρωσης, εάν αυτό είναι αναγκαίο μετά την ανεσθετιση του προϊόντος ή αφού έχει ανοιχτεί η εσωτερική συσκευασία του για πρώτη φορά,
 - 3 - τις ιδιαίτερες προηγούμενες για τη διατήρηση του ιδιοσκευδόματος,
 - 4 - τη ρύση και τα συστατικά του περιεκτή (εσωτερική συσκευασία),
7. το δνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση ή την έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευδόματος,
- 1) βεβαιώση της αρμόδιας ιατρικής αρχής στη χώρα παραγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευδόματος, δτι ο παραγωγής έχει λάβει στη χώρα του έδεια για την παραγωγή του φαρμακευτικού ιδιοσκευδόματος,
- 1α) τις άδειες κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευδόματος που έχουν χορηγηθεί σε άλλα κράτη και τις τροποποιήσεις τους.
3. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευδόματος κατά την παρ.2 στοιχεία γ.θ.σ.τ.ζ και η προσκομίζονται από τον ενδιαφερόμενο σύμφωνα με τις προδιαγραφές των παραπόμπων που συνοδεύουν αυτήν την υπουργική απόφαση. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κατά την παρ.2 στοιχεία ζ και η συντάσσονται και υπογράφονται από τους εμπειρογνώμονες του διάφορου 7 αυτής της απόφασης.
4. Κατά την εξέταση της αίτησης η αρρόδια υπογεία του Ε.Ο.Φ.
- α) ελέγχεται 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 προϋποθέσεις για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος,
- β) μπορεί να υποβάλλει σε έλεγχο, ο οποίος διεξάγεται είτε στα εργαστήριά του είτε σε άλλα εργαστήρια που επιλέγεται για το σκοπό αυτό, τις μεθόδους ελέγχου που εφαρμόζει ο παραγωγής και περιγράφονται στα στοιχεία που συνοδεύουν την αίτηση κατά την παρ.2, στοιχείο ζ, για να διαπιστώσει δτι είναι ικανοποιητικές.
- γ) εργάζοντας το κρίνει επαρατητο καλεί τον αιτούντα να συμπληρώσει τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση σήμωνα με τα στοιχεία που αναφέρονται στο διάφορο 3 παρ.2.
- Στην περίπτωση αυτή, οι προδιαγραφές κατά την παρ.6 αναστέλλονται μέχρι να υποβληθούν τα συμπληρωματικά στοιχεία που ζητήθηκαν. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται επίσης για το χρονικό διάστημα που περέχεται στον αιτούντα για να δισει προηγούμενες ή γραπτές εξηγήσεις.
5. Λυαρδορισμό με τις μελέδους, ελέγχου που υποβάλλονται κατά το διάφορο 3 παρ.2 στοιχείο ζ, αυτής της υπουργικής πρόσφασης, ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος οφείλει μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας **λαμβάνει** υπόψη του την κρίση της επιστήμης και της
- τεχνολογίας και να εισάγει τις απαραίτητες τροποποιήσεις, ίστος να μπορεί να πραγματοποιείται ο έλεγχος του ιδιοσκευάσματος με την βοήθεια γενική αναγνωρισμένων έπιστημονικών μεθόδων. Οι τροποποιήσεις αυτές υποβάλλονται στην υπουργία Ε.Ο.Φ. προς έγκριση.
6. Η άδεια κυκλοφορίας κοριγγέται από τον Ε.Ο.Φ. εγγρέψως μέσα σε 120 ημέρες από την ημερομηνία που υποβλήθηκε ο πλήρης φιλελδος από τον ενδιαφερόμενο και ισχείται για πέντε χρόνια.
- Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η προθεσμία για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας μπορεί με σχετική γνωστοποίηση που γίνεται προς τον ενδιαφερόμενο πριν από 120 ημέρων να παρατείνεται για 90 ακόμη ημέρες.
7. Με αιτηση του υπεύθυνου κυκλοφορίας, η οποία υιοβλέπεται είτε από την υπηρεσία του Ευφεύρητον Ζ. μήνες πριν λήξει η προηγούμενη άδεια, η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να ανανεώνεται; Ηδεις χρόνι για πέντε χρόνια. Σε περίπτωση ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας εφαρμόζονται οι διατάξεις του διάφορου 6 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης.
8. Η άδεια κυκλοφορίας δεν κοριγγέται και δεν ανανεώνεται, δταν:
- α) τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που προσκομίζονται κατά τις παρ.2 και 3 παρουσιάζουν ελλείψεις ή είναι εσφαλμένα ή δταν δεν έχουν πραγματοποιηθεί σε προβλεπόμενο έλεγχο ή τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φιλελδος δεν ανταποκρίνονται στην πρόσδο της επιστήμης και της τεχνολογίας,
 - β) μετά από αξιολόγηση των στοιχείων που αναφέρονται στην παρ.2 σύμφωνα με τις διατάξεις που περιγράφονται στο παρόρτημα Ι μέρος 3 κεφάλαιο ΙΙΙ το οποίο συνοδεύει αυτή την υπουργική απόφαση, προκύψει δτι το ιδιοσκευάσμα σε κανονικές συνθήκες χρήσης είναι επικενδυνό ή επιβλαβές, ή δτι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή δτι η αποτελεσματικότητά του δεν τεκμηριώνεται επαρκώς από τον αιτούντα, ή δταν το ιδιοσκευάσμα δεν έχει την ποτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε, ή δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις που αναφέρονται στο διάφορο 7 αυτής της υπουργικής απόφασης,
 - γ) δεν προσδύνται οι προϋποθέσεις παραγωγής και εισαγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος κατά τα διάφορα 10-14 αυτής της απόφασης,
9. Η απόφαση του Ε.Ο.Φ., να μη χορηγήσει ή να μην ανανεώσει την άδεια κυκλοφορίας, πρέπει να αιτιολογηθεί επαρκής και να κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο. Ο ενδιαφερόμενος μπορεί μέσα σε εξήντα μήρες από την κοινοποίηση της απόφασης να προσφέγει στο Διοικητικό Συμβούλιο του Ε.Ο.Φ. συμμετώνων με τη νομοθεσία που ισχεί.
10. Περιληφτή της άδειας κυκλοφορίας δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.
11. Ο Ε.Ο.Φ. κοινοποιεί στον υπεύθυνο κυκλοφορίας την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος κατά την παρ.2 στοιχείο ζ διώκας αυτή τελική εγκρίνεται και παρνεται δταν τα κατέλληλα μέτρα για να εξασφαλίζεται δτι οι πληροφορίες που παρέχονται για την κυκλοφορία του είναι σύμφωνες με αυτές που έγραψεναν με τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος ή μεταγενέστερα.
12. Η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας δεν θέτει την αστική και την ποτική ευθύνη του υπεύθυνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος.

ΑΡΘΡΟ 4. Τροποποίηση της δέσειας κυκλοφορίας

Σε περίπτωση μεταβολής ενδικής ή περισσότερων από τα στοιχεία του δρόμου 3 παρ.2 αυτής της απόφασης, η δέσεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος τροποποιείται αναλόγως. Για την τροποποίηση της δέσειας κυκλοφορίας ο υπεύθυνος μεμένος υπογράφει εξην σημβίσια υπηρεσία του Ε.Ο.Φ. τεκμήριωμένη αίτηση γιά τη μεταβολή των πληροφοριών στοιχείων και των εγγράφων κατά το δρόμο 3 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης. Η τροποποίηση της δέσειας κυκλοφορίας εγκρίνεται από τον Ε.Ο.Φ. Η ημερομηνία λήξης της δέσειας κυκλοφορίας δεν επηρεάζεται από τυχόν ενδιέλμεσσες τροποποιήσεις.

ΑΡΘΡΟ 5. Λιγότερη και αναστολή της δέσειας κυκλοφορίας

- Ο Ε.Ο.Φ. αναστέλλει ή ανακαλεί την δέσεια κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος, δταν προκήρυξη, δτι:
 - το ιδιοσκεβασμα σε κανονικές συνθήκες χρήσης είναι επικενδυνό ή επιβλαβές, ή δτι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή δτι δεν έχει την ποοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε. Θεραπευτική αποτελεσματικότητα δεν υπάρχει, δταν διαπιστώθει δτι το φαρμακευτικό ιδιοσκεβασμα δεν έχει τα επιδιωκμένα θεραπευτικά αποτελέσματα,
 - τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελλο σύμφωνα με τις διατάξεις του δρόμου 3 παρ.2 είναι εσφαλμένα, ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το δρόμο 4, ή δεν έχουν πραγματοποιηθεί στο τελικό προϊόν και τα συστατικά του καθένας και στα ενδιέλμεσσα στάδια της παραγωγής οι έλεγχοι που αναφέρονται στο δρόμο 3 παρ.2 στοιχείο ζ σύμφωνα με τις μεθόδους που υποβλήθηκαν για τη χορήγηση της δέσειας κυκλοφορίας,
 - γ) μετά από ειδοποίηση και μη συμβρωφωση του υπεύθυνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος, δταν παραβιάζονται οι διατάξεις του δρόμου 9 αυτής της υπουργικής απόφασης.

- Οι αποφύσεις περί αναλήσεως ή αναστολής της δέσειας κυκλοφορίας κατά την παρ.1 πρέπει να αντιλογούνται επαρκώς και να κοινοποιούνται στον υπεύθυνο κυκλοφορίας. Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας μπορεί μέσα σε 60 ημέρες από την κοινοποίηση της απόφασης να προσφέγει στο διοικητικό Συμβούλιο του Ε.Ο.Φ.

- Ξέθετε απόφαση του Ε.Ο.Φ. με την οποία ορίζεται η ανδικληση ή η αναστολή δέσειας κυκλοφορίας ή η ακρωση αυτής της απόφασης γνωστοποιείται στην Επιτροπή Θαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων των Ξερωπανικών Κοινοτήτων.

- Περίληψη της οριστικής απόφασης για την ανδικληση ή την αναστολή δέσειας κυκλοφορίας δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

ΑΡΘΡΟ 6. Λήξη της ίσχυος και ανανέωση της δέσειας κυκλοφορίας

- Η δέσεια κυκλοφορίας λήγει με την πλέον πέντε ετών από τη χορήγηση της, εκτός εάν κρούγουμένις έχει ζητηθεί η ανανέωσή της σύμφωνα με τις διατάξεις της παρ.2.
- Για την ανανέωση της δέσειας κυκλοφορίας ο ενδιέλμενος υποβλήλλει στον Ε.Ο.Φ. τρεις τουλάχιστον μήνες πριν λήξει η παλαιά δέσεια κυκλοφορίας σχετική αίτηση.

Η αίτηση πρέπει να συνοδεύεται από τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κατά το δρόμο 3 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης, τα οποία έχουν τροποποιηθεί από το διεύθυντικό που χορηγήθηκε η δέσεια κυκλοφορίας ή έχει η ανανέωσή της.

Σε στοιχεία που υποβλήλλεται πρέπει να ανταποκρίνονται στο επίπεδο των επιστημενικών γνώσεων κατά το χρόνο που υποβλήλλεται η αίτηση για την ανανέωση της δέσειας κυκλοφορίας. Οι διατάξεις του δρόμου 3 παρ.3, 4, 5 και 12 αυτής της

ΑΡΘΡΟ 7. Εμπειρογνόμονες

- Οι εμπειρογνόμονες έχουν υποχρέωση:
 - να προβιβλουν στις σχετικές με την ειδικότητη τους εργασίες διπος ανάλυση, τοξικολογικές, φαρμακολογικές και ανδλογές πειραματικές πλινικές μελέτες, και να περιγράφουν αντικειμενικά τα ποοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτές,
 - να συντάσσουν και να υπογράφουν τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα κατά το δρόμο 3 παρ. 2 στοιχείο ζ και η αυτής της υπουργικής απόφασης,
 - να υπαγέρουν τις παρατηρήσεις τους, και ειδικότερα:
 - ο αναλυτής, να δηλώνει αν το προϊόν ανταποκρίνεται στη σύνθεση που δηλώθηκε κατά το δρόμο 3 παρ. 2 στοιχείο γ αυτής της υπουργικής απόφασης και να αντιλογεί τις μεθόδους ελέγχου που χρησιμοποιήσεις ο παραγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος,
 - ο φαρμακολόγος ή ο αντίστοιχος ειδικός, να δηλώνει ποικιλί είναι η τοξικότητα του ιδιοσκευασμάτος και ποιές φαρμακολογικές ιδιότητές του έχουν διαπιστωθεί,
 - ο κλινικός, να δηλώνει αν έχει επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα του φαρμάκου σε ανθρώπους στους οποίους έγινε θεραπευτική αγωγή και αυτό, αν το ιδιοσκεβασμα είναι καλής ανεκτή, τη δοσολογία που συνιστά και τις ενδεχομένες αγενειδείες και ανεπιθύμητες ενέργειες,
 - ερδόσον χρειάζεται, να εηγογόν τους λόγους για τους οποίους ανατρέχουν στη βιβλιογραφία κατά το δρόμο 3 παρ. 2 στοιχείο η αυτής της απόφασης.
- Οι λεπτομερείς εκδέσεις των εμπειρογνωμόνων αποτελούν τμήμα του φαρμάκου που υποβλήλλει ο ενδιέλμεσσος απόν Ε.Ο.Φ. κατά το δρόμο 3 παρ.2.
- Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν τα απαραίτητα επιστημονικά και τεχνικά προσόντα για τη σύνθεση του έργου τους.

ΑΡΘΡΟ 8. Οδηγίες χρήσης

- Οι οδηγίες χρήσης αναφέρονται αποκλειστικά στο συγκεκριμένο φαρμακευτικό ιδιοσκευασμά στο οποίο εσωκλείονται.
 - Το κείμενο των οδηγιών χρήσης πρέπει να αναγράφεται στην ελληνική γλώσσα, εκτός εάν προκειται για τη σύνθεση του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος, να ανταποκρίνεται στα πληροφοριακά στοιχεία του δρόμου 3 παρ.2 και να έχει εγκριθεί από τον Ε.Ο.Φ.
 - Οι οδηγίες χρήσης εσωκλείονται στη συσκευασία καθώς φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος και αναφέρουν τουλάχιστον τα εξής στοιχεία:
 - το επώνυμο και τη διεύθυνση, ή την επαρτική επωνυμία και τη διεύθυνση ή τη δέρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος και του εργοστασίου παραγωγής,
 - την ονομασία και την ποοτική και ποσοτική σύνθεση του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος σε δραστικά συστατικά. Ερδόσον υπάρχουν διενέλευσης κοινωνικής ονομασίας (ΙΠΠ) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χρησιμοποιούνται αυτές,
 - ερδόσον δεν υπάρχει πντήση απόφαση του Ε.Ο.Φ., τις θεραπευτικές ενδεξείς, τις αγενειδείες, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις αλληλεπιδρίσεις, τις προειδοποιησίες, και τις προστασίες και τις προστασίες της χρήσης του φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος. Για την αναγραφή αυτών των στοιχείων λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα της παραγωγής της φαρμακολογικής μελετών κατά την διεύθυνση της φαρμακευτικού ιδιοσκευασμάτος.

- αυτής της αιδρυσης και η πείρα η οποία έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος μετά την κυκλοφορία του στο εμπόριο,
- δ) οδηγίες που αφορούν τη χρήση του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος, ιδιαίτερα τον τρόπο και την οδό χορήγησης, τη διάρκεια θεραπείας και τη συνήθη δοσολογία,
- ε) ερδον παπιτούντα, τις ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τη διατήρηση του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος.
- Κάθε διλή πληροφορία πρέπει να διαχωρίζεται σαράντα από αυτές που αναφέρονται στα στοιχεία α-ε.
4. Οι διετίξεις που δρόμου 9 παρ.6 και 7 εφαρμίζονται αναλόγως.

ΑΡΧΕΙΟ 9. Επισήμανση

1. Στην εσωτερική και την εξωτερική συσκευασία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων αναγράφονται ευανάγνωστα τα εξής στοιχεία:
- α) η εμπορική ονομασία και ερδον δεν υπάρχει, η κοινόχρηστη, ή αν δεν υπάρχει κοινόχρηστη, η επιστημονική ονομασία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος. Ερδον το φάρμακο περιέχει μία μόνο δραστική ουσία, η εμπορική ονομασία συνοδεύεται από τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (ΙΠΠ) της δραστικής ουσίας που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και αν δεν υπάρχει τέτοια ονομασία συνοδεύεται από τη συνήθη κοινόχρηστη ονομασία της δραστικής ουσίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος.
- Σε περίπτωση που αναγράφεται η κοινόχρηστη ή η επιστημονική ονομασία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος αυτές συνοδεύονται από το σήμα ή το δνομα του παραγωγού,
- β) η ποιοτική και η ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά ανά μονάδα λίγης ή επί τοις εκατό, ανδλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος. Ερδον υπάρχουν διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, αναγράφονται οι ονομασίες αυτές,
- γ) ο αριθμός που προσδιορίζει τα στοιχεία παραγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος (αριθμός παρτίδας παραγωγής),
- δ) ο αριθμός και η ημερομηνία της τελευταίας δόσεις κυκλοφορίας,
- ε) το δνομα ή η εταιρική επωνυμία και η διεύθυνση ή η δρά του υπεδυσμού κυκλοφορίας και κατά περίπτωση του παραγωγού του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος,
- στ) ο τρόπος χορήγησης του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος,
- ζ) η ημερομηνία λίγης με τρόπο ώστε να γίνεται κατανοητή από τον καταναλωτή,
- η) ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος,
- θ) μόνο στην εσωτερική συσκευασία, η φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βέρος, δγκο ή ανδ μονάδα λίγης.

Τα στοιχεία στ., ζ και η αναγράφονται στην ελληνική γλώσσα.

2. Ερδον πρόκειται για φύσιγγες, οι ενδέξεις που αναφέρονται στην παρ.1 στοιχεία α-η αναγράφονται στην εσωτερική συσκευασία.
- Στην εσωτερική συσκευασία αναγράφονται οι εξής ενδέξεις:
- α) η ονομασία,
- β) η ποσότητα των δραστικών συστατικών,
- γ) η οδός χορήγησης, και
- δ) η ημερομηνία λίγης του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος.

3. Ερδον πρόκειται για μικρούς περιεχόμενες εκτός από φύσιγγες, οι οποίοι περιέχουν μία μόνο δόση χρήσης και στους οποίους δεν μπορούν να αναγραφούν οι ενδέξεις που αναφέρονται στην παρ.2, οι διετίξεις της παρ.1 ισχύουν μόνο για την εξωτερική συσκευασία.

4. Ερδον πρόκειται για ναρκατικά, η εξωτερική και την εσωτερική συσκευασία πρέπει, εκτός από τις ενδέξεις που προβλέπονται στην παρ.1, να φέρουν ειδικό αναγνωριστικό σημείο σε σχήμα διπλής ταυτίας κιβωτίου χρήσιμος.
5. Αν το φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα δεν έχει εξωτερική συσκευασία, οι ενδέξεις που αναφέρονται στις παρ. 1, 2, 3 και 4 αναγράφονται στην εσωτερική συσκευασία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος.

6. Ο Β.Ο.Φ. μπορεί να επιβάλλει την αναγραφή στην εσωτερική ή και την εξωτερική συσκευασία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος και δίλων στοιχείων εκτός αυτών που αναφέρονται στις παρ.1-4, διαν αυτά κρίνονται απαραίτητα για την ασφάλεια του καταναλωτή ή για την προστασία της δημόσιας υγείας. Στα στοιχεία αυτό συμπεριλαμβάνονται ιδιαίτερα οι ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις που σύμφωνα με τα αποτελέσματα των κλινικών και φαρμακολογικών μελετών του δρόμ. 3 παρ.2 ή την πείρα που έχει αποκτηθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χρήση του.

7. Σε περίπτωση που ο υπεδυσμός κυκλοφορίας δεν τηρεί τις υποχρεώσεις που προβλέπονται στις παρ.1-6 ή δίλειται κυκλοφορίας αναστέλλεται ή ανακαλείται. Οι διετίξεις του δρόμ.5 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης εφαρμίζονται αναλόγως.

**ΚΕΔΔΑΛΙΟ 3
*********Παραγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων****ΑΡΧΕΙΟ 10. "Δέσια παραγωγής**

1. Η ολική ή μερική παραγώγη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων επιτρέπεται μόνο με σχετική δέσια που χορηγεί ο Β.Ο.Φ. μετά από αίτηση του ενδιαφερομένου, εκτός εάν οι σχετικές εργασίες γίνονται από φαρμακοποιούς μέσα σε φαρμακεία και αποκλειστικά τη λαϊκική πλήθηση του προΐδντος.
2. Η δέσια παραγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος χορηγείται, ερδον:
- α) καθορίζεται το ιδιοσκεύασμα και οι φαρμακοτεχνικές μορφές που πρόκειται να παραχθούν ή να εισαχθούν καθώς και ο τόπος δημού αυτές παράγονται και ελέγχονται,
- β) υπάρχουν κατάλληλοι και επαρκείς χώροι, τεχνικές εξοπλισμός, απαραίτητο προσωπικό και δύνατοτήτες για την παραγωγή, τον έλεγχο και την αποθήκευση του ιδιοσκευάσματος,
- γ) υπάρχει ειδικευμένο πρόσωπο με την έννοια του δρόμου 13 αυτής της υπουργικής απόφασης σαν υπεδυσμός παραγωγής και ένα δεύτερο σαν υπεδυσμός εκέχουν.
- Η δέσια παραγωγής δεν χορηγείται ερδον η αίτηση του ενδιαφέρομενου δεν συνοδεύεται από δικαιολογητικά με τα οποία πιστοποιείται διε την εκτιμήσιμοτον οι απαλήσεις των στοιχείων α-γ.
3. Ο Β.Ο.Φ. χορηγεί την δέσια παραγωγής μόνο μετά από έλεγχο ο οποίος διείδηται από υπαλλήλους του με επιθεωρίσεις και κάθε διλή πρόσφορο μέσο για να διαπιστωθεί, διε τα στοιχεία που υποβάλλονται με την αίτηση για την δέσια παραγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος είναι ακριβή.

4. Η δέεια παραγωγής χορηγείται από τον Ε.Ο.Φ. εγγράφως μέσα σε 90 ημέρες από την ημέρα που υποβλήθηκε ο πλήρης φάνελλος για τη χορήγησή της.
- Ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να ζητήσει από τον αυτούντα συμπληρωματικός πληροφορίες σχετικές με τα στοιχεία που έχουν υποβληθεί κατά τα δρόμα 10 και 12 αυτής της υπουργικής απόφασης. Στην περίπτωση αυτή αναστέλλονται οι προθεσμίες:
- μέχρι να υποβληθούν τα απαλτεύμενα συμπληρωματικά στοιχεία.
5. Η δέεια παραγωγής μπορεί να χορηγείται με δρους.
- Ισχύει μόνο για το φαρμακευτικό ιδιοσκενασμά, τις φαρμακοτεχνικές μορφές και τις εγκαταστάσεις που αναφέρονται στην αλτηση.

6. Ο Ε.Ο.Φ. μπορεί σε εξαιρετικές και δικαιολογημένες περιπτώσεις να επιτρέψει στους παραγωγούς φαρμακευτικών ιδιοσκενασμάτων να αναζέουν την πραγματοποίηση ορισμένων γένεων της παραγωγής ή ελέγχων του προϊόντος σε τρίτους.

ΑΡΧΡΟ 11. Υποχρεώσεις

- Ο κάτοχος της δέειας παραγωγής έχει τουλάχιστον τις εξής υποχρεώσεις:
- να διαθέτει το απαραίτητο προσωπικό για την παραγωγή και τον έλεγχο του φαρμακευτικού ιδιοσκενασμάτος και τα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το δρόμο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης,
 - να διαθέτει τα φαρμακευτικά ιδιοσκενάσματα για τα οποία έχει χορηγηθεί δέεια παραγωγής μόνο με τους δρους που προβλήπτει η ισχύουσα νομοθεσία,
 - να υποβάλλει προς έγκριση στον Ε.Ο.Φ. πάθε σχεδιαζόμενη μετατροπή των πληροφοριακών στοιχείων που έχουν υποβληθεί κατά το δρόμο 10 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης,
 - να ειδοποιεί χωρίς καθυστέρηση τον Ε.Ο.Φ. σε περίπτωση που αντικαθίστανται απρόβλεπτα τα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το δρόμο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης,
 - να εξασφαλίζει κάθε στιγμή την ελεύθερη πρόσβαση στους δρους παραγωγής και ελέγχου στους εξουσιοδοτημένους υικαλλήλους του Ε.Ο.Φ.,
 - να παρέχει στα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το δρόμο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης τη δυνατότητα να εκπληρώνουν το έργο που τους έχει ανατέθει και να θέτει στη διάθεσή τους δια τα απαραίτητα μέσα για το σκοπό αυτό.

ΑΡΧΡΟ 12. Τροποποίηση, ανάκληση και αναστολή της δέειας παραγωγής.

- Σε περίπτωση μεταβολής ενδικής ή περισσοτέρων από τα στοιχεία των δρόμων 10 παρ.2 και 14 αυτής της υπουργικής απόφασης, η δέεια παραγωγής ή εισαγωγής τροποποιείται αναλόγως. Η νέα δέεια χορηγείται μέσα σε 30 μέρες από την αίτηση της μεταβολής στον Ε.Ο.Φ. κατά το δρόμο 11 στοιχείο για αυτής της απόφασης. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η προθεσμία μπορεί να παραταθεί μέχρι 90 ημέρες. Οι διατάξεις του δρόμου 10 παρ.4 εφαρμόζονται αναλόγως.
 - Ο Ε.Ο.Φ. αναστέλλει ή ανακαλεί την δέεια παραγωγής ή εισαγωγής που αναφέρεται στα δρόμα 10 και 14 για μία κατιγορία ιδιοσκενασμάτων ή για δια τα ιδιοσκενάσματα, διαν δεν εκνοποιείται μία από τις απαλτήσεις που προβλέπονται στο δρόμο 10 παρ.2 αυτής της απόφασης.
- Σε περιπτώση από τα μέτρα που αναφέρονται στο δρόμο 10 αυτής της υπουργικής απόφασης ο Ε.Ο.Φ. μπορεί

να αναστέλλει ή να ανακαλεί την δέεια παραγωγής ή εισαγωγής για μία κατιγορία ιδιοσκενασμάτων ή για δια τα ιδιοσκενάσματα στην περίπτωση που δεν

προβούνται οι προϋποθέσεις του δρόμου 10 παρ. 3,4,5 και των δρόμων 11, 13 και 15 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης. Οι διατάξεις του δρόμου 5 παρ.2 και 3 εφαρμόζονται αναλόγως.

3. Σε περίπτωση ανάκλησης ή αναστολής της δέειας παραγωγής απαγορεύεται η παραγωγή του φαρμακευτικού ιδιοσκενασμάτος.

ΑΡΧΡΟ 13. Ειδικευμένα πρόσωπα

1. Ο κάτοχος της δέειας παραγωγής διαθέτει μπνυμα και αποκλειστικό δύο τουλάχιστον ειδικευμένα πρόσωπα, ή, εγδοσον εκπληρώνει τις προϋποθέσεις που περιγράφονται στις παρ. 3 και 4, ασκεί ο δύος τις δραστηριότητες του ενδικού από αυτά.

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

- α) να εξασφαλίζει την παραγωγή κάθε παρτίδας φαρμακευτικού ιδιοσκενασμάτος που παρέχεται στην Ελλάδα σύμφωνα με τις διατάξεις της ισχύουσας νομοθεσίας,

- β) να πιστοποιεί σε ειδικό αρχείο δια τα κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις απαλτήσεις του στοιχείου α και να το ενημερίνει σύμφωνα με τις εργασίες που πραγματοποιούνται.

Το αρχείο είναι στη διέξοδη του Ε.Ο.Φ., για μία περίοδο η οποία καθορίζεται από τον Ε.Ο.Φ. και διερχεί τουλάχιστον 5 χρόνια.

Το ειδικευμένο πρόσωπο που εργάζεται ως υπεύθυνος ελέγχου έχει υποχρέωση να εξασφαλίζει τον έλεγχο κάθε παρτίδας, σύμφωνα με τις ισχύουσες προδιαγραφές, τηρούντας και τα ειδικά αρχεία, τουλάχιστο για 5 χρόνια, στη διέξοδη του Ε.Ο.Φ. Εκτό πλέον, εφόσον πρόκειται για φαρμακευτικό ιδιοσκενάσματα τα οποία εισάγονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Συριακών Εονιοτήτων, να εξασφαλίζει δια τη πληρούνται οι απαλτήσεις που περιγράφονται στο δρόμ. 14 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

3. Το ειδικευμένα πρόσωπα πρέπει να εκπληρώνουν τουλάχιστον 7/3 έτης προϋποθέσεις:

- α) να κατέχουν διπλεύρια, πιστοποιητικό ή διλλος τίτλους που να πιστοποιούν πανεπιστημιακό κώλο ο εκπαίδευσης ή κώλο εκπαίδευσης που αναγνωρίζεται ως ισδιτιμος από το ελληνικό κράτος, με τετραετή τουλάχιστον θεωρητική και πρακτική διδασκαλία στη φαρμακευτική ή την ιατρική ή την κτηνατρική ή τη χημεία ή τη φαρμακευτική χημεία ή τη φαρμακευτική τεχνολογία ή τη βιολογία.

Κατ'εξαίρεση η ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού κώλου εκπαίδευσης προκειται να είναι τριεμέση χρόνια, διαν δεν οικλος ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης με ελάχιστη διάρκεια 6 δεκα χρόνου που περιλαμβάνει πρακτική δικησης έξη τουλάχιστον μηνών σε φαρμακείο και επικυρώνεται από εξετάσεις πανεπιστημιακού επικέδουν.

Η την επιφύλαξη δια τα διπλούματα, τα πιστοποιητικά και γενικά οι τίτλοι που πιστοποιούν δύο κώλους εκπαίδευσης αναγνωρίζονται ως ισδιτιμοι, θεωρείται δια τις περιπτώση που υπόκρουν δύο πανεπιστημιακούς κώλους ή δύο κώλους που αναγνωρίζονται ως ισδιτιμοι στην Ελλάδα, διάρκειας 4 χρόνων ο ένας και 3 χρόνων ο δύλος, το διπλούμα, τα πιστοποιητικά ή δύο πιστοποιητικά ή την αναγνωρισμένο ως ισδιτιμο κώλο εκπαίδευσης των τριών διάρκειας την ελάχιστη διάρκεια των τριών η οποία προβλέπεται κατ'εξαίρεση.

Ο κώλος εκπαίδευσης και πρακτική διάρκεια περιλαμβάνει διεωρητική πουλάχιστον δισκιανή περιοδού

- Θυσική πειραματική
- Γενική και ανθραγανη χημικά
- Οργανική χημικά
- Αναλυτική χημικά
- Φαρμακευτική χημικά, συμπεριλαμβανομένης και της ανάλυσης των φαρμάκων
- Γενική και εφαρμοσμένη βιοχημικά (ιατρική)
- Θυσιολογία
- Ηλικροβιολογία
- 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 μπει σε αναλαμπήνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στην παρ.2

Στο βαθμό που ικανοποιείται η Ελλάς δικτυολογητικά των τυπικών ειδικεύσεων των ματονογράφων στο στάχεο 3.α δεν πληρούν τις προϋποθέσεις που αναφέρεται παρακάτω, ο Ε.Ο.Φ. βεβαιώνεται ότι οι ενδιαφερόμενοι ειλιτήμονες αποδεικνύουν επαρκή γνώση των θεμάτων.

β) Πρακτική εξέσκοπη 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 ποιετικής των ιδιοσκευασμάτων. Βρέθηνται ο πανεπιστημιακός κύκλος εκπαίδευσης διαρκείας 5 έτη αρκεί πρακτική εξέσκοπη ενδιαφέρομενος για την ενδιαφερόμενος ειλιτήμονες αποδεικνύουν επαρκή γνώση των θεμάτων.

4. Όσοι: που κατά την έναρξη της ισχύος αυτής της απόφασης ασκούν στην Ελλάδα τις δραστηριότητες του ειδικεύμενου προσώπου χωρίς να εκπληρώνουν τις προϋποθέσεις της παρ. 3 θεωρείται ότι κατέχουν τα απαραίτητα προσόντα για τη συνέχιση της δραστηριότητάς τους.

5. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή διλού τελους που πιστοποιεί πανεπιστημιακό κύκλο εκπαίδευσης ή κύκλο εκπαίδευσης ο οποίος αναγνωρίζεται ως ιστούμος σε επιστημονικό κλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του ειδικεύμενου προσώπου σδμφωνα με την ισχύοντα νομοθεσία, μπορεί, αν δρχίσει την εκπαίδευσή του πριν την ισχύ αυτής της υπουργικής απόφασης, να θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για να αναλέψει τα καθήκοντα του ειδικεύμενου προσώπου, εφόσον μέσα στην επόμενη δεκαετία από την ισχύ της απόφασης αυτής έχει ασκήσει για δύο τουλάχιστον χρόνια σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια για την παραγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, δραστηριότητες επιβλέψης της παραγωγής ή δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσης, ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών καθώς και των δοκιμασιών και των αναγκαίων ελέγχων για την εξασφάλιση της ποιετικής των ιδιοσκευασμάτων κατώ από την διεσηγημένη επέβλεψη του ειδικεύμενου προσώπου.

6. Εφόσον ο ενδιαφερόμενος απέκτησε την πρακτική πέρα κατά την παρ.5 δύκα τουλάχιστον χρόνια πριν από την ισχύ αυτής της υπουργικής απόφασης, απαντείται ένας ακόμη χρόνος συμπληρωματικής πρακτικής πέρασ σύμφωνα με τις απαιτήσεις της παρ.5, ώστε να μπορεί να ασκήσει τις δραστηριότητες που περιγράφονται στην παρ.5.

7. Άσφορα το οποίο κατά την έναρξη της ισχύος αυτής της υπουργικής απόφασης ασκεί σε διεσηγημένη με το ειδικεύμενο πρόσωπο δραστηριότητες επιβλέψης της παραγωγής ή ποιοτικής ανάλυσης, ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών καθώς και των δοκιμασιών και των ελέγχων που είναι αναγκαίοι για την εξασφάλιση της ποιετικής των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, μπορεί να θεωρηθεί διτε κατέχει τα προσόντα για να ασκήσει τα καθήκοντα του ειδικεύμενου προσώπου για πέντε χρόνια από την έναρξη της ισχύος αυτής της απόφασης, εφόσον διαπιστώνεται διτε έχει αποδειγμένες επαρκείες θεωρητικές και πρακτικές γνώσεις και έχει ασκήσει τις παραπάνω δραστηριότητες για 5 τουλάχιστον χρόνια.

Για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων του ειδικεύμενου προσώπου ο Ε.Ο.Φ. διαθέτει τα κατέλληλα διοικητικά μέτρα και εκδίδει εγκυκλίους επαγγελματικής δεοντολογίας. Εφόσον εναντίον των ειδικεύμενων προσώπων εκκρεμούν διοικητικές ή πειθαρχικές κυρώσεις, ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να απαγορεύει προσωρινά στο ειδικεύμενο πρόσωπο, να ασκεί τις δραστηριότητες που προβλέπονται σε αυτή την υπουργική απόφαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 *****

Εισαγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων

ΆΡΘΡΟ 14. Άδεια εισαγωγής

1. Η εισαγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων τα οποία προέρχονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγεί ο Ε.Ο.Φ. μετά από αίτηση του ενδιαφερομένου. Οι διατάξεις των διρήσων 10-13 αυτής της υπουργικής απόφασης, που ρυθμίζουν την άδεια παραγωγής, λεχύνουν αναδόχης και χωρίς άσθετης εισαγωγής φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων στην Ε.Ι.Σ.Δ.
2. Βρέθηνται προβείται για την εισαγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων τα οποία προέρχονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, το ειδικεύμενο πρόσωπο κατά το διάρρο 13 αυτής της απόφασης αναλαμβάνει την υποχρέωση να εξασφαλίζει, διτε καθέ εισαγόμενη παρτέδα παραγωγής υρισταταί στην Ελλάδα πλήρη ποιοτική ανάλυση, ποσοτική ανάλυση τουλάχιστον δύο των δραστικών συστατικών και καθέ διλή δοκιμασία ή επαλήθευση, που είναι απαραίτητες ώστε να εξασφαλίζεται η ποιετική των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων σδμφωνα με τις απαιτήσεις που λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας κατά το διάρρο 3.
3. Παρτέδες φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων οι οποίες έχουν ελεχθεί σδμφωνα με τις απαιτήσεις της παρ.2 σε δύλιο κράτος μέλος των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων απαλλάσσονται από τους ελέγχους κατά την παρ.2, διταν εισάγονται στην Ελλάδα και συνοδεύονται από τις εκθέσεις ελέγχου που υπογράφονται από το ειδικεύμενο πρόσωπο.
4. Το ειδικεύμενο πρόσωπο μπορεί με απόφαση του Ε.Ο.Φ. να απαλλάσσεται από την υποχρέωση των ελέγχων κατά την παρ.2, διταν για την φαρμακευτική ιδιοσκευασμάτα που εισάγονται και προορίζονται να παραμείνουν στο πεδίο εφαρμογής αυτής της υπουργικής απόφασης έχουν προηγηθεί σχετικές συμφωνίες με τη χώρα εξαγωγής, **βαθέει**, των οποίων διασφαλίζεται διτε έχουν πραγματοποιηθεί στη χώρα εξαγωγής οι έλεγχοι κατά την παρ.2.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 *****

Εποπτεία - Κυρώσεις

ΆΡΘΡΟ 15. Εποπτεία

1. Ο Ε.Ο.Φ. εποπτεύει με καθέ πρόσφορο μέσο την τήρηση των διατάξεων που αφορούν την κυκλοφορία, την παραγωγή, την εισαγωγή

κατ την επισήμανση των φαρμακευτικών ιδιοσκευεσμάτων. Για το σκοπό αυτό τα από τον Ε.Ο.Φ. ειδικής εξουσιοδοτημένα πρόσωπα:

- α) επιθεωρούν τις επιχειρήσεις και τις εγκαταστάσεις παραγωγής και ελέγχου των φαρμακευτικών ιδιοσκευεσμάτων,
- β) ελέγχουν είναι οι παραγωγοί των φαρμακευτικών ιδιοσκευεσμάτων και οι εισαγωγές φαρμακευτικών ιδιοσκευεσμάτων που προέρχονται από χώρες οι οποίες δεν είναι μέλη των Συραπαΐκων Κοινοτήτων είναι σε δέση να πραγματοκοινούν την παραγωγή κατά το άρθρο 3 παρ.2 στοιχείο δ και να πραγματοποιούν τους ελέγχους σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται στα πληροφοριακά στοιχεία που συνοδεύουν την αίτηση κατά το άρθρο 3 παρ.2 στοιχείο ε αυτής της υπουργικής απόφασης,
- γ) παρνουν δεγματα του φαρμακευτικού ιδιοσκευεσμάτος ή των συστατικών του,
- δ) εξετάζουν κάθε έγγραφο που ωφελεί το αντικείμενο της επιθεωρησης και του ελέγχου κατά τα στοιχεία α και β.

2. Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας και κατά περίπτωση ο κάτοχος της διεταίας παραγωγής ή εισαγωγής του φαρμακευτικού ιδιοσκευεσμάτος πρέπει να αποδεικνύεται ότι οι ελέγχοι στα συστατικά, τα ενδιμεσά προϊόντα της παραγωγής και στο τελικό προϊόν διενεργήθηκαν σύμφωνα με τις μεθόδους που υποβλήθηκαν για τη χορήγηση της διεταίας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευεσμάτος.

ΚΕΔΔΑΛΑΤΟ 6

Διαγράφεται της διάθεσης φαρμακευτικών ιδιοσκευεσμάτων

ΑΡΘΡΟ 16

1. Βιτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 5 αυτής της υπουργικής απόφασης, οι άρρενες υπηρεσίες του Ε.Ο.Φ. απαγορεύουν τη διάθεση του φαρμακευτικού ιδιοσκευεσμάτος και το αποσύρνειν από την κυκλοφορία διατάξεις:

 - α) προκύπτει, διτ το ιδιοσκεδισμα σε κανονικές συνθήκες χρήσης, είναι επικρατές,
 - β) δεν έχει δερπευτική αποτελεσματικότητα,
 - γ) δεν έχει την πολοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώνει,
 - δ) δεν πραγματοποιήθηκαν οι ελέγχοι στο τελικό προϊόν, ή στα συστατικά του και τη ενδιένεσα προϊόντα της παραγωγής, ή δεν έχουν τηρηθεί σε υποχρεωτικές και οι δροι που προβλέπει η διεταία παραγωγής κατά το άρθρο 10 αυτής της υπουργικής απόφασης.

2. Ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να περιορίσει την παγκρεμη της διάθεσης και την ανάκληση άπό την κυκλοφορία σε εκείνες μένο τις παρτίδες του φαρμακευτικού ιδιοσκευεσμάτος που αποτελέσουν αντικείμενο του ελέγχου κατά το άρθρο 3 αυτής της υπουργικής απόφασης.

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

ΚΕΔΔΑΛΙΟ 7

Συμπληρωματικές διατάξεις

ΑΡΘΡΟ 17

Οι διατάξεις του κεφαλαίου 2 αυτής της υπουργικής απόφασης εφαρμόζονται προσδετική μέχρι την 20.5.1990 σε όλα τα φαρμακευτικά ιδιοσκευεσμάτα που κατέ την έναρξη της ισχύος της κυκλοφορίαν νέμεται στην ελληνική αγορά.

ΑΡΘΡΟ 18. Παραρτήματα

Αυτή η υπουργική απόφαση συνοδεύεται από 7 παραρτήματα που περιέχουν τις τεχνικές προδιαγραφές για την εφαρμογή των διατάξεων της.* Στο παρότρημα 7 περιγράφονται οι χρωστικές όλες που εκτελέπεται να χρησιμοποιούνται για τον χρωματισμό των φαρμακευτικών ιδιοσκευεσμάτων και τα γενικά και ειδικά κριτήρια καθαρότητάς τους, δικαίως αυτά περιγράφονται στις οδηγίες 70/25/ΕΟΚ της 12 Δεκεμβρίου 1977 "περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φέρμανα για τον χρωματισμό" (ΕΕ ειδ. έκδ. 31.12.1980, κατηγορία 13, Εισιτηριακή Πολιτική, τέμος 007 α. και 81/464/ΕΟΚ της 24 Ιουνίου 1981 "περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φέρμανα για τον χρωματισμό" (ΕΕ L 183/33, 4.7.1981).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I

ΜΕΡΟΣ Α

151319

ΦΥΣΙΚΟ-ΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΕΣΜΑΤΩΝ

Α. ΗΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση της διεταίας κυκλοφορίας κατά το άρθρο 3 παρ.2 αυτής της υπουργικής απόφασης υποβάλλονται σημερινά με τα παρακάτω:

1. Στα "ηποιοτικά και ποσοτικά στοιχεία" διλοι των συστατικών του φαρμακευτικού ιδιοσκευεσμάτος, περιλαμβάνονται οι κεδορισμός ή η περιγραφή:
 - του ή των δραστικών συστατικών,
 - του ή των συστατικών των εκδόχων, οποιασδήποτε ζώσεως και ποσότητας, των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των σταθεροποιητικών, των γαλακτωματοποιητικών, των βελτιωτικών της γεύσης, των αρωματικών ουσιών κλπ.,
 - των συστατικών των εξωτερικών στοιχείων της χαρτικοτεχνικής μορφής που προορίζονται για κατάκοση, ή γενικά που χορηγούνται στον ασθενή, δικαίως κέφουλες, κέψουλες από ζελατίνα, δοτιές, κέψουλες υποδέτων κλπ.

Οι ενδεξεις αυτές συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμο πληροφοριακό στοιχείο για τον περιεκτή και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισμάτων του.

2. Σαν "συνθηκισμένη χρολογία" για την περίγεωση των συστατικών του ιδιοσκευεσμάτος, με την επιφράση της εγγρητικής των λοιπών διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 3 παρ.2 στοιχείο γ αυτής της υπουργικής απόφασης:

- για τα προϊόντα που περιγράφονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή αν δεν αναφέρονται σ' αυτή αλλά στην εθνική φαρμακοποία ενός των κρατών μελών, υποχρεωτικά χρησιμοποιείται η κύρια ονομασία που δίνει η σχετική μονογραφία, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποία,
- για τα λοιπά προϊόντα, χρησιμοποιείται η διεθνής κοινή ονομασία που συστήνεται από την Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και που μπορεί να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία ή, ελλείψει αυτής, η ακριβής επιστημονική ονομασία. Τα προϊόντα που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας, καθορίζονται με περιγραφή της προβλεψης και του τρόπου περιστροφής τους, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε κρίσιμη λεπτομέρεια,

* η αποτελεί μια παραπλήσια βίβλο μετάφρασης.

- για τις χρωστικές, ο καθορισμός τους γίνεται με τον ιδίωτικα "B", που δίδεται με την οδηγία 78/25 του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθεσιών των κρατών μελών σε διάφορες περιπτώσεις που μπορούν να προστίθενται στα φαρμακευτικά ιδιοσκευασμάτα για το χρωματισμό τους.

3. Για την παροχή των "ποσοτικών στοιχείων" δίλιν των δραστικών συστατικών του ιδιοσκευασμάτος, πρέπει, ανδιλογικά με τη φαρμακοτεχνική μορφή, να καθορίζεται το βέρος ή ο αριθμός των διεθνών μονάδων, ανδιλογική μονάδα, ή ανδιλογική μονάδα βέρος ή διγκού.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για τα ενέσιμα, με το βέρος ήδη δραστικού συστατικού που περιέχεται στον περιβόλητη μέλος δόσεως, λαχιτωνομένου υπόθη του διγκού που μπορεί να χρησιμοποιηθεί,
- + για τα ιδιοσκευασμάτα που χρηγούνται υπό μορφή έταφεντ με το βέρος ήδη δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων που αντιστοιχούν στη μέση λίθη,
- για τα σιρόπια, τα γελακάνικα, τα παρασινέσματα κοκκιδών μορφής και τις άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές που πρέπει να χρηγούνται με μετρητή δόσεως, με το βέρος ήδη δραστικού συστατικού ανδιλογική δόσεως.

Τα δραστικά συστατικά υπό μορφή ενέσιμων ή παραγγύων καθορίζονται ποσοτικά με το συνολικό τους βέρος και, ειρήνης αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με το βέρος του ή των δριστικών τημητών του μαρώου (π.χ. για την παλιτευτική χλωρεμφενινόλη καθορίζονται αντιστοιχά το βέρος του εστέρου και το βέρος της χλωρεμφενινόλης).

Οι βιολογικές μονάδες που μη χρημάτισκαν καθορίζονται προϊντινούς, για τις οποίες δεν υπάρχει αρκετή βιολογικορετική τεκμηρίωση, εικράνονται κατά τρόπο ώστε να περιέχουν παρής πληροφόρηση για τη δριστικότητα των ουσιών.

B. ΗΠΕΙΡΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΕΡΙΕΓΡΑΦΗΣ:

Η "πουστική περιγραφή του τρόπου παρασκευής" που συνοδεύει την αίτηση για χορήγηση αδείας δυνάμει του άρθρου 3 παρ.2 στοιχείο δ αυτής της υπουργικής απόδρασης διατυπώνεται με τρόπο που να δίνει μία εικανοποιητική εικόνα της φύσεως των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

Περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- περιγραφή των διαδρομών σταδίων της παραγωγής που εκτείνεται να εκτιμήθει αν στις μέθοδους που έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή της φαρμακοτεχνικής μορφής είναι δυνατόν να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,
- σε περίπτωση συνεχόδες παραγωγής, διάλογος που μπορούν τις εγγίνεταις για την εκτενεύοντας οικογένειας στο τελικό παρασκευασμά,
- την πραγματική φρομουλά της παραγωγής, με ποσοτική αναφορά διών των ουσιών που χρησιμοποιούνται. Οι ποσοστήσεις των εκδόχων μπορεί να δίνονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που το απαιτεί η φαρμακοτεχνική μορφή. Εκτός αναφέρονται οι ουσίες που εξαραντίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής,
- τον καθορισμό των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό τη διεξαγωγή δοκιμασιών, διάτον προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του γαντλίου διάτον αυτές οι δοκιμασίες είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του ιδιοσκευασμάτος.

C. ΖΑΓΙΚΟΣ ΤΟΙΣ ΠΡΩΤΙΚΟΥ ΥΔΙΟΥ:

Για την εφαρμογή αυτής της περιγράφου, ως "πρότεις όλες" νοούνται διάλογοι των δριστικών του ιδιοσκευασμάτος και, αν

είναι ανάγκη, του περιεκτή καλώς αναφέρεται στο δικήσιο Α περίπτωση 1 του 1. Μήρου.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα κατά το άρθρο 3 παρ.2 στοιχεία ζ και η αυτής της υπουργικής απόδρασης που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση της ίδειας κυκλοφορίας, περιλαμβάνουν κυρίως τα αποτελέσματα των δοκιμασιών που αναφέρονται στον έλεγχο ποιότητας διών των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα υποβάλλονται σε σύμφωνα με τους ακόλουθους κενδύνες:

1. Πρότεις όλες που περιέχονται στις γαρμακοποιίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας, καθετερίζονται για διάλογα τα προϊόντα που αναφέρονται σ' αυτήν.

Για τα προϊόντα που παράγονται στην Ελληνική Επιμερίσματα Εγγαρφόφορον οι ανάρεσης της Ευρωπαϊκής φαρμακοποίας προσέρχεται από την προϊόντα δεν περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία.

Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της φαρμακοποίας ενδιάμεσης από την κράτη μέλη αρκεί για την εφαρμογή του άρθρου 3 παρ.2 στοιχείο ζ αυτής της υπουργικής απόδρασης. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων ανδιλογικά μπορεί να αντικεθετούνται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπόθη φαρμακοποία.

"Όταν μία πρόνη όλη που αναφέρεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ενδιάμεσης αρκτίους μέλους έχει παρασκευαστεί σε σύμφωνα με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσιτής, οι οποίες δεν μνημονεύονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποίας, οι προσκελτές αυτές πρέπει να δηλωνούνται μαζί με την ένδειξη του μέγιστου επιτρεπτού ποσοστού και πρέπει να προτείνεται μετατίτλη μετατίτλη έρευνας.

Η αναφορή σε οποιαδήποτε φαρμακοποία τρίτων χωρών επιτρέπεται αν η ουσία δεν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ούτε στη σχετική εθνική φαρμακοποία.

Στην περίπτωση αυτή υποβάλλεται το κείμενο της μονογραφίας του χρησιμοποιείται, συνοδευόμενο, εφόσον συντρέχει λόγος, από μετέβραση που γίνεται με ευδύνη του αιτούντος.

Οι χρωστικές πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25 του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθεσιών των κρατών μελών διόν παρέχονται στα φαρμακευτικά που μπορούν να προστίθενται στα φαρμακευτικά ιδιοσκευασμάτα για το χρωματισμό τους.

Οι συνηθισμένες δοκιμασίες κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλωνούνται κατά την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές επίτηδες από αυτές που αναφέρονται στη φαρμακοποία, πρέπει να παρέχεται τη πληνέλη ούτε στις πρότεις όλες ανταποκρίνονται στις ποιότητικές απαιτήσεις της φαρμακοποίας αυτής.

Σε περίπτωση που μία προδιαγραφή μέλος μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της εθνικής φαρμακοποίας κρήτους μέλους δεν αρκεί για την εξασφάλιση της ποιότητας του προϊόντος, οι αρμόδιες υπηρεσίες μπορούν να απαιτήσουν από την οικεδόνυμη της κυκλοφορίας του προϊόντος καταλληλότερες προδιαγραφές.

Ενημερώνουν σχετικά τις αρμόδιες υπηρεσίες της εν λόγω φαρμακοποίας.

2. Πρότεις όλες που δεν αναφέρονται σε φαρμακοποία

Συστατικοί που δεν περιλαμβάνονται σε καμία φαρμακοποία θα αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας με τους ακόλουθους τίτλους:

- a) η ουσία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του κηφείου Α περίπτωση 2, συμπληρώνεται

είτε με τα εμπόρικά έίτε με τα επιστημονικά συνόνυμα.

β) Η περιγραφή της ουσίας, μέ τρόπο που να συμφωνεί με εκείνο που έχει επιλεγεί για τη σύνταξη της ευρωπαϊκής φαρμακοποίες, συνοδεύεται από διεισιδερές τις αναγκαίες διευκρινήσεις, ιδίως σε δι, τι αφορά τη μοριακή δομή, αν χρειάζεται, οπότε πρέπει καί να συνοδεύεται από περιληπτική περιγραφή του τρόπου της συνθετικής παραγωγής.

Έσον αφορά τα προϊόντα που μπορούν να καθορίζονται μόνον ακό τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού κρίνεται να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χωριστήριζει δια προϊόνθετο τόσο ως προς τη σύνθεση δοσού καί ως προς τις ενέργειες του.

γ) Οι μέθοδοι ταυτοποίησης μπορούν να περιγραφούν ως πλήρεις τεχνικές, δημιουργηθείσες κατά την ανάπτυξη, του προϊόντος καί ως δοκιμασίες ρουτίνας.

δ) Οι δοκιμασίες καθορίζονται περιγράφονται σε συνδρομητική με το σύνολο των προηγούμενων προσμέτευν, ιδίως εκείνων που μπορούν να έχουν πλαπτική επίδραση καί, αν είναι ανάγκη, εκείνων που λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού των ουσιών που αποτελεί το αντικείμενο της αιτήσης, θα μπορούν να επιρείσουν δυσμενής τη σταθερότητα του ιδιοσχεύσματος ή να τροποποιήσουν τα συστατικά αποτελέσματα.

ε) Η τεχνική ή οι τεχνικές του ποσοτικού προσδιορισμού περιγράφονται λεπτομερές ώστε να μπορούν να ανακαρδιγούνται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται διαν αυτό ζητηθεί από τις αρμόδιες υπηρεσίες. Ο ειδικός εργαστηριακός εξοπλισμός, που ενδεχομένα χρησιμοποιείται, περιγράφεται λεπτομερείς καί συνοδεύεται ενδεχομένων από διεγράμμα. Ο τύπος των αντιδραστηρίων που θα χρησιμοποιηθούν συμπληρώνεται, εφόσον είναι αναγκαίο, με τον τρόπο παρασκευής τους.

Το διεύθυντο σφέλμα της μεθόδου, η αξιοπιστία της καί τα δρια αποδοχής των εποτελεσμάτων καθορίζονται επακριβώς καί, ενδεχομένως, επεξηγούνται.

Ως προς τα σύνδετα προϊόντα φυτικής ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να γίνεται διεύριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυτικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών καί της περιπτώσεως προϊόντων που περιέχουν μέσα ή περισσότερες ομάδες στοιχείων με ανέλογη δράση, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μέσα συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού.

στ) Περέχονται οδηγίες για τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναπόθηξη, καθώς και, εφόσον είναι αναγκαίο, τα χρονικά δρια διετήρησης της πράτης διάλ.

3. Συστοιχηματική χαρακτηριστική που μπορούν να μεταβλέψουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Οι περακέται πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε αυτές περιλαμβάνονται στις φαρμακοποίες είτε διχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής τους είναι επιρείσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου:

- κρυσταλλική μορφή καί συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των σωματιδίων, ενδεχομένως μετά την κονιοποίηση,
- κατάσταση ενυδάτωσης,
- συντελεστής μερισμού σε λάδι/νερό⁽¹⁾.

Οι τρείς πράτη παραδειτούν δεν εφαρμόζονται προκειμένου για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

Δ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ:

Τα πληροφοριακά στοιχεία καί τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση διεισιδερές, όπως αναφέρονται στο δάσος 3 παρ.2 στοιχεία ζ καί η αυτής της υπουργικής απόφασης, πρέπει να περιέχουν στοιχεία που αφορούν τις δοκιμασίες για τον έλεγχο των προϊόντων στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας με σκοπό να εξασφαλισθεί η συμβατότητα της μεθόδου παραγωγής με τη σταθερότητα των τεχνικών χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Οι δοκιμασίες αυτές είναι απαραίτητες για να εξασφαλισθεί ότι το φαρμακευτικό ιδιοσκεύσιμα έχει πράγματι τη σύνθεση που έχει δηλωθεί, ιδιαίτερα στην περίπτωση που ο αιτών έχει υποβάλλει μία αναλυτική μέθοδο για το τελικό προϊόν που δεν περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό διαλών των δραστικών συστατικών (ή διλών των συστατικών των εκδόχων που υπόκεινται στις ίδιες με τα δραστικά συστατικά απατήσεις).

Το ίδιο ισχύει για τις περιπτώσεις που ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τις δοκιμασίες που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ιδίως στην περίπτωση συνεχός παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονδών που παρασκευάζονται μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Ε. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΤΔΑΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα φαρμακευτικού ιδιοσκευσιδιατος νοείται το σύνολο των μονδών μιάς φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική μέζα καί έχουν παρασκευαστεί ή αποστειρωθεί μαζί ή, στην περίπτωση συνεχός παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονδών που παρασκευάζονται μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Τα πληροφοριακά στοιχεία καί τα έγγραφα που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση για τη χορήγηση διεισιδερές, δυνάμεις του δρόμου 3 παρ.2 στοιχεία ζ καί η αυτής της υπουργικής απόφασης, περιλαμβάνουν ίδιως στοιχεία σχετιζόμενα με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόν καί πρέπει να υποβληθούνται σημφωνά με τους αιδίους κανόνες:

1. Γενικές χαρακτηριστικές καί διεθνείς υφασματοτεχνικές μορφές

Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών που μπορούν να διεξάγονται κατά τη διέρκεια της παραγωγής περιλαμβάνουν υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος.

Ενδεικτικά, καί με την επιφύλαξη των ενδεχόμενων προδιαγραφών της ευρωπαϊκής φαρμακοποίες ή των εδυντικών φαρμακοποιεών των κρατών μελών, τα γενικά χαρακτηριστικά που πρέπει να ελέγχονται για τις ποικίλες φαρμακοτεχνικές μορφές δίνονται παρακάτω στην παράγραφο 5.

Οι έλεγχοι αυτοί, διότι είναι εμπρόδιμοι, αφορούν τον καθορισμό των μέσων διαρρύν καί των μέτρων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά όπως η διαβρίση, το χρώμα, η γεύση, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δεικτής διαθλασίας κλπ. Για κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά αυτά οι προδιαγραφές καί τα δρια πρέπει να καθορίζονται σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτών.

Εξάλλου, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε IN VITRO μελέτες για τον έλεγχο της απελευθέρωσης καί της ταχητήτας διαλυτοποίησης του ή των δραστικών στατικών αυτές οι μελέτες διεξάγονται καί σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εφόσον οι αρμόδιες Ν.Π.Π. Ε.Α.Π. θεωρήσουν αναγκαία την ένθεση του πειράματος, τα δργανά που χρησιμοποιούνται στην περίπτωση επίσης της περιπτώσεως στην οποία παρατηρείται διαλυτοποίησης των κρατών μελών

(1) Οι αρμόδιες υπηρεσίες μπορούν να ζητούν επίσης τις τιμές ρι/ρι εν διευποίηση διαλυμάτων.

2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών

Η περιγραφή των τεχνικών της ανάλυσης του τελικού προϊόντος γίνεται με λεπτομερή τρόπο, ώστε να είναι δυνατή η διένεση εφαρμογής των μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό του ή των δραστικών συστατικών, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ορισμένο αριθμό μονάδων λήψεων που εξετάζονται μεμονωμένα.

Σε ιδεατή περίπτωση, οι μεθόδοι πρέπει να εκσυγχρονίζονται με την εξέλιξη της επιστημονικής προβούλου και να παρέχουν ακριβή στοιχεία και εκείνη γίνεται για τα κλασικά σφράματα, την αξιοπιστία της αναλυτικής μεθόδου και τις μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις. Εκτός αν υκάρχει κατάλληλη αυτολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν δεν μπορεί να υπερβαίνουν το ± 5% κατά τη στιγμή της παρασκευής.

Ηε βίσω τις δοκιμές σταθερότητας, ο παρασκευαστής πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τις μέγιστες αν-κτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μελιγμάτων, δύναται ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, πολυαριθμών ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούνται την χρήση ευαλοθήτων τεχνικών δυσχερής εφαρμοστικών σε ιδεατές παραγωγής, γίνεται αποδεκτό διότι ο ποσοτικός προσδιορισμός ενδέιξει περισσότερους δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλειπεται, υπό την απερατητητή προϋπόθεση διότι οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής. Η εξαιρεσιμότητα αυτή δεν μπορεί να εκτείνεται στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται τότε με μέθοδο ποσοτικής εκτίμησης, που επιτρέπει στις αριθμούς υπομέτριαν επαλήθευσην αν το ιδιοκτείνασμα που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμπίπτει με τη σύνθεση που έχει δηλωθεί.

Ο προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητας είναι υποχρεωτικός ερδούν μόνες οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πλήροις πληροφοριών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος.

Όταν οι παρεχόμενες στις **εγγείωση** ή πληροφορίες δείχνουν ότι χρησιμοποιείται σημαντική περίσσεια δραστικού συστατικού για την παραγωγή του ιδιοκτείνασματος, τότε η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίτερηση, τη χημική και, αιδημή, την τοξικοφαρμακολογική μελέτη των μεταβολών που έχει υκοστεί η ουσία αυτή και ενδεχομένως το χαρακτηριστικό ή τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων ακοινοδόμησης.

3. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των εκδόχων

Ερδούν είναι αναγκαίο, τα συστατικά του εκδόχου ότι υπόκεινται σε δοκιμασίες ταυτοποίησης.

Η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών ουσιών πρέπει να καθιστεί δυνατή την επαλήθευση διότι αυτές υπάρχουν στον κατέλογο της οδηγίας 78/25 του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθεσιών των κρατών μελών, δύναται αφορέσθαι στις ουσίες που μπορούν να προστίθενται στα φαρμακευτικά ιδιοκτείνασματα για το χρωματισμό τους.

Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για τον έλεγχο του ανώτατου ορίου περιεκτικότητας σε συντηρητικά και διά τα διλλά έκδοχα που μπορεί να έχουν επιβλαβή δράση στον οργανισμό το έκδοχο υπόκεινται υποχρεωτικά σε έλεγχο για το ανώτατο και το κατώτατο δρυπό, είναι ενδέχεται να έχει επίθραση στη βιοδιαθεσιμότητα μάλιστας δραστικής ουσίας.

Εκτός αν ο έλεγχος της βιοδιαθεσιμότητας έχει εξασφαλιστεί με διλλά κατάλληλες δοκιμασίες.

4. Έλεγχος της ασφάλειας (SAFETY TEST)

Ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελλο περιλαμβάνονται δοκιμασίες της ασφάλειας ή τοπικής ανοχής σε ζώα, καθώς φορές που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται ως συνήθης διαδικασία ελέγχου ποιότητας του προϊόντος.

5. Γενικά χαρακτηριστικά που πρέπει συστηματικά να ελέγχονται στα τελικά προϊόντα σύμφωνα με τη φαρμακοτεχνική τους μορφή Εφόσον υπάρχουν γενικές μονογραφίες φαρμακοτεχνικών μορφών στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, ελλείψει αυτών, στην εθνική φαρμακοποία των κρατών μελών, τα τελικά προϊόντα πρέπει να ειναι συναντούνται στις μονογραφίες αυτές. Εάν δημιών δεν υπάρχουν, οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος, ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική του μορφή πρέπει να περιέχουν τους παρακάτω ελέγχους:

Δισκία και καταπότια: χρώμα, βάρος και επιτρεπόμενες διακυμάνσεις του βάρους της μονάδας* εφόσον είναι αναγκαίο, χρόνος αποσάθρωσης και μέθοδος προσδιορισμού.

Επικαλυμμένα δισκία: χρώμα, χρόνος αποσάθρωσης με μέθοδο προσδιορισμού* βάρος των τελικών δισκίων, βάρος του πυρήνα και επιτρεπόμενης διακυμάνσης του βάρους της μονάδας.

Κάθουλες και κάθουλες από ζελατίνα: χρώμα, χρόνος αποσάθρωσης με μέθοδο προσδιορισμού* διφή και βάρος του περιεχομένου με επιτρεπόμενες διακυμάνσεις του βάρους της μονάδας.

Παρασκευάσματα με οξειδντοχη επικάλυψη (δισκία, κάθουλες από ζελατίνα, κάθουλη παρασκευάσματα): εκτός από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε φαρμακοτεχνικής μορφής, και χρόνος αντοχής σε τεχνητό γαστρικό υγρό με μέθοδο προσδιορισμού* χρόνος αποσάθρωσης σε τεχνητό εντερικό υγρό με μέθοδο προσδιορισμού.

Παρασκευάσματα με ειδική προστατευτική επικάλυψη (δισκία, κάθουλες, κάθουλες από ζελατίνα, κάθουλη παρασκευάσματα): εκτός από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε φαρμακοτεχνικής μορφής και επαλήθευση της αποτελεσματικότητας της επικάλυψης για τον επιδιωκόμενο σκοπό.

Παρασκευάσματα βραδείας (ελεγχόμενης) απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού: εκτός από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε φαρμακοτεχνικής μορφής και επαλήθευση της αποτελεσματικότητας της επικάλυψης.

- Ενδέιμα, πακετάκια και φακελόσηκοι: φύση και βάρος του περιεχομένου και επιτρεπόμενες διακυμάνσεις του βάρους της μονάδας.

- Ενδέιμα διαλύματα: χρώμα, δύκος του περιεχομένου και επιτρεπόμενες διακυμάνσεις του δύκου αυτού* ρΗ, διάργαση του διαλύματος, δράση μεγέθους των σωματιδίων προκειμένου περί εναντιρρήστων* έλεγχος αποστέρωσης, με περιγραφή της μεθόδου* εκτός ειδικών περιπτώσεων, δοκιμή για την απουσία πυρετογόνων με περιγραφή της μεθόδου, για τα παρασκευάσματα που θα χορηγηθούν σε εφάπαξ δόσεις 15ΕΙΛ και διών.

- Επρός ενέσιμα: ποσότητα κατά φύσιγγα και επιτρεπόμενο εύρος διακυμάνσης του βάρους* απαιτήσεις αποστέρωσης και δοκιμασία.

- Πρόσμεις όψισιγγες: χρώμα, δύκη, δύκος του περιεχομένου και επιτρεπόμενες διακυμάνσεις.

- **Αλοιφές, κρέμες κλπ.:** χρώμα και υψηλή μέγεθος των σωματιδίων των δραστικών συστατικών βάρος και ανεκτό δρια' ψύση του περιέκτη μικροβιολογικός έλεγχος, εάν χρειάζεται.
- **Εναιωρήματα:** χρώμα, ταχτήτηα καθίζησης, εάν σχιματίζεται ζημια, ευχέρια επαναφοράς στη μορφή εναιωρήματος.
- **Γαλάκτια:** χρώμα, τύπος, σταθερότητα.
- **Υπόδετα και κολπικές υπόδετα:** χρώμα, μέγεθος των σωματιδίων των δραστικών συστατικών, βάρος και επιτρεπόμενο εύρος διακύμανσης του βάρους της μονάδας, θερμοκρασία τίγης ή χρόνος αποσδέρωσης με μέθοδο προσδιορισμού.
- **Αερολύματα:** περιγραφή του δοχείου και της βαλβίδας, με ακριβή στοιχεία για την παρεχόμενη ποσότητα δρια' μεγέθους των σωματιδίων δταν το πρόδυν προορίζεται για εισπνοή.
- **Κολλόντια, οφθαλμικές αλοιφές, υγρά για οφθαλμικές πλύσεις:** χρώμα, δύνη έλεγχος αποστείρωσης με περιγραφή της μεθόδου κατά περίπτωση, διαγέτα, εύρος διακύμανσης του μεγέθους των σωματιδίων για τα εναιωρήματα, καθορισμός του ρΗ.
- **Σιρόπια, διαλύματα κλπ.:** χρώμα, δύνη.

ΕΤ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ:

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση δέσεις, δυνάμει του δρέπου 3 παρ. 2 στοιχεία στ και ζ αυτής της υπουργικής απόφασης, υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

- Ο αιτών υποχρεούται να περιγράψει τις έρευνες οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινόμενης διάρκειας ζωής.
- Όταν ένα τελικό πρόδυν ενδέχεται να δημιουργήσει τοξικό προϊντηράτο αποκοδύμωσης, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους ταυτοποίησης και ποσοτικό πρόσδιορισμού.
- Τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ζωής υπό κανονικές συνθήκες ή, κατά περίπτωση, υπό ειδικές συνθήκες διατήρησης.
- Υποβάλλεται επίσης μελέτη της αλληλοεπέδρασης μεταξύ του προϊντος και του περιέκτη σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος θεωρείται πιθανός, ιδίως δταν προκειται για ενδιμικά παρασκευάσματα ή αερολύματα για εσωτερική χρήση.

ΜΕΡΟΣ 2

ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΣΙΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΝΕΔΕΤΕΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση δέσεις, δυνάμει του δρέπου 3 παρ. 2 στοιχείο η αυτής της υπουργικής απόφασης, υποβάλλονται σύμφωνα με τους κανόνες των κεφαλαίων Ι και ΙΙ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΝΕΔΕΤΩΝ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές μελέτες πρέπει να εμφανίσουν:

1. Την τοξικότητα του προϊντος και τις τυχόν επικινδύνες ή ανεπιθύμητες ενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσης στον άνθρωπο. Αυτές, πρέπει να αξιολογούνται σε συνδρόμηση με τη σοβαρότητα της εκάστοτε παθολογικής κατάστασης.
2. Τις φαρμακολογικές του ιδιότητες, σε ποιοτική και ποσοτική την προτεινόμενη χρήση στον άνθρωπο.

'Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιοπιστά και να μπορούν να εφαρμοστούν γενικά. Βρέθην ενδεχοντας, χρησιμοκούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες για την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Επί πλέον, είναι αναγκαίο να γίνεται ενημέρωση των κλινικών λατρών δσον αφορά τη δυνατότητα της χρησιμοποίησης του προϊντος στη θεραπευτική.

B. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

1. Τοξικότητα εφάπαξ χορήγησης (οξεία τοξικότητα)

Οι δοκιμασία οξείας τοξικότητας νοείται η ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων που μπορούν να εμφανιστούν κατά την εφάπαξ χορήγηση της ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο ιδιοσκεδάσμα, στις αναλυγίες που υπάρχουν σ' αυτό.

Κάθε φορά που είναι πραγματοποιήσιμο, το πρόδυν υπό τη φαρμακοτεχνική μορφή του, υποβάλλεται το δύο σε δοκιμασία οξείας τοξικότητας.

Η μελέτη αυτή περιγράφει τα παρατηρηθέντα γενικά συμπτώματα και τις τοπικές αντιδράσεις, και παρέχει, εφόσον είναι δυνατό, την ένδειξη της LD 50 με τα δρια' εμπιστοσύνης (95%). Η περίοδος κατά την οποία τα πειραματόσωα βρίσκονται υπό παρατήρηση καθορίζεται από τον εμπειρογνώμονα και δεν είναι μικρότερη της εβδομάδας.

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών καθορισμένης καταγωγής και κανονικά, με τουλάχιστον δύο οδούς χορήγησης: μία που είναι άσια και δροσιά με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο και μία άλλη ικανή να εξασφαλίσει την απορρόφηση της ουσίας. Ο προσδιορισμός αυτός πρέπει να διεξάγεται σε ισόριαμα αρσενικά και θηλυκά ζώα.

Σε περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών η μελέτη διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να ελέγχεται η θπαρεζή ή μη φαινομένων αύξησης της τοξικότητας ή νέων τοξικών ενεργειών.

2. Τοξικότητα με επανειλημμένη χορήγηση (υποξεία και χρόνια τοξικότητα)

Οι δοκιμασίες τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές και/ή ανατομοπαθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφάνισης των μεταβολών αυτών σε συνδρόμηση με τη δοσολογία.

Γενικά συνιστάται να γίνονται δύο δοκιμασίες: μία βραχυχρόνια, διάρκειας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής ουσίας. Επειδής αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι ο προσδιορισμός του μη τοξικού δοσολογικού εβρους του προϊντος και η συνήθης διάρκεια της είναι τρεις έως έξι μήνες.

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

Λν, πάντως, λειμβανομένης πρώτης προβλεπόμενης διάρκειας χρήσης στον άνθρωπο, πρόσφορο να υιοθετήσεις πικές διάρκειες πειραματισμού -μεγαλύτερες παραπάνω, υποχρεούσιες- καταλογίσεις ικανοποιητικών.

Επιπλέον, ο πειραματίστης πρέπει να διάλεξε:

Οι δοκιμασίες με τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων πρέπει να διεξάγονται σε δύο είδη θηλαστικών, το ένα από τα οποία δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών.

Η εκλογή της ή των οδών χορήγησης πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτές που προβλέπονται για τη θεραπευτική χρήση και τις δυνατότητες απορρόφησης. Ο τρόπος και η συχνότητα χορήγησης πρέπει να αναφέρονται σαφώς.

Πρέπει να επιλέγεται η μέγιστη δόση, ώστε να εμφανίζονται βλαπτικές επιδρόσεις* οι μικρότερες δόσεις επιτρέπουν, τότε, τον καθορισμό των ορών ανοχής του προϊόντος στα ζώα.

Οι πειραματικές συνδήσεις και οι διενεργούμενοι έλεγχοι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σπουδαίτητα του αντιμετωπιζόμενου προβλήματος και να καθιστούν δυνατή την εκτίμηση των ορών εμπιστοσύνης, καθώς φορά που αυτό είναι δυνατό και τουλάχιστο στα μικρά τρωκτικά.

Η πειραματική των αποτελεσμάτων από την τοξική δράση βασίζεται στην εξέταση της συμπεριφοράς, της ανάπτυξης, των αιματολογικών και των βιοχημικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα δργανά απεκκρισης, καθώς και σε εκθέσεις νεκροφύσιας συνοδευμένες από ιστολογικές εξετάσεις. Ο τύπος και η έκταση κάθε κατηγορίας δοκιμασιών εξαρτώνται από το είδος του ζώου που χρησιμοποιείται και το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ήδη ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις αυτής της απίσχυσης οι μακροχρόνιες δοκιμές μπορούν, με αιτιολόγηση από τον πειραματισμό, να απλοποιούνται κατάλληλα, εκτός από τις περιπόνσεις εκείνες δικού οι εξετάσεις οξείας και υποξείας τοξικότητας δελχίουν αδηση της τοξικότητας ή νέες τοξικές ενέργειες. Σύμφωνα με τις παρούσες διατάξεις, εξαιμούνται προς τις ουσίες ήδη είναι γνωστές και έχουν μελετηθεί, ουσίες που έχουν αποδειχθεί αβλαβείς μετά από ευρεία χρήση τουλάχιστο τριών ετών σε κλινική θεραπεία ανθρώπων και μετά από συγκριτικές κλινικές δοκιμές με ομάδες ελέγχου.

*Έκδοχο που για πρώτη φορά χρησιμοποιείται στα φάρμακα θεωρείται δραστικό συστατικό.

Γ. ΕΠΙΒΡΥΞΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η έρευνα αυτή συνστατάται στη μελέτη των τοξικών επιδρόσεων ιδίως των τερατογεννητικών, που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο κήμα, διατάξεις ήδη είναι γνωστές και έχουν μελετηθεί, ουσίες που αποδειχθεί αβλαβείς μετά από ευρεία χρήση τουλάχιστο τριών ετών σε κλινική θεραπεία ανθρώπων και μετά από συγκριτικές κλινικές δοκιμές με ομάδες ελέγχου.

Λαν και προς το παρόν οι δοκιμές αυτές έχουν περιορισμένη μόνο προγνωστική αξία διόν αφορά την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο, εντόστοις θεωρείται δια τη επιτρέπουν τη συλλογή σημαντικών πληροφοριών δια τα αποτελέσματα εμφανίζουν τέτοια συμπτώματα διώς παλινδρομή κήση και διλλες ανωμαλίες.

Η μη πραγματοποίηση των δοκιμών αυτών, είτε πρόσωπα ήδη φαρμακευτική ιδιωτικότητα που συνήθως δεν γρηγοριούνται από γνωστές που ενδέχεται να τεκνοποιήσουν, είτε για διλλους λόγους, πρέπει να δικαιολογείται επαρκώς.

Οι εν λόγω δοκιμές διεξάγονται τουλάχιστο σε δύο είδη ζώων: σε ράτσα κουνελιών (ευαίσθητη σε ουσίες γνωστής εμβρυούς τοξικότητας) και στον αρουραίο ή τον ποντικό (καθορίζοντας την καταγωγή), ή ενδεχομένως, σε διλλο είδος ζώου.

Οι λεπτομέρειες του πειράματος (αριθμός ζώων, δόσεις, χρόνος χορήγησης και κριτήρια υπολογισμού των αποτελεσμάτων) καθορίζονται, λαμβάνοντας υπόψη τις ισχύουσες επιστημονικές απόψεις, κατά την κατάθεση του φαρέλλου και τη στατιστική σημαντικότητα που πρέπει να έχουν τα αποτελέσματα.

Δ. ΕΞΤΑΣΗ ΤΙΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΙΓΑΛΑΡΑΓΩΗΣ:

Αν τα αποτελέσματα των άλλων διεξαχθέντων πειραμάτων εμφανίζουν στοιχεία που δημιουργούν υπόνοια δημιουργίας βλαπτικών επιδρόσεων στα γονόδια ή βλέψες της ανδρικής ή γυναικείας αναπαραγωγικής λειτουργίας, αυτό πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα.

ΔΔ. ΗΣΤΑΛΛΑΣΙΟΓΝΗΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των μεταλλαξιογνώμων ιδιοτήτων αποσκοπεί στην αποκλιμψή των μεταβολών που προκαλούνται, από κάποια ουσία, στο γενετικό υλικό ατόμων ή κυττάρων, με αποτέλεσμα οι απογόνοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και ηληρονομικό.

Η μελέτη αυτή απαλετείται για κάθε νέα ουσία.

Ο αριθμός, οι τύποι και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων καθορίζονται από τις επιστημονικές γνώσεις κατά το χρόνο της κατάθεσης του φαρέλλου.

Ε. ΚΑΡΚΙΝΟΓΝΗΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Πειραματικός έλεγχος για την αποκλιμψή καρκινογνώμων ιδιοτήτων απαλετείται συνήθως:

1. για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική συγγένεια με ανατρωσιμένες καρκινογνώμενες ή συγκαρκινογνώμενες ενώσεις*

2. για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει όποτες μεταβολές κατά τη διέρκεια των μακροχρόνων τοξικολογικών δοκιμασιών*

3. για τα προϊόντα που έχουν δώσει όποτε αποτελέσματα στον έλεγχο των μεταλλαξιογνώμων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμές καρκινογνώμων ιδιοτήτων.

Τέτοιοι πειραματισμοί μπορούν επίσης να απαλετούνται για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη σύνθεση των φαρμακευτικών ιδιοποιευμάτων που ενδέχεται να χορηγούνται τακτικά για μακρινό περίοδο της ζωής.

Οι μεθόδοι διεξαγωγής των πειραματισμών καθορίζονται σύμφωνα με τις κρατοδεσες επιστημονικές απόψεις κατά το χρόνο κατάθεσης του φαρέλλου.

ΕΤ. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η τον δρό φαρμακοδυναμική νοείται η μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φάρμακο στις λειτουργίες των οργανισμών, είτε οι λειτουργίες αυτές είναι φυσιολογικές είτε έχουν τροποποιηθεί πειραματικά.

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

Αρχηγή, πρέπει να περιγράφεται με κατάλληλο τρόπο τις δράσεις επί των οποίων βασίζονται οι προτεινόμενες πρακτικές εφαρμογές, εκφράζοντας τα αποτελέσματα ποσοτικά (καμπύλες δόσης-ενέργειας, χρόνου-ενέργειας, κλπ.) και, διό είναι δυνατόν, σε σήμαριση με προύδη γνωστής δραστικότητας.

Δι ένα προϊόν εμφανίζεται να έχει μεγαλύτερη θεραπευτική ικανοποιητική, η οποία πρέπει να μπαίνει στην παραγγελία.

Αφετέρου, ο πειραματισμός πρέπει να παρέχει ένα γενικό χαρακτηρισμό της ουσίας με ειδική αναφορά στη δυνατότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά, τρέπει να διερευνούνται οι κύριες φυσιολογικές λειτουργίες, και το βέβας της διερεύνησης αυτής πρέπει να αειδεύεται στο μέτρο που οι δόσεις, που μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες προσεγγίζουν έκπλευσης που παράγουν τις κύριες δράσεις για τις οποίες το προϊόν προτείνεται.

Οι πειραματικές τεχνικές, διατάξεις, διατάξεις, πρέπει

να περιγράφονται με τρόπο ώστε να είναι εφικτή η ανακραγμή τους, καὶ ο πειραματισμός πρέπει να καταδεικνύει την αξιοποίηση τους. Τα πειραματικά δεδομένα παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή καὶ για ορισμένους τύπους δοκιμών, παρατίθεται ο βαθμός της στατιστικής σημαντικότητάς τους.

Επίσης πρέπει να ερευνάται, εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, ενδεχόμενη ποσοτική μεταβολή των ενεργειών, μετά επανειλημμένη χορήγηση.

Οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί δικαιολογούνται ως αποτέλεσμα είτε φαρμακολογικών θεωρήσεων είτε κλινικών ενδεξεων.

Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να επισημανεί τις τυχόν αλληλεπιδρήσεις που καθιστούν τον δύο το συνδυασμό ενδεδειγμένο στη θεραπευτική.

Στη δεύτερη περίπτωση, δικού η επιστημονική αιτιολόγηση του φαρμακευτικού συνδυασμού αναζητείται στον κλινικό πειραματισμό, πρέπει να ερευνάται αν οι αναμενόμενες από το συνδυασμό ενέργειες μπορούν να αναπαραχθούν στα πειραματόρια και τουλάχιστο πρέπει να ελέγχεται η σημασία των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Λν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει μία ή περισσότερες ουσίες, η τελευταία αυτή πρέπει προηγουμένως να έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης.

Z. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Νε τον δρό φαρμακοκινητική νοείται η συμπεριφορή της δραστικής ουσίας ... στον οργανισμό και περιλαμβάνει τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του βιομετασχηματισμού (ή μεταβολισμού) και της απέκρισης. Η μελέτη των διέφορων αυτών φάσεων μπορεί να διεξάγεται τόσο με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, δύο και με παρατήρηση της φαρμακοδυναμικής ενέργειας της έντασης της ουσίας.

Οι πληροφορίες που αφορούν την κατανομή και την απέκριση είναι ανεγκαίες για τα χημειοθεραπευτικά προϊόντα (αντιβιοτικά κλπ.) και για εκείνα των οποίων η χρήση βασίζεται σε μη φαρμακοδυναμικές ενέργειες (ιδίως πολυεργάμια διαγνωστικές κλπ.) και σε διεξαγόρευαν τις περιπτώσεις δύο παρατελεσμάτων τα λειτουργικά πληροφοριακά στοιχεία είναι απαραίτητα για την εφαρμογή του φαρμάκου στον άνθρωπο.

Για τα προϊόντα με φαρμακοδυναμική ενέργεια, η φαρμακοκινητική έρευνα είναι επιθυμητή.

Για τα φέρμακα που πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο βιοδιαδεσμητήτων οι παρεκβάσεις πληροφορίες δια πρέπει να περιλαμβάνουν τη μεταβολή των αποτελεσμάτων συναρτήσεις του χρόνου και, γενικότερα, να δίνουν στοιχεία για τη βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος ή των μεταβολιτών του.

Σε περίπτωση ελέγχου υπό συνδυασμού γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις αυτής της απόργανης δεν αποτελούνται φαρμακοκινητικές έρευνες, εφόσον οι τοξικολογικές δοκιμές και η κλινική πειραματική εργασία δικαιολογούν την παραδεινή τους. Εμφανώνται τις παρούσες προδιαγραφές εξαιρούμενοτά προς τις ουσίες που έχουν αποδειχθεῖ αποτελεσματικές και ασφαλείς, μετά από μακροχρόνιη χρήση, διαδρέσεις τουλάχιστο τριών ετών, στη θεραπευτική επί ανθρώπου και μετά από συγκριτικές κλινικές δοκιμές, με ορέα ελέγχου.

H. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΟΠΙΚΗ ΞΡΗΣΗ

Στην περίπτωση που φαρμακευτικό διοικητικό προσορίζεται για τοπική χρήση, πρέπει να ερευνάται η απορρόφηση, λεμφίνοντας επίσης υπόψη την ενδεχόμενη χρήση του προϊόντος σε δερματική επιφύλετη που παρουσιάζει τραβήγμα. Άδυντον αν έχει αποδειχθεῖ ότι η απορρόφηση υπ' αυτής τις συνθήκες είναι αμελητέα, μπορούν να παραλειφθούν οι δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χρήση, αλλά με αποτέλεσμα επιβρυτικής

τοξικότητας και ο έλεγχος της λειτουργίας της αναπαραγωγής.

Αν δημιούργηση, αποδεικνύεται απορρόφηση κατά τη διάρκεια του κλινικού πειραματισμού, τότε πρέπει απαραίτητα να διεξάγονται οι δοκιμές τοξικότητας στα ζώα, περιλαμβανομένων, κατά περίπτωση, των δοκιμών εμβρυικής τοξικότητας.

Σε διεξαγόρευαν τις πειραματισμούς, οι δοκιμές τοξικής ανοχής μετά από επανειλημμένη χρήση πρέπει να διεξάγονται με ιδιαίτερη φροντίδα καὶ να περιλαμβάνουν ιστολογικούς ελέγχους. Η πρόταση να αντιμετωπίζεται η έρευνα για τη δυνατότητα εναντίσθητης και να ερευνάται η καρκινογενετική δυνατότητα στις πειραματισμούς που προβλέπονται στην παρδίγματος Ε.

ΙΕΖΑΛΛΑΙΟ II

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΛΑΥΡΕΟΦΟΡΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

*Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελλος με τους τοξικολογικούς και φαρμακολογικούς πειραματισμούς πρέπει να περιλαμβάνει:

a) εισαγωγή που καθορίζει το θέμα και συνοδεύεται ενδεχόμενως από χρήσιμα βιβλιογραφικά στοιχεία*

b) λεπτομερείας πειραματικό πρωτόκολλο με αιτιολόγηση για ενδεχόμενη απούσια ορισμένων δοκιμών που έχουν προβλεφθεί παραπλάνων, περιγραφή των μεθόδων που έχουν ακολουθηθεί, των συσκευών και των υλικών που έχουν χρησιμοποιηθεί, του είδους, του γένους και της καταγωγής των ζώων, της προέλευσής τους, του αριθμού τους, των συνθηκών περιβάλλοντος και διατροφής που έχουν υιοθετηθεί, προσδιορίζοντας, μεταξύ άλλων, αν είναι ελεύθερα από ειδική ή συνήθη παθογόνα μικρόβια (ΣΕΡ)*

y) διά τα αποτελέσματα της μελέτης, ευνοϊκό και μη, και τα δεδομένα εκτεθειμένα λεπτομερώς, κατά τρόπο ώστε να επιτρέπουν την κριτική αξιολόγησης τους, ανεξάρτητα από την ερμηνεία που δίνει ο συγγραφέας. Στα επεξήγηση και τειμηρώση τα αποτελέσματα προπούν να συνοδεύονται από έγγραφα που αναπαριστούν κυμογραφικά διαγράμμιστα, μικροφωτογραφίες, κλπ.*

b) στατιστική ανάλυση των αποτελέσματων, δια των δοκιμών, και τη μεταβλητότητα*

c) αντικειμενική συζήτηση για τα προκεντα αποτελέσματα με αναφορά στα συμπεράσματα που αφορούν τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος, τα δραστικά ασφαλείας του στα ζώα και τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του, τα πεδία εφαρμογής, τις δραστικές δόσεις και τις πιθανές ασυμβατότητες*

c) διά τα αναγκαία στοιχεία για τη καλλίτερη δυνατή διεργάτηση του κλινικού ιατρού σχετικά με τη χρησιμότητα του προτεινόμενου προϊόντος. Η συζήτηση συμπληρώνεται με υποδείξεις για τη δυνατότητα θεραπείας οξειδών τοξικών ανεπιθύμητων ενέργειών στον άνθρωπο*

c) περίληψη και ακριβείς παραπομπές σε βιβλιογραφία.

ΙΕΖΑΛΛΑΙΟ 3

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύονται από την αίτηση για τη χορήγηση δείνεις δυνάμεις του δρόμου 3 παρ. 2 στην αιτηση συμπληρώνεται με υποδείξεις για τη δυνατότητα θεραπείας οξειδών τοξικών ανεπιθύμητων ενέργειών στον άνθρωπο

ΚΕΖΑΛΛΑΙΟ I

ΔΙΕΖΑΛΓΩΝ ΚΙΜΩΣ

- | | |
|---|--|
| 1. Οι κλινικές δοκιμές επαρκείς φαρμακολογίας διεξάγονται σε ζώα σόμη, μητρόφυλα. Ο κλινικός για- | γίνουνται πάντα διετέρα από ιξετολογικούς ελέγχους που διατίθενται αυτής της λαμπράνει γνώση |
|---|--|

τιν συμπερασμάτων της φαρμακολογικής και τοξικολογικής έρευνας και ο αιτών πρέπει να παρέχεται στον κλινικό γιατρό την πλήρη έκθεση.

2. Οι κλινικές δοκιμές είναι σαναγκαλούνται να διεξάγονται υπό τη μορφή των "CONTROLLED CLINICAL TRIALS" (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Ο τρόπος κατά τον οποίο πραγματοποιούνται ποικιλλοί κατά περίπτωση και εξαρτάται επίσης από θεωρήσεις δεοντολογικής τάξεως. Έτσι, μπορεί να είναι μερικές φορές πιο ενδιαφέρον να συγκρίνεται η θεραπευτική ενέργεια ενός νέου ιδιοσκευεύσματος με εκείνη ενδιάμεσης ήδη καθιερωμένου φαρμάκου, του οποίου η θεραπευτική πλευρά είναι ποινής γνωστή, παρότι με εκείνη ενδιάμεση φαρμάκου.
3. Κατά το μέτρο του δυνατού, αλλά κυρίως διαν πρόκειται για δοκιμές δημού η ενέργεια του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να γίνεται χρήση ελεγχόμενων δοκιμών, οι οποίες πραγματοποιούνται σύμφωνα με τη μέθοδο "DOUBEL-BLIND" (διπλά τυφλό πείραμα).

4. Αν για τον καθορισμό της θεραπευτικής ενέργειας πρέπει να χρησιμοποιηθούν στατιστικές μέθοδοι, τα κριτήρια που υιοθετούνται στο σχεδιασμό των δοκιμών πρέπει να είναι αρκετά σαφή ώστε να επιτρέπουν στατιστική ανάλυση. Η αναφορά σε μεγάλο αριθμό ασθενών κατά τη διάρκεια μιάς δοκιμής δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θεωρείται εκανή να αντικαταστήσει μιά ελεγχόμενη δοκιμή που έχει σχεδιαστεί σωστά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

1. Τα κλινικά δεδομένα που πρέπει να παρέχονται σύμφωνα με το διάρθρο 3 παρ.2 στοιχείο η αυτής της υπουργικής απόφασης πρέπει να επιτρέπουν τη διεμόρφωση μιάς αρκετά θειελιαμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης για το αν το ιδιοσκεύασμα ανταποκρίνεται στα κριτήρια της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Γι' αυτό απαιτείται κατά πρώτο λόγο να γνωστοποιούνται τα αποτελέσματα διών των κλινικών δοκιμών που έχουν πραγματοποιηθεί, τέλος τα ευνοϊκά δυός και τα μη ευνοϊκά.
2. Τα αποτελέσματα των δοκιμών πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

A. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ (ανθρώπο-φαρμακολογία και βιοδιαθεσιμότητα) > 1. Παρ.

1. Κάθε φορά που είναι δυνατό, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τα αποτελέσματα:
 - a) των δοκιμών που εμφανίζουν τις φαρμακολογικές ενέργειες*
 - b) των δοκιμών που εμφανίζουν σαφώς το φαρμακοδυναμικό μηχανισμό στον οποίο βασίζεται η θεραπευτική ενέργεια*
 - c) των δοκιμών που δείχνουν σαφώς το βιομετασχηματισμό (μεταβολισμό) και τα κύρια φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Αν τα δεδομένα αυτά λεπτούν ολικά ή μερικά, αυτό πρέπει να δικαιολογείται.

Στην περίπτωση που κατά τη διάρκεια των δοκιμών κλινικής φαρμακολογίας εμφανίστονται απρόβλεπτες ενέργειες, οι οποίες τοξικολογικούς και φαρμακολογικούς πέρασματισμούς στα ίδια πρέπει να επεκτείνονται και να αναγεννούνται διώς αριθμένει.

2. Αν το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα προορίζεται για παρατεταμένη χορήγηση, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για ενδεχόμενες τροποποιήσεις στη φαρμακολογική δράση μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις.

3. Αν το προϊόν πρέπει να χορηγείται συνήθως μαζί με άλλα

φάρμακα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για δοκιμές συνδυασμένης χορήγησης που έχουν διεξαχθεί για να διευκρινίσουν σαφώς ενδεχόμενες τροποποιήσεις της φαρμακολογικής ενέργειας.

4. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν διαπιστωθεί κατά τις δοκιμές αυτές, πρέπει να αναφέρονται ξεχωριστά.

5. Η εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση που απαιτείται προς το συμφέρον των ασθενών, π.χ. όταν το θεραπευτικό εύρος είναι μικρό ή όταν προηγούμενες δοκιμές έχουν δείξει την υπερέπη ανωμαλία που μπορεί να συσχετίζονται με κυματινόμενη απορρόφηση ή ακόμα, εδώ απαιτείται, στα φαρμακευτικά ιδιοσκευεύσματα που αναφέρονται στο στοιχείο η του δρύσου 3 αυτής της υπουργικής απόφασης.

B. ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ-ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΧΑΡΤΕΛΛΕΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή ώστε να επιτρέπουν μάλιστα αντικειμενική κρίση. Κατά κανόνα οι δοκιμές αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται σε νοσηλευτικό δρυμία.

Ο σκοπός των δοκιμών και τα κριτήρια εκτίμησης, τόσο τα θετικά δυός και τα αρνητικά, πρέπει να αναφέρονται.

Τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να συλλέγονται για κάθε ασθενή μεμονωμένα και από κάθε πειραματιστή, ο οποίος αναφέρει το δυομά του, διεθνήση, έξοη, πανεπιστημιακός τετλούς και νοσοκομειακός καθηκόντα και τον τόπο δημού που έχει πραγματοποιηθεί η θεραπεία:

- 1) ταυτοποίηση του ασθενούς (π.χ. με ένδειξη του αριθμού του ιατρικού του ρακέλλου)*
- 2) τα κριτήρια με τα οποία ο ασθενής έγινε δεκτός στη δοκιμή*
- 3) η ηλικία του ασθενούς*
- 4) το φύλο του ασθενούς*
- 5) η διάγνωση και οι ενδείξεις για τις οποίες έχει χορηγηθεί το προϊόν, καθώς και το ιστορικό του ασθενούς* παρέχεται κάθε χρήσιμο πληροφοριακό στοιχείο για τις λοιπές ενδεχόμενες ασθένειες*
- 6) η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης του προϊόντος*
- 7) η συχνότητα χορήγησης και οι προφυλάξεις που λαμβάνονται κατά τη χορήγηση*
- 8) η διάρκεια της θεραπείας και η επακόλουθη περίοδος παρατήρησης*
- 9) ακριβή στοιχεία για τα φέρμακα που έχουν χορηγηθεί προηγουμένως ή συγχρόνως, δηλαδή καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης*
- 10) το εξεργυτικό διατροφικός, αν υπάρχει λόγος*
- 11) δύλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών (συμπεριλαμβανομένων των μη ευνοϊκών ή αρνητικών αποτελεσμάτων), με πλήρη αναφορά των κλινικών παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμασιών (ακτινολογικών, ηλεκτρικών, διπλών ηλεκτρογκεφαλογραφήσεων ή ηλεκτρογραφίας, εργαστηριακών αναλύσεων, κλπ.) που απαιτούνται για της αιτησης* οι μέθοδοι πρέπει να αναφέρονται καθώς και η σημασία της παρατηρησής (διαθέσιμου, αποκλίσεων που έχουν μεθόδου, ατομική δια-

κύμανση, επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής*.

12) δλες οι πληροφορίες για τις διαπιστιβέσες ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτιματέοις ή δχι, καθός και για τα μέτρα που έχουν ληφθεί. Η σχέση αυτού παρατητικού πρέπει να μελετήται με την δια ροντίδα που καταβλέπεται συνήθως για την αναγνώριση μιας θεραπευτικής ενέργειας.

13) συμπέρυσμα σε κάθε αποτυπωμένη περιπτωση.

Αν λείπει ένα ή περισσότερα από τα 13 παραπάνω πληροφοριακά στοιχεία, η έλλειψη αιτιολογείται.

Τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται παραπάνω πρέπει να διαβιβίζονται στις αρμόδιες υπηρεσίες αν Ε.Ο.Φ.

Αυτές μπορούν να τα αντιπαρέχονται ολικά ή μερικά, αν κρίνεται για πολύ ογκώδη τεκμηρίωση ή αν άλλοι λόγοι της ίδιας τάξεως το δικαιολογούν, και ειρήνων πάντως δεν υπάρχει αμφιβολία για την καλή θεμελίωση της περιλήψης και των συμπερασμάτων που αναφέρονται ~~μετατίτλωση~~ στην παράγραφο 2.

Ο θυνος της κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσημείου παρνεται τα κατάλληλα μέτρα ώστε να εξασφαλίζεται δια βλα τα πρωτότυπα έγγραφα, που έχουν χρησιμεύσει στην βάση για τα παρασχεθέντα πληροφοριακά στοιχεία, καθίστηκε η κωδικοποίηση που επιτρέπει τη συσχέτιση μεταξύ των εγγράφων αυτών και των ασθενών, φυλλάσσονται επί πέντε τουλάχιστο χρονια από την ημέρα της διαβίβασης του φακέλλου στην αρμόδια υπηρεσία του Ε.Ο.Φ.

2. Περιλήψη και συμπεράσματα

1. Οι κλινικές παρατηρήσεις, που αναφέρονται στα σημεία 1 έως 13 της παραγράφου 1, πρέπει να συνοψίζονται ανακεφαλαίωνοντας τις δοκιμές και τα αποτελέσματά τους και αναφέρονται ιδιως:

α) τον αριθμό των ασθενών που έχουν υποστεί θεραπεία, με κατανομή κατά φύλο*

β) την επιλογή και τη σύνθεση, κατά ηλικία, των ομάδων που ερευνήθηκαν και των ομάδων ελέγχου*

τον αριθμό των ασθενών που διέκοψαν τη συμμετοχή πριν από τη λήξη καθώς και τους λόγους για τη διακοπή*

δ) δταν ελεγχόμενες δοκιμές έχουν πραγματοποιηθεί υπό τις αναφερόμενες ανωτέρω συνθήκες, αν η συγκριτική ομέδα ελέγχου:

- δεν υπερβλήσθη σε καμία θεραπεία,
- έλαβε εικονικό φρμακό,
- έλαβε φρμακο. γνωστής ανέργειας.

ε) τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενέργειών που παρατηρήθηκαν*

στ) ακριβή στοιχεία για τα άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο ικνέυμα (γέροντες, παιδιά, γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης ή σε περίοδο εμμηνορρυσίας), ή των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση πρέπει να ληφθεί ιδιαίτερα υπόψη*

ζ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, δταν αυτή απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών και τη μεταβλητήτητα.

2. Τα πειραματιστής πρέπει, τέλος, στα γενικά συμπεράσματα του πειραματισμού, να αποριζεται για την

ασφάλεια του προϊόντος, υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, την ανοχή, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και δια τα χρήσιμα στοιχεία για την ενδείξεις και αντενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέση διερκετική της θεραπείας, καθώς και, κατά περίπτωση, τις ειδικές προφυλάξεις χρήσεως και τα κλινικά συμπτώματα της υπερηφανίας της δόσης.

Γ. ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΜΨΕΣΙΕΣ

1. Οι κλινικές γιατρός πρέπει πάντοτε να αναφέρει τις παρατηρήσεις του για:

α) οποιεσδήποτε ενδείξεις εθισμού, τοξικομανίας ή δυσχέρειας διακοπής του φαρμακού*

β) οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα*

γ) τα κριτήρια βάσει των οποίων ορισμένοι ασθενείς έχουν αποκλειστεί από τις δοκιμές.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν νέο φαρμακευτικό συνδυασμόν πρέπει να είναι τα δια με τα προηλεκτήρενα για ένα νέο φάρμακο και να τεκμηρίωνται το συνδυασμός ως προς την ασφάλεια και τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

ΚΕΔΔΑΙΟ ΙΙΙ

ΙΩΝΙΣΗ ΤΗΣ ΛΙΤΗΣΣΗΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣ ΛΑΒΙΔΑΣ ΚΥΛΟΧΩΡΙΑΣ ΉΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΧΕΔΙΑΣΜΑΤΟΣ

Για την εξέταση της αίτησης που υποβάλλεται κατά το δρόμο 3 αυτής της υπουργικής απόρρασης, ο Ε.Ο.Φ. ακολουθεί τις ακόλουθες αρχές:

1. Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εκτιμάται με βάση τις κλινικές δοκιμές ή τα κλινικο-φαρμακολογικά πειράματα που αφορούν τη θεραπευτική ενέργεια και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως του προϊόντος, λαμβανομένων υπόψη των θεραπευτικών ενδείξεων του στον διαθρυπο. Τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα πρέπει να υπερισχύουν των ενδεχόμενων κινδύνων.

2. Κλινικές παρατηρήσεις σχετιζόμενες με τη θεραπευτική ενέργεια και την ασφάλεια, υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενδεικούνται, αυξηνεται κατά πολύ, αν τα πληροφοριακά αυτά στοιχεία προέρχονται από πολλούς εξειδικευμένους και ανεξάρτητους ερευνητές.

3. Η ακδειδη μιας φαρμακοδυναμικής ενέργειας στον ένθρωπο δεν αριθμητεί μόνη της για να δικαιολογήσει συμπεράσματα για μία ενδεχόμενη θεραπευτική ενέργεια.

4. Η αξία των πληροφοριακών στοιχείων που αφορούν τη θεραπευτική ενέργεια και την ασφάλεια, υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενδεικούνται, αυξηνεται κατά πολύ, αν τα πληροφοριακά αυτά στοιχεία προέρχονται από πολλούς εξειδικευμένους και ανεξάρτητους ερευνητές.

5. Όταν για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών μπορεί να εποδειξεί δια δεν είναι σε θέση να παρέσχει πλήρη πληροφοριακά στοιχεία για τη θεραπευτική ενέργεια και την ασφάλεια, υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, επειδή:

α) οι ενδείξεις στις οποίες απορίζονται τα εξεταζόμενα προϊόντα παρέχει δια δεν είναι, ώστε ο αιτών δεν μπορεί λογικά να υπογράψει πειστικά πληροφοριακά στοιχεία*

β) η κατάσταση της προ- παροχής πειστικών πληροφοριακών στοιχείων*

- γ) κοινώς παραδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας απαγορεύουν τη συλλογή των πληροφοριακών ευπόνησηών στοιχείων,
- η δεύτερη κυκλοφορία μπορεί να εκδόθεται με τις ανδλουδες επιφυλάξεις:
- α) το ιδιοκεντρόμενη μπορεί να χορηγείται μόνο με ιατρική συνυπόλοιπη και, κατά περίπτωση, η χορήγηση του επιτρέπεται μόνον υπό αυστηρή ιατρική έλεγχο, ενδεχομένως σε νοσοκομεία*
- β) το ίδιο οδηγιέν και οποιαδήποτε ιατρική πληροφορία πρέπει να εργιστούν την προσοχή του γιατρού στο γεγονός διε, από κάποιες περιφέρειες, που αναφέρονται ειδικά, δεν υπέρχουν αισθητές επαρκείας πληροφοριακή στοιχεία για το εν λόγω ιδιοκεντρόμενη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΙΔΙΟΚΕΝΤΡΟΜΕΝΗ Η ΕΠΙΦΥΛΑΞΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επεζηγηματική σημείωση για την εργασία του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, περίπτωση 1, μέρος 2, παράγραφος 3, σημείο 2, προκειμένου να δοθεί δεύτερη κυκλοφορίας υπό την παρακάτω.

ΕΙΔΕΛΓΩΣΗ

Αυτές οι μελέτες έχουν σκοπό να καρδισχουν πληροφορίες σχετικές με την τοξικότητα ενός προϊόντος σε περιπτώσεις δύο προβλέπεται επενειλημμένη χορήγηση αυτού του φαρμάκου, διότι υπορόδιον να επιτυγχθούν όλες οι ανθεκτικότητες που προκύπτουν από τη χορήγηση για τη θεραπευτικός λόγους, λαμβάνοντας υπόψη τα προϊόντα του βιομετασχηματισμού.

Η διάρκεια των μελετών θα είναι συνάρτηση της συνιστώμενης χορηγίας που θα προβλεπθεί στην ένθρωπο ή της προβλεπόμενης διάρκειας έκθεσης του ανθρώπου. Προτείνονται τα παρακάτω διαστήματα χορήγησης για μια κατερχήνη συσχέτιση της διάρκειας των μελετών της χρόνιας τοξικότητας με την προβλεπόμενη διάρκεια της έκθεσης του ανθρώπου στο γάρματο.

Προβλεπόμενη διάρκεια αγωγής:

Προτεινόμενη διάρκεια των μελετών τοξικότητας με επενειλημμένη χορήγηση:

11 ή περισσότερες χορηγήσεις μέσα σε μία ημέρα

2 εβδομάδες

Σπανειλημμένη χορήγηση μέχρι 7 ημέρες

4 εβδομάδες

Σπανειλημμένη χορήγηση μέχρι 30 ημέρες

3 μήνες

Στανειλημμένη χορήγηση πέραν των 30 ημέρων

6 μήνες

Η μελέτη τοξικότητας θα διαρκέσει έξι μήνες εδώ είναι πιθανό για εκτενές ο διάρροιας στην ουσία για ένα μακροτερό διάστημα, π.χ. σε περιπτώσεις δύο πεναλαμπίδων συχνά ασυνεχής χορήγηση και συνεπάγεται συνολική έκθεση επι ένα μήνα ή περισσότερο σε διάστημα ενός χρόνου, ή διανον οργανισμός κατακρατεί τη μοναδική δύση του φαρμάκου για μεγάλο διάστημα.

Σέν χρειαστεί να γίνουν μελέτες τοξικότητας διάρκειας τριών ή έξι μηνών, θα κρέπει να προβλεφθεί εξέταση υποξείδες τοξικότητας που θα διαρκέσει δύο ή τέσσερις εβδομάδες, προκειμένου να καταρτισθεί ηλικιακά χρήσιμων δύσεων για μακροπρόθεσμη μελέτη (πρβ. 2.5).

Πρέγματι, με τη χορήγηση υπερβολικής δόσης θα επιζεύξουν ελάχιστα ζέσα μετά τη μελέτη των τριών ή και πλέον μηνών. Μια πολύ μικρή δόση πλέον, θα εμπρέσει την εμφύτευση τοξικής μεταβολής.

1.1.

Γενικές προδιαγραφές για τη μελέτη τοξικότητας με επενειλημμένη χορήγηση*

Στό παρόντημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ διευκρινίζεται στο μέρος 2, σχετικά με τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές, διτι αυτό τα πειρήματα πρέπει να δεξούν κυρίως τα δρα τοξικότητας:

" Οι δοκιμασίες τοξικότητας διέπανειλημμένης χορηγίσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή/και ανατομο-παθολογικές μεταβολές, που επερχονται από τις επανειλημμένες χορηγίσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφάνισης αυτών των μεταβολών σε συνάρτηση με τη δοσολογία.

Γενικά είναι ευκαίστο να γίνονται δύο δοκιμασίες: Μία βρακυχρόνια, διαρκείας δύο ή έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμογής.

Σκοπός αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι η επαλήθευση των οσών, της πειραματικής ασφάλειας του εξεταζομένου προϊόντος."

Επειδή διμος αυτή τις δρα μπορούν να καθορίστονται μόνο είναι δεπερεστούν, η μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση πρέπει να γίνει έτσι ώστε να αποκαλύψει τα σημεία της τοξικότητας. Αυτό σημαίνει διτι:

1.1.1.

Από έποψη μεταβολισμού και φαρμακοκινητικής του φαρμάκου, παλιός ή ήταν τα ζέσα που επιλέγονται για μακροχρόνιες μελέτες, πριν τεσεί σε κυκλοφορία το πρόδυν, να είναι δύο το δυνατόν πιεσ ή ποντή στον άνθρωπο στη συνήθισμένη ηλικιακά των πειραματόζωων που χρησιμοποιούνται κανονικά για τις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση. Σέν υπέρχουν σημαντικές διαφορές στο μεταβολισμό, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την εξισοδημητή των αποτελεσμάτων.

1.1.2.

Επάλ θα είναι τα δργανα που θα μελετηθούν και τα φαρμακολογικά αποτελέσματα του προϊόντος στο πειραματόζωο να είναι τα ίδια με αυτά που ενέχονται στην προβλεπόμενη θεραπευτική αγωγή του ανθρώπου, εφόσον αυτό είναι γνωστό και εφικτό.

1.1.3.

Η δοσολογία, η οδός και η συχνότητα της χορήγησης θα κρέπει να επιλέγονται με τρόπο έτσι ώστε να επιτρέπουν στον οργανισμό του ζέσου να λίβει αρκετή ποσότητα του προϊόντος και των μεταβολικών του, έτσι να καταβειχθούν τα δργανα δύο παρουσιεύονται επιβλαβές παρενέργειες. Στην εκπόνηση του πρωτοκόλλου θα ληφθεί υιδηφ ή η φαρμακοκινητική του ηρηγνύστος.

Σε περίπτωση συνεχός χορήγησης του φαρμάκου σε αρκετές υψηλές δόσεις, τα βασικά στόδια είναι τα ακόλουθα:

α) το φαρμακο συσσωρεύεται στον οργανισμό, μέχρι να επιτευχθεί μία κατάσταση σταθεροποίησης*

β) προσαρμογή του οργανισμο στην δέροιση του φαρμάκου, τόσο των οργάνων που κρύβεται να επηρεασθούν, δύο και των ενζύμων βιομετασχηματισμού, ή ακόμη των μηχανισμών απέκκρισης*

γ) σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ενεργοκοινήσει δεύτερη μεταβολική οδός μετά από υπερφρότερη της ημέρας μεταβολικής οδός αποτοξινωσης* μπορεί έτσι να προκύψει νέος τοξικός μεταβολής*

δ) εμφάνιση τοξικότητας στο δργανό που προκαταταν να επηρεασθεί επιδηλώνεται με εξεσθίση των ημέρας, τέλος, με παθολογικές αλλοιωσίες.

Η χορήγηση του προϊόντος στα πλαίσια της μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα αρκούσε, από ίδιον ή δοσολογίας και διέρκειας, για να επιτευχθεί το τελικό στόχο δ), έτσι ώστε να γίνει δυνατή η εκτίμηση του τύπου τοξικότητας που προκαλείται με χορήγηση υπερβολικής δόσης, καθώς και το πολλαπλότητα της θεραπευτικής δόσης που επιφέρει τοξικότητα. Στην πράξη δεν μπορούν να χορηγηθούν διά τα φάρμακα σε δόσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα στο δργανό που κρίνεται να εκπρεπεσθεί. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να αποδειχθεί ότι η δόση που χορηγήθηκε είναι η μεγαλύτερη δυνατή, και διά το φάρμακο ακορροφήθηκε από την οργάνωση.

2. ΔΙΣΥΛΠΗΝΙΕΣΙΣ ΕΜΠΤΙΑ ΜΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΙ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ

2.1. Ποιδητήτα του φαρμάκου

Η δραστική ουσία θα κρέπει, κατά το δυνατό, να παρουσιάζει το διό φάρμακο προσμένεων με το προϊόν που θα τεθεί σε κυκλοφορία. Εάν, στην οριστική μορφή χορήγησης, η φαρμακευτική ουσία παρουσιάζει προσμένεις σημαντικά διερροετικές, ποσοτικές και ποιοτικές, από δ, τι η παρτέδα που εξετάστηκε, πρέπει να ληφθούν διλλα μέτρα για τον έλεγχο της ενδεχόμενης τοξικότητάς τους. Εάν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, τα φυσικά χαρακτηριστικά του, δημιούργησης των σωματιδίων, μπορεί να είναι σημαντική για αυτό, οι φυσικές ιδιότητες και η σταθερότητα της ουσίας που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές τοξικότητάς με επανειλημμένη χορήγηση θα πρέπει να καθορίζονται σε ίδιες περίπτωση. Όταν, σε εξέταση τοξικότητάς αυτού του είδους, χρησιμοποιείται δραστική ουσία από περισσότερες παρτέδες, θα πρέπει να σημειώνεται καὶ να αναγνωρίζεται κάτιο παρτέδα. Η παρτέδα ή οι παρτέδες που χρησιμοποιούνται στις μελέτες τοξικότητάς με επανειλημμένη χορήγηση δεν πρέπει να έχουν βαθμό καθαρότητας μεγαλύτερο εκείνου που έχουν οι παρτέδες που προορίζονται για το τελικό προϊόν. Όταν το φάρμακο χορηγείται με την τροφή ή το πόσιμο νερό, πρέπει να είναι βέβαιο διά την παραμένει σταθερό σ' αυτό το περιβάλλον.

Ένα νέο έκδοχο που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά θα πρέπει να δοκιμάζεται σύμφωνα με τα διάλα χριτήρια που ισχύουν για τις νέες δραστικές ουσίες.

2.2. Διέρκεια χορήγησης

Η χρονική διέρκεια αυτών των μελετών θα πρέπει να εξαρτάται από την προτεινόμενη θεραπευτική χρησιμοποίηση στον διάφορο (βλέπε παράγραφο 1).

2.3. Τρόπος χορήγησης

Κάθε φορά που είναι τεχνικά δυνατό, το προϊόν θα χορηγείται δια της οδού που προβλέπεται για τον διάφορο και είναι επιθυμητό να αποδεικνύονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα με αυτή την οδό χορήγησης. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση με διάλογο τρόπους. Η χορήγηση με σισινοή μελετάται ξεχωριστά. Η ποιδητήτα του φαρμάκου που απορροφάται από το προτεινόμενο σημείο χορήγησης θα πρέπει να είναι γνωστή από μελέτες φαρμακονητικής. Όταν το προϊόν ενσωματώνεται στην τροφή ή χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού, ο αιτών πρέπει να αποδεικνύεται δια πρέγματα απορροφάται μια αποδεκτή και καλύτερη δοσηρότητη ποσότητα φαρμάκου. Σε περίπτωση ενσωμάτωσης της εξεταζόμενης ουσίας στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, είναι αναγκαίο να γίνεται μια τακτική ρέθμιση της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στην τροφή ή στο πόσιμο νερό. Ωστε να πραγματοποιούνται οι αναγκαίες προσερμογές σε σχέση με την ανάπτυξη του πειραματίσμου και τις αλλαγές στην ποσότητα.

Επιδέδομα από τη γενική τοξικότητα, θα πρέπει καὶ η πιθανότητα τοπικής τοξικότητας στο σημείο της χορήγησης να απονελεύτεται αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής, π.χ. διανο το φάρμακο αλεύφεται στο δέρμα ή χορηγείται ενδοκολπικά, ενδογαλερίας, ενδομυικάς, από το ορθό, υποδορών, ενδοαρθρικής, ενδορρραγικής, στον επιπεριφύτη, ενδορρεινικής και στα άλλα ή με εισπνοή.

2.4. Συχνότητα χορήγησης

Η συγκέντρωση ορισμένων προϊόντων στον οργανισμό φτάνει σε εκπλεό διερροποίηση μέσω διανο τα προϊόντα αυτά χορηγούνται σε τακτική καθημερινή δοσολογία. Κανονικά, η χορήγηση ενδέδομα 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 βραδεῖα, η μείωση της συχνότητας χορήγησης μπορεί να γίνεται δεκτή. Ήλια υψηλή ταχύτητα αποβολής ή μια γαστρική δυσανεξία μπορεί να υποχρεώνει σε χορήγηση των προϊόντων περισσότερο από μία φορά την ημέρα.

2.5. Δοσολογία

Η χορήγηση πρέπει να περιλαμβάνει:

a) Ήλια ισχυρή δοση, κατάλληλη για την προβληση τοξικότητας στο υπό μελέτη δργανό κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό ή, αν δεν είναι δυνατό, για την προβληση μη ειδικής τοξικότητας ή για να επιτευχθεί το δριο που επιβλήθεται από τον διγο της χορήγησης.

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

b) Ήλια πολύ μικρή δοση, αρκετή για να προκαλέσει κάποιο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα ή το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, ή για να δημιουργήσει συγκεντρώσεις στο αίμα αντιστοιχες με τις συγκεντρώσεις που, σύμφωνα με τις προβλέψεις, θα πρέπει να παράγουν τα αποτελέσματα αυτή στον ένθρωπο.

c) Ήλια ενδιάμεση δοση, δημιούργησης κάποιας δραστικής και της καρκηλής δοσης.

d) Η δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες ομίδες ελέγχου σε ορισμένες περιπτώσεις μία θετική ομίδα ελέγχου μπορεί να είναι αναγκαία.

Εντούτοις, οι παραπόνω παραπορήσεις δεν ισχύουν διανο την προβληση τοξικότητας είναι το διό το φάρμακο δυναμικό αποτέλεσμα. Παράδειγμα, η υπογλυκαιμία που προκαλείται από τη χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Ο πειραματισμός θα πρέπει να επισημανει τους λόγους που τον οδηγούν στην επιλογή αυτών των δοσολογικών σχημάτων.

2.6. Προφράκα

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

3. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ Τ

3.1. Ζωικά είδη: εκλογή... ποσός
Τα ζωικά είδη θα πρέπει να επιλέγονται από το δυνατό, να επιλέγονται προς τον άνθρωπο, από φαρμα-

κοκινητική δροφή, 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 ζωικό είδος, με τρόπο που να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για το ενδρος μεταξύ θεραπευτικού και τοξικού αποτελέσματος.

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

Η χρησιμοποίηση ζώων SPF συνήθως υσχυροποιεί την αξιοπιστία της μελέτης.

3.2. Φύλο

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

3.3. Ηλικίας των ομάδων

Καθώς 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 διαφορετικά σημαντικά τοξικολογικά αποτελέσματα που οφείλονται στη θεραπεία*

β) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατή η διανταση 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 παραμείνει ένας ορισμένος αριθμός ζώων στο τέλος της περιβόλου 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 μελετηθούν στα χρησιμοποιούμενα είδος και στελέχη έχουν επίσης ενδιαφέρον για τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων. Βασικότερος, το μέγεθος των ομάδων μαρτύρων και των ομάδων πειραματοζώων θα περιορίζεται πλάντοτε 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 ενδρος ζωικού μοντέλου για την επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας στον άνθρωπο. Η αετία του μοντέλου, δύον αριθμό του άνθρωπου, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιοτική ομοιότητα μεταξύ του ζωικού μοντέλου και του ανθρώπου. Γενικά, η ομοιότητα αυτή δεν είναι γνωστή. Για να μειωθούν οι κίνδυνοι λάθους προκλούμενου παρά την ενέργεια ή την έλλειψη ενέργειας του φαρμάκου σε κάποιο συγκεκριμένο είδος, ο πειραματιστής θα πρέπει να χρησιμοποιεί τουλάχιστο δύο είδη, από τα οποία το ένα δεν θα πρέπει να ανήκει στην κατηγορία των τρωτικών. Η εκλογή των ειδών θα πρέπει να αιτιολογείται (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

4. ΣΥΝΟΨΗΣ ΔΙΑΒΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

Οι συνθήκες διαβίωσης των ζώων πρέπει να είναι πολύ καλές και να συνδιέχουν 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 συνθήκες αυτές πρέπει να περιγράφονται στην έκθεση.

5. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΕΣ

5.1. Τιμές πριν από την σγηνή και ενδεικτικές τιμές
Ενδεικτικές τιμές σχετικές με την ομάδα των ζώων απαλτούμενη για τα μικρά ηλιαστικά, και μάλιστα για διες τις μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβλητές.
Στην περίπτωση ζώων μεγαλύτερου μεγέθους, οι τιμές αυτές, πριν από την αγωγή, πρέπει να μετρηθούν στα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη.

5.2. Παραγκολούθηση κατά τη μελέτη

5.2.1. Γενική παραγκολούθηση

Σε ζώα πρέπει να παρακολουθούνται γενικές κατά τη διάρκεια της μελέτης και πρέπει να εξετάζονται τα ακόλουθα:
κατανάλωση τροφής, βάρος σώματος, αιματολογία, κλινική κημεία, ανδροστερόν, ορθαλμολογία, ηλεκτροκαρδιογράφηση φημια και γενική συμπεριφορά. Η επιλογή των τεχνικών που θα χρησιμοποιηθούν και η εκλογή των άλλων δοκιμασιών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τη σημερινή κατάσταση των γνώσεων και το χρησιμοποιούμενος ζωικός είδος. Στην περίπτωση των τρωτικών, αν απαλτούνται ηλεκτροκαρδιογράφημα και ορθαλμολογική εξέταση, ή όλες ειδικές εξετάσεις, δυντες μπορούν να γίνονται μέρος σε ένα περιορισμένο αριθμό ζώων για κάθε επίπεδο δοσολογίας.

5.2.2. Συχνότητα παραγκολούθησης

Η συχνότητα των εξετάσεων, εκτός από τη φρέση πριν από την αγωγή και από την τελική παραγκολούθηση, πρέπει να εξαρτήσται από τις εκδηλώσεις της τοξικότητας καθώς και από τη γραμματική του φαρμάκου.

Οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης της συλλογής δειγμάτων αιματος) που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγκολούθησης θα πρέπει επίσης να γίνονται στους μέρτυρες και δεν θα πρέπει να επηρεάζουν τα πειραματόζωα έτσι ώστε να υπάρχει κλινικός να επηρεασθεί η τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων του ελέγχου τοξικότητας.

5.2.3. Κατανάλωση τροφής

Εφόσον τα προβότα χορηγούνται μέσω της τροφής, πρέπει να δινεταιειδητή προσοχή στην επέδραση του προϊόντος στην κατανάλωση των τρωτικών. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη λήψη του φαρμάκου.

5.3. Τελική παραγκολούθηση

Οι τελικές παρατηρήσεις πρέπει να είναι δύο το δυνατόν περισσότερο πλήρεις. Ως πρέπει να γίνεται αυτοφύα σε δύο τα ζώα. Η ιστοπαθολογική εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται στις ομέδες κληπτής και στις ομέδες μερτυρίες, σε δύο τα δργανά και σε δύος τους ιστούς που αναφέρονται στο παρέρητημα.

Στα τρωτικά, η εξέταση των ομάδων που έλαβαν τις μικρότερες δόσεις μπορεί να περιοριστεί στα δργανά και στους ιστούς που εμφανίζουν παθολογικές αλλοιώσεις κατά την αυτοφύα. Για τα λλατά είδη, δύτινα χορηγούνται μικρός εριθμός ζώων, η ιστοπαθολογική εξέταση των ιστών πρέπει να γίνει για δύο τα ζώα και για δύος τις δόσεις.

Αν δεν έχει γίνει μικροσκοπική εξέταση των οργάνων, πρέπει να γίνει εγκλεισμός σε παραφύλη και τορές φυκτικού μικροτύμου που θα διατηρηθούν για διάστημα πέντε ετών από την ημερομηνία της διάθεσης του φαρμάκου στο εμπόριο, με σκοπό την ενδεχόμενη εξέταση τους. Τυχόν ιδιαίτερητες της κατανομής του φαρμάκου μπορεί να επιβάλλουν την διενέργεια συμπληρωματικών ιστοπαθολογικών μελετών.

ΕΠΙΦΡΑΓΜΗΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η σημαντική ανάπτυξη της ανοσοβιολογίας και η αναγνώριση της σπουδαιότητάς της μας επιβάλλουν να προσέξουμε τις παρενέργειες των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα, έστω κι αν η επέδραση αυτή δεν υπάγεται στην προβλεπόμενη δράση τους. Ήταν τέτοια επέδραση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες δευτερογενείς επιδράσεις (επηρεασμός των μολδώνσεων, καρκινική). Επομένως, είναι πολύ σημαντικό, μετά το άριστη της τοξικολογικής μελέτης, να γίνεται μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση του θύμου αδένα και ορισμένων λεμφογαγγίων. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επισημάνουν διά τα αποτελέσματα των ηρεμών στο ανοσοβιολογικό σύστημα και κατά συνέπεια θα δεξέουν αν είναι αναγκαία η διενέργεια συμπληρωματικών δοκιμών.

Δεδομένου ότι οι σημειευμένες γνώσεις μας στον τομέα αυτό αυξάνονται με την ρυθμό, ο δοκιμές που πραγματοποιούνται για την εξακρίβωση των ανοσοβιολογικών αποτελεσμάτων ενδέι φαρμάκου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόδο ή των επιστημονικών γνώσεων τη συγκεκριμένη στιγμή.

ΣΥΝΕΠΑΙΣΣΑ

Ο πειραματιστής πρέπει να συναγάγει τα συμπερίσματα των μελετών αυτών.

Προσδρητημα Α

Κατάλογος των ιστόν που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαστικά κάθε μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση.

- Νοκροσκοπικές αλλοιώσεις
- Ηδες ιστόν ή δγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγίων)
- Λιματικό επίχρισμα (σε περιπτώσεις αναιμίσες, υπερτροφίας θύμου, λεμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλιακό στέλεχος
- Μαζικός αδένες
- Σιελογόνος αδένες
- Στέρνο, μηρός ή σπένδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και του μυελού των οστών)
- Υπόφυση
- Θύμος
- Τραχεία
- Πνεύμονες
- Καρδιά
- Θυρεοειδής
- Οισοφρήγος
- Στόμαχος
- Λεπτό έντερο (μέθοδος "ROULEAU SUISSE")
- Κώλον
- Ήπαρ
- Χοληδόχος κόστη
- Ηδγκρεας

- Πεμπρολ
- Βιπνεφρότοινα
- Συραβάνγος κόστη
- Προστάτης
- Έρχεις
- Ρωτίμες
- Μίτρα
- Βγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
- Οφθαλμού
- Νικτιαίος μυελός

Προσδρητημα Β

Διεξαγωγή των δοκιμών τοξικότητας από εισπνοής

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

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

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

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

β) το φάρμακο και το πρωθητικό αέριο μπορούν να αλληλεπιδράσουν μέσα στον οργανισμό, ή

γ) το εισπνεύμενο μπορεί να έχει τοπική επίδραση στις αναπνευστικές οδούς, η οποία επίδραση είτε είναι βραχυπρόθεσμη (επίδραση στη λειτουργία των κροσσών ή δλλα σημεία τοπικού ερεθισμού) είτε είναι μακροπρόθεσμη (εμβολίμα, βρογχίτιδα, κακοήθης γεοπλαστική).

Τα αερολόγματα 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 αλλοίωσης των φαρμάκων στον πεπτικό σωλήνα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, έναια δυνατό να έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες του φαρμάκου με τη χρησιμοποίηση δλλων τρόπων χορήγησης, με αποτέλεσμα να έχει ήδη πραγματοποιηθεί εκτεταμένη τοξικολογική βελτείνη για τους δλλους τρόπους τη στιγμή κατά την οποία προβλέπονται οι ειδικότητας μέσω εισπνοής.

Σε δλλες περιγια, δταν πρόκειται τοπικό, δπως οι βλεννολυτικές μελέτη που χρησιμοποιούνται δλλους για είναι χωρίς αντικείμενο ή μέση πρόβγραμμα τοξικολογικής για να λαμβάνει υπόψη τις φαρμακολογικές γνώσεις

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πληροφορίες για τις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας πρέπει να κοινοποιούνται με τον ίδιο τρόπο που ισχύει για όλη τοξικολογική μελέτη.

Οι άλλες πληροφορίες που πρέπει να παραχθούν αφορούν τα χαρακτηριστικά του αερολύματος, και ειδικότερα την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων ή των σταγονιδίων της δραστικής ουσίας και τη φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της ουσίας ή των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρωθητικός αέριος.

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

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**3.1. Χορήγηση**

Η μέθοδος χορήγησης εξαρτάται από τη φύση της ουσίας και από την προβλεπόμενη χρησιμοποίηση στον άνθρωπο. Για τις μελέτες οξειδας τοξικότητας πρέπει να χορηγείται η ουσία απευθείας στις αναπνευστικές οδός μέσω ρινοτραχειακού σωλήνα ή με τραχειοτομή. Κατά τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να καθοριστεί απευθείας η χορηγούμενη ποσότητα.

Στην περίπτωση μελετών με έκθεση μεγάλης διέρκειας, κατά γενικό κανόνα, θα είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση θαλαμών έκθεσης "κεφαλής μόνο" ή "μύτης μόνο" ή κροσώπεων εισκυνοής. Σε περίπτωση έκθεσης όλου του σώματος, η απόδειξη ουσιών στο δέρμα, στο τρέχια, στις ανώτερες αναπνευστικές οδός, 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 διτι η μέθοδος χορήγησης επιτρέπει στην ουσία να φένται στο επιθυμητό σημείο δράσης.

3.2. Δοσολογική επέτεια χορήγησης

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ανέλογα με την περίπτωση, τρία δοσολογικά σχήματα και μία ή περισσότερες ομάδες-μέρτυρες για τις μελέτες εργαζόμενης χορήγησης. Είναι δυνατό να εκτευχθούν διαφορετικά επίπεδα έκθεσης στα φέρμακα μεταβάλλοντας τη συγκεντρωση στης εισπνευσμένης ουσίας ή μεταβάλλοντας τη διέρκεια της έκθεσης. Κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος, θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά το δυνατό, οι διεισδυτικές με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες τοξικότητας με όλους τρόπους χορήγησης.

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

3.3. Διέρκεια της μελέτης

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

ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΙΚΗ ΕΛΙ ΠΛΑΤΑΣΙΔΙΩΝ

Ο τόπος μεταβολισμού του φαρμάκου που χορηγείται με εισπνοή μπορεί να διαφέρει από αυτόν που παρατηρείται διαφέροντας αν υπάρχουν φαρμακοκινητικές ή μεταβολικές διαφορές που επηρεάζουν την εργασία των τοξικολογικών μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με εισπνοή.

Στην περίπτωση κατά την οποία πραγματοποιείται βιομετα-

τημετασιμόδειο στον ίδιο τον πνεύμονα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα ενζυμισμής επιγειογής της διαδικασίας αυτής.

5. ΖΩΑ

Τα χρησιμοποιούμενα πειραματόδωσα στις μελέτες αυτές πρέπει να είναι επηλεγμένα πνευμονικά λοιμώξεων και να μην υπάρχουν στους κυνόδοντους άλλων πνευμονικών πελμάτων.

Οι αριθμός των χρησιμοποιούμενων πειραματοδώσεων σε κάθε ομάδα θα πρέπει να επιλέγεται λαμβάνοντας υπόψη τις ανιγνώσκιες της στατιστικής ανάλυσης, της διάρκειας του πειράματος και του αριθμού των παρατηρήσεων, των μετρήσεων και των ενδιδιέσσων θεατήσεων που πραγματοποιούνται κατά την περίοδο της έκθεσης. Θα επιλέγεται, μεταξύ των ζώων που θα χρησιμοποιούνται για δλες τις μελέτες με επιλεγμένη χορήγηση, τουλάχιστον ένα τρικτικό που ένα μη τρικτικό.

ΠΑΡΑΤΗΣΙΣΙΣΙΣ

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

Αν το φέρμακο πρέπει να χορηγείται κατ' επαναλήψη, θα απαιτηθούν ειδικές μελέτες για τον έλεγχο της λειτουργίας των κροσών και της μικροχλωρίδας.

Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου και του πρωθητικού αερού στο αίμα, ή κάθε μέθοδος εκτίμησης της απορρόψης του φέρμακου και του πρωθητικού αερού, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κανονικά χρονικά διεστήματα με την ευκαιρία των δοκιμών επανελληγήσεων χορήγησης.

Τελική εξέταση

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, δλα τα ζώα θα υποβληθούνται σε αυτοΐδια και σε πραγματοποιείται έξέταση των ιστών τους διας γίνεται και στις άλλες περιπτώσεις τοξικολογικών μελετών.

Στις περιπτώσεις μελετών μέσω εισπνοής, θα πρέπει να ζυγίζονται οι πνεύμονες διαν των ζώων και να γίνεται ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστών από δλα τα εκτεθειμένα σημεία του αναπνευστικού σιλήνα και του σήστημος λειρικού ιστού.

ΠΡΟΥΣΙΛΕ ΤΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτέλεσμα πρέπει να παρουσιάζονται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας και ο πειραματίστης θα πρέπει να συνάγει τα καταλληλα συμπερέσματα από τη μελέτη που πραγματοποιήσε.

ΠΑΡΑΤΗΜΑ III**ΜΕΛΤΕΣ ΤΗΣ ΑΚΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Σπειρηγηματικό σημείωμα για την εμφρομογή του παραρτήματος που οδηγείται 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφος Γ και Δ, για την έδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου.

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των επιπτώσεων στη λειτουργία της αναπαραγωγής θα διεξάγεται σε δλα τα νέα φέρμακα σε τρόπο που να ήνει εμφανή κάθε επίπτωση σημειώνεται με τη γενετική συμπεριφορά, καθώς και κάθε επίπτωση που είναι δυνατό να συνεπάγεται απώλεια του εμβρου ή εμβρυικής ανιχνεύσεως ή να προενήσει γενετικές αλλοιώσεις, διας:

- I) τροποκοίηση της γονιμότητας ή της πιελανθητικής γέννησης μη φυσιολογικών νεογέννων λόγω αλλοιωσεων των αρρένων ή/και θηλέων γαμετών,
- II) παρεμβολή στην ανδρετηξη του γονιμοποιημένου αρρών στα στάδια της προεμφύτευσης και της εμφύτευσης,
- III) τοξικές επιπτώσεις στο πρώτο στάδιο ανδρετηξης του εμβρόνου,
- IV) τοξικές επιπτώσεις στα μετέπειτα στάδια ανδρετηξης του εμβρόνου,
- V) τροποκοίηση της φυσιολογίας της μητέρας, που συνεπάγεται δευτερογενείς επιπτώσεις στο έμβρυο,
- VI) επιπτώσεις στην ανδρετηξη της μητέρας ή του πλαισιού της κυρίας,
- VII) παρεμβολή στον τοκετό,
- VIII) επιπτώσεις στη μεταγεννητική ανδρετηξη και το θηλασμό του τέκνου και τη μητρική φαλακτοφορία,
- IX) δύομερες επιπτώσεις στο τέκνο.

ΕΙΛΙΚΡΙΣΗ ΓΥΝΑΙΚΑΣΙΣ

Τα επεξηγηματικά αυτά σημειεύματα δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως απαρέβατες επιταγές και δεν είναι υποχρεωτικό να εφαρμόζονται συστηματικά. Πρέπει να ερμηνεύονται ελαστικά και σδικώνα με την προτεινόμενη χρήση του φαρμάκου. Είναι απαραίτητο να αιτηθούνται η επιλογή των μελετών.

1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΣΙΑΣΕΙ

Οι μελέτες εμβρυικής τοξικότητας θα πρέπει να κανονικά να πραγματοποιηθούν επί δύο ειδών θηλαστικών, νο ένα από τα οποία για μην ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι μελέτες για τη γονιμότητα καλύπτουν για την περιγεννητική περίοδο την πραγματοποίηση του θηλαστικού επί ενδεικόντων.

Αν ζέρουμε ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι παρεμφερής με το μεταβολισμό του φαρμάκου αυτού στον διάφορο, καλύπτεται να κρητικοποιηθεί αυτό το είδος. Καλύπτεται να από τα επιλεγέντα είδη να είναι το δέιο με αυτό επί του οποίου διεξήγονται μελέτες για τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα. Άν τα αποτελέσματα των μελετών επί των δύο τρωκτικών είναι αντιρρτικά, μπορεί να κρειτούστε να διεγκαθούμε μελέτες επί ενδεικόντων. Πρέπει να καθοριστούν τα είδη και τα γενετικά στελέχη που κρητικοποιούνται σε αυτές τις μελέτες.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Κανονικά, το φάρμακο θα χορηγείται σε τρεις διαφορετικές δοσολογίες. Η ισχυρότερη δόση πρέπει συνήθως να καταδεικνύεται μια κίνηση τοξικότητας για τη μητέρα, π.χ. μια μείωση της αδενογήσης του βέρους. Η ασθενέστερη δόση πρέπει να επαρκεί για να προκαλεί φαρμακοδυναμική αποτελέσματα παρέμβολα με το επιπτούμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα ή για να εξασφαλίζεται συγκεντρώσεις στο αίμα παρέμβολες με εκείνες που απαλτούνται για να προκληθεί το αποτέλεσμα (αυτή η σύσταση δεν εφαρμόζεται στο δέιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα είναι αιτία τοξικότητας). Η ενδιέλιμη έστιν μπορεί να είναι γνωμετρικής μέσος της μικρότερης και της μεγαλύτερης.

Στο φάρμακο χρειγόταν από την οδό ή τις οδούς που προβλέπονται και για την αλεινική χορήγηση.

Τα προγράμματα μελέτης των επιδρόσεων των φαρμάκων στην ενυπεργειακή λειτουργία περιλαμβάνουν καναράχην:

a) μελέτες εμβρυντοξικότητας: χορήγηση σε δύο είδη φύων (το ένα να μην είναι τρωκτικό), καθ' όλη τη διάρκεια της οργανογένεσης*

b) μελέτη γονιμότητας (σε ένα είδος τουλάχιστον). Η χορή-

γηση σε αρσενικά και θηλυκά ζώα γίνεται αρχετέ πριν το ζευγάρωμα θετε να φανούν διαφορές οι επιδράσεις του φαρμάκου στη γαμετογένεση. Τα ζώα που παίρνουν το φάρμακο μπορεύουν με ζώα που επίσης παίρνουν το φάρμακο.

Σε περπάτωση δημιουργικής, πρέπει να ξαναγίνεται η μελέτη με ζώα που παίρνουν το φάρμακο τα οποία θα ζευγάρωνται με ζώα που έχουν παίρνουν. Μετά το ζευγάρωμα, τα θηλυκά συνεχίζουν να παίρνουν φάρμακο καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Τα μισά θηλυκά θα θυσιαστούν κατά την κύηση, κατά προτίμηση λίγες μέρες πριν από την προβλεπόμενη ημερομηνία του τοκετού, και τα έμβρυα θα παρατηρηθούν με κατσαρική τομή και θα εξεταστούν. Τα υπόλοιπα θηλυκά γεννούν κανονικά και μεγαλύγουν τα μικρά τους.

γ) σε ένα είδος τουλάχιστον, μελέτη περιγενετική: Η αγαγή καλύπτεται το διάστημα της κύησης από το τέλος της οργανογένεσης μέχρι τον τοκετό και το διάστημα του θηλασμού μέχρι τον απογαλακτισμό.

3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΖΩΩΝ

Για κάθε επίπεδο δύσης κρητικοποιούνται αριθμός ζώων ικανός να εκτερψει έγκυρη εριπηνεία των αποτελεσμάτων. Σετώς από τα πρωτεύοντα, ο ελάχιστος αριθμός ζώων που προτείνεται για κάθε επίκεδο δύσης είναι:

a) μελέτη εμβυσικής τοξικότητας: 20 έγκυα θηλυκά για τα τρωκτικά, 12 έγκυα θηλυκά για τα άλλα είδη*

b) μελέτη γονιμότητας: 24 θηλυκά και 24 αρσενικά*

γ) μελέτη περιγενετικής: 12 έγκυα θηλυκά.

Σεν κρητικοποιηθεί και τρίτο είδος, προτείνεται να εκτελεγεί με τρίτο τρίτο ο αριθμός των ζώων που παίρνουν φάρμακο και ο αριθμός των μαρτύρων, θετε ακό τη μελέτη να εξακούσονται σαρή ουπιτρόβιαται.

4. ΕΠΕΤΗΚΥΚΛΙΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Πρέπει να δοθούν πλήρεις διευκρινίσεις για τον ενσταύλισμό και την τοποθέτηση των ζώων σε μλαζές. Η διετροφή (και τα πρόσθετα) πρέπει να καθοριστεί με κάθε λεπτομέρεια.

5. ΔΙΑΡΗΓΟΥΜΕΝΗΤΙΚΗ

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης αναπαραγγίζεται να πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φαρμακοκινητική του προϊόντος στο έγκυο θηλυκό. Ο βαθμός έκθεσης του εμβρύου στο φάρμακο θα πρέπει να καθορίζεται, δύο είναι εφικτό τεχνικές.

6. ΛΕΠΙΔΟΣΤΗΣΗΣ

a) Οι πρίνει να εξετάζονται τα έμβρυα που κυοδορούνται από θηλυκά και παίρνουν φάρμακο κατά την ειρρυγένεση. Τα ζώα δύο πρέπει να θυσιαστούν και τα έμβρυα να παραληφθούνται με κατσαρική. Εμπεινεται ο αριθμός των ωχρών σωματών, σημείων εμφτευσης (ορατών σημείων και δύο προσδιορίζονται με ειδική μέθοδο, π.χ. κατά τη μέσον ΣΛΙΖΙΣΚΥ), πολυνδρομίδων, καθόδις και το βέρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Είναι έμβρυο εξετάζεται δύο απόρδ τις εξωτερικές ανωμαλίες και γίνεται επίσης κατελλήλη εξέταση του σωματού ή/και των σπλαγχνών. Ήδες φορές που καρατηρεύεται εμφανής ανωμαλία, γίνονται οι κατελλήλης συμπληρωματικές εξετάσεις. Τα αιρόσιμα ψηλή ποσοστή παλινόργυιάν είναι τα ιδιαίτερα αίσθοπρώσιμα, γιατί μπορεί να σημασίει για την έναση της στην πρότιτο στάδιο της κύησης.

b) Επη μελέτη γονιμότητας που θυσιάζονται κατά την κύηση, τα έμβρυα παίρνουν με κατσαρική και

σημειώνονται τα ακόλουθα στοιχεία: ο αριθμός των αγριών εγκατέλιων, τα σημεία εμφάνισης, παλινδρομίας, καθώς και το βήρος και το όβλο πέρα από τον βήρο.

Από τα θηλυκά που πήραν το φέρμακο στη μελέτη φυνιμότητας και που γέννησαν κενοντικά και μεγάλωσαν τα μικρά τους ως τον εκογελαστισμό, αρκετά μικρά θα διεπιφέρουν ζωτικά, ώστε να μεγαλύσουν και να κρυπτικεύσουν σε περιετέρω μελέτες. Οι εβεταστόν τα θηλυκά συμπτώματα του φαρμάκου στα μικρά δύον αφορά αναφέλες της αιώνης, της δραστηριότητας της συμπαραγοράς. Οι προσδιοριστές η ικανότητα αναπαραγής των μικρών, επιτρέποντας τουλάχιστον σένες αρσενικό και ένα θηλυκό από πέρα γεννή να ζευγορέσουν και να γεννήσουν μία φορά (δεν αποσκοπεύται ζευγόρωμα αδελφούς και αδελφής).

- γ) Τα θηλυκά που πήραν το φέρμακο πριν και μετά τη γέννηση θα πρέπει να φερούν να γεννήσουν φυσιολογικά* τα μικρά εξετάζοντας κατά τον απογελαστισμό.

*Όλα τα ζενά που θυσιώνονται στο τέλος της περιβόν του θηλασμού θα υποβληθούνται σε πλήρη νεκροφύση. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα διεπιφέρεται στη ζενή μέρος των αιγοδόνων μέχρι την ενιαίωνση για να εκτιμήσει η συναπαραγωγή τους ικανότητας και να προσδιοριστούν οι διφήνες επικτήσεις του φαρμάκου, ιδίως αναφέλες στη συμπεριφορά, την αιώνη και την δραστηριότητα.

7. ΓΙΛΠΕΡΙΚΗΜΑ

Ο πειραματιστής πρέπει από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να βγάλει γενικές συμπεράσματα επισημαζόντας είτε:

- δια όντων υπέρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαστικές επικτήσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής, είτε
- δια όντων υπέρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαστικές επικτήσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής που πρέπει να προσδιοριστούν, είτε
- δια όντων δεδομένα δια όντων επιτρέπουν να εξακούσουν συμπεράσματα.

Εάν έχουν παρατείχει ορισμένες μελέτες, ο πειραματιστής πρέπει να ειπειλογίσει την παρέλευψη αυτής.

Προσδρομή

Διδρυκά της γενετογένεσης

Κατά τις μελέτες πάνω σε τρικτικές, η χορήγηση φαρμάκου στο αρσενικό πρέπει να διερκέσει 60 τουλάχιστον ημέρες και στο θηλυκό 14 τουλάχιστον ημέρες πριν από τη συνεργεση. Τα ζενά πρέπει να είναι ηλικίας 40 περίπου ημερών στην αρχή της φαρμακευτικής αγωγής. Με τα σημερινά δεδομένα γνίσεων, οι χρόνοι αυτούς διευρύνονται απόδεκτοι.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΔΥΣΚΙΤΟΤΗΤΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την ειρημογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΕ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφος 2, κροκετμένου να χορηγηθεί διετεις ανικλοφορίας νέου φαρμάκου.

Το ισχυρότερο αποδεικτικό στοιχείο για το αν μία χιρική ένεση παρουσιάζει εκνόνο καρκινογένεσης για τον διάρροπο είναι επιβεβαιολογητική φύσης, αν και τα πειραστήρα προέρχονται που έχουν αναγνωριστεί σαν καρκινογόνα για τον διάρροπο είναι καρκινογόνα και για τα πειραστήρα του εργαστηρίου. Δεν έχει αποδειχθεί δια όντων σε καρκινογόνες για τα ίδια ουσίες είναι καρκινογόνες

και για τον διάρροπο, αλλά είναι δύσκολο να διαδερμίσεται πανεύς δια όντων δεν είναι καρκινογόνας για τον διάρροπο δια όντων αυτό δεν είναι αποδειχθεί σαράντα κατά τις δοκιμές άντα ζενά.

Η προέκταση των συμπερασμάτων στον διάρροπο αποτελεί μία δύσκολη διεύλιψη, ίσως αυστηρή. Ως ιδεόδεις θα ήταν να ξεναλισούν οι μηχανισμοί που επιτέθουν ελεγχητή της συγχρητικής της κειραματικής δρυσης και να καλοριστεί αν μηχανισμοί τέτοιου είναι, στους οποίους ενδέχεται συγκεκριμένες βιοχημικές οδοί που οδηγούν στη δημιουργία πρεγματικής καρκινογόνου ουσίας, λειτουργών και στον διάρροπο. Ως κριτήριο στα οποία στηρίζεται η κατά προέκταση εξαγωγή συμπερασμάτων μικρούν να ποικιλλουν ανάλογα με το εξεταζόμενο φέρμακο, τη σεξιδιαζόμενη χρήση του φαρμάκου αυτού, τη δύση και τον τρόπο χορήγησης αρενός, τα έλαια, τον εντοκισμό, τη συγχρητική των ζημιών και την απαιτούμενη πειραματική δύση αιτετέρου.

Η πιθανότητα κενόνου καρκινογένεσης στον διάρροπο αυξάνεται εμβολίου υπέρχει μεγάλη παραγωγή καιοθύνων δρυσης σε συγκεκριμένο ιστό, δια όντων θετεί στο πειραματόδιο η υπό εξετασή ουσία με την έδια οδό που δια όντων προκαλείται στον διάρροπο και σε ίση ή μικρότερη δύση στην αιώνη που προκαλείται των ελεγχτητών. Εμπιστεύεται, καθώς δεν υπέρχει πειρτική επιδειξη για την όπαρη κατότατου ορόου, η ανάγηση της συγχρητικής καλοθύνων δρυσης, ή καιοθύνων δρυσης σε πειρίτων μεγαλύτερης δύσης, ή με μείωση της λανθάνουσας περιβόλου, πρέπει να θεωρηθούν δια όντων εμπεριέχουν κενόνους για τον διάρροπο. Ηδήπατα πειραστήρες συνδίκησες ο καρκινογόνος παρέγοντας διευρέται γενικά λιγύτερο δραστικός και ο κενόνος μπορεί ζωσικά ευκολότερα να αντισταθμίσεται από τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη θεραπευτική χρήση της έννοιας αυτής.

1. ΑΙΓΑΛΙΑΙΩΤΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Οι μελέτες για την καρκινογένεση είναι γενικές αναγκαίες στις αιδίλλους περιπτώσεις:

α) δια όντων το φέρμακο μπορεί να χορηγείται κανονικά μεγαλύτερη περίοδο της ζενής (συνεχώς, για περίοδο 6 μηνών τουλάχιστον, ή συχνά και διαικεκομένα, ώστε η ίδια έκθεση στο φέρμακο να είναι, ή έτσι), ή

β) δια όντων η χημική δοσή της ουσίας δείχνει να υπέρχει δυνατότητα καρκινογένεσης, ή

γ) δια όντων μια προκαλείται υπόνοιες που οφείλονται:

i) σε ορισμένες ιδιεύουσες πλευρές της βιολογικής της δράσης (π.χ. αν ανήκει σε θεραπευτική κλίση της οποίας πολλά μέλη προκλείσαν δειτεική καρκινογόνα αποτελέσματα),

ii) στον τύπο της τοξικότητας ή την δέροιση κατά τη μακροχρόνια χρήση του έδιου του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του, που έχουν αποδειχθεί σε προπονήσεις μελέτες,

iii) σε πειραματικές ενδεξεις δια όντων προκαλείται μεταλλάξεις ή σε αποτελέσματα βραχυχρόνιων δοκιμών καρκινογένεσης.

Οι δοκιμές καρκινογένεσης δια όντων διευρύνονται υποχρεωτικά αναγκαίες, εγδοσον η υπό εξετασή ουσία θα χρησιμοποιηθεί μόνο σε σύστασης των οποίων το στατιστικός αναμενόμενο προσδόκιμο επιβίωσης είναι δια όντων δεν είναι καρκινογόνα για τη συνεργεση στον διάρροπο. Άν τυχόν οι συνδίκησες i) η ίδια έκθεση και κλίση φέρμακο της τελευταίας αιώνης ii) πρέπεις χρησιμοποιηθεί για θεραπευτική λιγύτερο σοβαρών παθήσεων, τότε οι ίδιες καρκινογένεσης παθέστανται πειραστήτες. Οι αιδίλλους ουσίες που δια όντων παρροιάζονται είναι δύνατες να μήν απαιτούν την τυπική μελέτη καρκινογένεσης.

2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΖΙΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

Οι μελέτες καρκινογένεσης, δταν είναι αναγνωρίσεις, θα πρέπει κανονική να διενεργούνται σε δύο εβδομάδες. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου στα κρησιμοποιούμενα είδη πρέπει να είναι γνωστός ιατρού, κατά προτίμηση, να παρουσιάζει οιοιστήτες με το μεταβολισμό του φαρμάκου στον δυνητικό. Ως ληφθόν υπόψη ότι γνωστές αντιδράσεις των ειδών και στελεχών στα περιόδους κηπικικής προέδρων. Ως απορευχθεί η κρησιμοποιηση ειδών και στελεχών που παρουσιάζουν κανονική μεγάλη συγκέντηση αυτόματης εμφύτωσης δργων. Ως πειραματιστές θα επιλέξουν είδη και στελέχη ευαίσθητα σε μία ή περισσότερες καρκινογένεις ουσίες. Ζεν Ως ακατότονται συστηματικός δετικός μάρτυρες, αλλά Ως σημειώνεται η συγκέντηση της αυτόματης εμφύτωσης δργων στα κρησιμοποιούμενα στελέχη.

3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΡΗΣ**α) Ήδης και συκνότητα χορήγησης**

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται, δύο αυτά είναι δυνατότητα, από την οδό ή προβλέπεται για τον δυνητικό.

*Όταν χρειάζεται, θα παρέχεται η απόδειξη της ακορρόφησης του προϊόντος. Η χορήγηση θα είναι κανονική καθημερινή.

β) Ειδικεδα δοσολόγησης

Οι δοσομετίσεις καρκινογένεσης θα πρέπει κανονικά να διεδηγούνται σε τρία δοσολογικά επίπεδα. Η μέγιστη δόση πρέπει να προκαλεί ελάχιστο τοξικό αποτέλεσμα, π.χ. απόλειψη βρόνιμης ή απειρότερης από αισθητή, ή ελάχιστες τοξικές επικτίσεις στο δργυνο-ατόμο. Μελέτες τοξικές επικτίσεις στο δργυνο-ατόμο θα εμφανίζονται με τη διεταραγή των κανονικών φυσιολογικών λειτουργιών ιατρού, στο κλίσ, με πασολογικές αλλοιώσεις. Η ελάχιστη δόση πρέπει να είναι διελάσιμη ή τριπλάσια από τη μέγιστη δόση στη θεραπευτική του ανθρώπου, ή διπλάσια ή τριπλάσια από τη δόση που προκαλεί φαρμακολογικές ενέργειες στα ζώα. Η ενδιέλμεση δόση θα αποτελεί το γεωμετρικό μέσο της υψηλής και της χαμηλής δόσης.

Σε αιρέσεις από τις αρχές αυτές μπορούν να παρουσιάσουν, π.χ. δταν η τοξική δόση του προϊόντος, είναι πολύ μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση* στις περιπτώσεις αυτές, η μέγιστη αποδεκτή δόση μπορεί να ευρισκεί διτις ισοδυναμεί με το εκατοντακλίσιο της σερπευτικής δόσης στον δυνητικό, έδιν αυτό είναι τεχνικά πραγματοποιήσιμο.

4. ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΗΛΥΓΡΗΣ

Τα ζώα θα πρέπει αρχική να είναι υγειή και να διετηρούνται σ' αυτή την κατάσταση σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Είναι απαραίτητη αισθητή κρίτηρια εντατικισμός. Ως ληφθόν ειδικές προφυλάξεις για τη δοκιμή καρκινογένειν ουσιών που εισπνέονται ή είναι πτητικές.

Πρέπει να διευκρινίζεται σαρκίση των φαρμακευτική ποιότητα της ή των κρησιμοποιούμενων παρτέδων.

α) Ηλικία των ζώων κατά την έναρξη της μελέτης

Οι μελέτες καρκινογένεσης θα πρέπει να αρχίσουν το συντομότερο δυνατό μετά τον απογελακτισμό, δηλαδή μόλις τις ζώα συντήσουν στη διετροφή και το περιβάλλον τους τους.

β) Διάρκεια των μελέτην

Συνιστάται σίμερο να γίνονται μελέτες εκτός 24 μήνες σε προηγούμενα και σε 18 μήνες σε ποντικούς και μικρούς.

*Όσον το ποσοστό εκτίθεσης είναι υψηλό, είναι χρήσιμο να παρατείνονται οι μελέτες επί 30 μήνες για τον αρουραίο και σε 24 μήνες για τον ποντικό, ή, ακόμη, καθώς τη διάρκεια ζήσης των ζώων, εφόσον δηλαδή επιτελεί το 20% των ζων-μαρτύρων.

γ) Δοσήμος ζώων ανά ομάδα

Για τις συνήθεις δοκιμές με τον ποντικό, τον αρουραίο και το μαϊμού προτείνεται για κάθε φύλο να ληφθούν 50 ζώα ανά ομάδα, καθώς και δύο ομάδες-μητρώρες 50 ζώων ανά φύλο, που να περνούν μέσω το διάδοχο από την έδιση οθόνης (στις πειραστήρες περιπτώσεις, το γέρμανικο αναμεταγνωτίζεται με την τροφή).

δ) Διετροφή

Οι τροφές για ζώα που πρέπει να είναι προιόντα στο εμπόριο ποικίλλουν* Ως πρέπει να ληφθούν μέτρα για να εξασφαλίστε μία δύο το δυνατότερη ομοιότηρη διετροφή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης καρκινογένεσης. Πρέπει να περιβάλλεται η πλήρης ονόμαση της διετροφής των ζώων.

ΠΕΓΣΟΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Οι μελέτες καρκινογένεσης πρέπει να προγραμματίζονται με τέτοιο τρόπο που να εξασφαλίζεται η συλλογή δύο γίνεται πειραστήρων στον ειδικότερο από τα πειραματώνα, αλλά καίτια έρευνα που πραγματοποιείται με σκοπό τη συλλογή πρόσθετην στοιχείων για την τοξικότητα δεν πρέπει να παραβλίνεται τον ίδιο το στόχο, ο οποίος είναι η εκτίμηση των καρκινογόνων ιδιοτήτων του φαρμάκου. Οι πληροφορίες για την απορρόφηση, την κατανομή, και το μεταβολισμό του προϊόντος, καθώς και το έδιμα της ενδεχόμενης δέροσής του ή των ενδυμοεπαγγελμάτων ενεργειών του, πρέπει να έχουν προβληθεί από άλλες μελέτες τοξικότητας.

ΕΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΣΗΜΑΙΟΣ ΤΗΣ ΗΕΛΛΗΣ

Είναι απαραίτητο να επιλεγεί ένα κατάλληλο πειραματικό σχέδιο, και ιδίως:

i) τα κλουβιά που περιέχουν τα ζώα της ομάδας χορήγησης και τα ζώα-μάρτυρες πρέπει να κατανέμονται στο χέρι έτσι ώστε να αποφευχθεί κάθε περιβολή που θα οφείλεται σε παράγοντα του εξωτερικού περιβάλλοντος*

ii) τα ζώα θα κατανεμηθούν τυχαία στις πειραματικές μονάδες (δηλαδή τα κλουβιά) και η μεθόδος που χρησιμοποιείται για την τυχαιοποίηση πρέπει να περιγραφεί με σαρβίνετα*

iii) αν, για πρακτικούς λόγους που οφείλονται στο χειρισμό μεγάλου αριθμού ζώων, αποφασίζεται να κλειδώσει η ένωση της μελέτης, είναι σημαντικό να αντιπροσωπεύονται διάφορες ομάδες σε κάθε ένωση με έσο αριθμό ζώων* στην περίπτωση κλειδωμένης ένωσης, πρέπει να αναφερθεί η στιγμή που αρχίζεται η μελέτη στις διάφορες παρτέδες.

ΕΞΤΑΣΙΣΙΣ ΠΟΥ ΓΙΝΟΥΝΤΑΙ ΕΠΙ ΖΩΑΣ ΤΗΣ ΑΟΖΙΤΗΣ**Αυτοφύτα**

Πρέπει να γίνεται πλήρης αναφορά διαν των ζώων που πέθαναν κατά τη διάρκεια του πειραματος ή θανατώθηκαν λόγω κακής γενικής κατάστασης.

Στο τέλος της ηελλήσης, δια τα ζώα που έχουν επιζήσει πρέπει να δανανείται να γίνεται πλήρης αυτοφύτα σε κάθενα από αυτά. Η τοξική αποτελέσματα που περιτρέπονται σε προηγούμενες δοκιμές μπορούν να αποκαλύψουν οριογένενα σημεία που πρέπει να εξεταστούν με ιδιαίτερες εξετάσεις. Αιματολογίες και βιοχημικές αναλύσεις μπορούν να διευκολύνουν την ερμηνεία των βιοτόνων που έχουν ή ρυπαγήσει.

7.2. Ισχυρισμούς.

7.2.1. Ανάγνωση της καρκινογένεσης

ι) Πρέπει να γίνεται μικροσκοπική εξέταση όλων των ιστών και σφράγιδων που ακριβούνται στον κατόλογο και που λαμβάνονται από δύο τα έδα του Ελατίου την ισχυρή έβση και δύο τα δέσμευταρικές, καθές και

ii) αν τις ίδιες ζάχαρες, αποτελούνται παρτίδια, στο οποίο ανακαλύπτονται, κατά την νεφρούσια, μικροσκοπικές βλάβες οικείωνται πιορίας.

Λν τα απότελεσματα που έδωσε το σημείο i) δείχνουν δύτι σχηματιστικούς δύκοι σε ένα ή περισσότερα δρυγούς ή ιστούς πρέπει να εξεταστούν,

iii) οι ιστοί και τα δργανά των ζάχαρων που έχουν λάβει μία μικρή δύση, ακέρη παντού αν είναι πανονικού από μικροσκοπική διπλοφύ.

Όλοι οι ακριβούνται ιστοί όλων των ζάχαρων που πέθαναν ή θανατώθηκαν κατά τη διέρκεια της μελέτης πρέπει να υκοριληθούν σε μικροσκοπική έλεγχο.

7.2.2. Ανάγνωση της τοξικότητας

Από τα τοξικά απότελεσματα που διαπιστώθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορεί να προκύψει η ανάγκη να μελετηθείν ιδιαίτερες κλευρές του θέματος.

Οι αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορεί να φανούν κρίσιμες για την ερμηνεία όλων των περιπτώσεων ράγην. Ηρέπει ότι δύο ειδικές ειδικιτερικές προσωπικές στην οδό λήψης του φαρμάκου, αν ευτή είναι άλλη ακό τη στοματική.

8. ΑΡΙΣΤΕΡΟΣ ΠΟΥ ΛΙΒΗΣΙΑΙ ΤΙΣ ΕΙΓΕΩΣ ΑΝΤΕΛΑΣΜΑΤΑ ΤΙΣ ΕΙΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣ

8.1. Ορισμός

Ένα νεδπλασμα (δύκος) συνίσταται από πληθυσμό ανυψόλευκων κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από διαρροχό και αυξημένο πολλαπλασιασμό, καθές και από άλλα λιγότερο καθορισμένα κορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Κακοήδης δύκος είναι ένα νεδπλασμα που προσβάλλει τους περιφερειακούς ιστούς και αναπτύσσει μεταστάσεις.

Γενικά, ένας δύκος, χαρακτηρίζεται καλοήδης ή κακοήδης ανέλογα με τα ιστοπαθολογικά φαινόμενα και το συγκετικό που διεπικύνει ο παθολογονατόμος μεταξύ των καρκινορρύγενων αλλοιωσεων και μιας θιολογικής συμπεριφοράς την οποία γνωρίζουμε, αλλά προηγούμενα πειράματα, διτε επισυμβάνει σε δύκους που παρουσιάζουν παρεμφερή χαρακτηριστικά.

Για την περιγραφή των δύκων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συμβατική ιστοπαθολογική σρολογία, ακολουθώντας σαράντα καθορισμένες ταξινομίσεις (π.χ. το Παγκόσμια Οργανισμός Υγείας).

8.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Πρέπει κατ' αρχής, να συνοψιστούν χωρίστε τα απότελεσματα που παρατηρήθηκαν σε καθεύδη από τις ομάδες ζάχαρων που έπεισαν το ρόλο πειραματόρων ή μάρτυρα πανοντας διάλκριση των ιρδών, και αναγέρουνται:

1. των αριθμών των ζάχαρων που ενετάσθηκαν καθές και τα αποτελέσματα των αποτικινών μικρο- και μικροσκοπικών εξετάσεων*

2. τους αριθμούς (και τα ποσοστά εκ των εικατό) των ίδιων που παρουσιάσαν δύκους, διευκρινίζονται τον τύπο κάθε δύκου και τον ιστό που προσβλήθηκε και πάνοντας διε-

κριση, δοσ είναι δυνατόν, μεταξύ καλοήδων και κακοήδων δύκων*

3. σε περίπτωση που ορισμένα ζάχαρα παρουσιάσαν έναν ή περισσότερους δύκους του έδαου ή διαπορετικήν τύπων, τη συχνότητα κατανομής: του συνολικού αριθμού των δύκων που βρέθηκαν στο ζάχαρα και του συνολικού αριθμού των κακοήδων δύκων που βρέθηκαν στο ζάχαρα αν οι δύκοι δεν μπορούν να καταρτηθούν, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία μεθόδος επικίνησης του αριθμού τους*

4. την ημερομηνία θανάτου κάθε ζάχαρου*

5. την ημερομηνία σχηματισμού κάτιε ιστολογικής μέσης (που ανακαλύπτεται με φηλόρηση), την ανάπτυξη της μέσης, ενδημένης, την ιστοπαθολογική εμφάνιση της.

ΔΙΑΛΥΣΗ ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗΝ ΑΙΩΝΙΕΙΩΣ

Ο τρόπος ενδιλώσης και οι δοκιμές στατιστικής παρουσίασης που χρησιμοποιούνται ότι είναι προσαρμοσμένα στα πειραματικά αποτελέσματα και στο βασικό πειραματικό πρωτόκολλο. Οι στατιστικές μέθοδοι που ότι χρησιμοποιηθούν θα αναλύνται με σωφρίνεια.

Τα αποτελέσματα θα εκφράζονται ως εξής:

i) συνολικός αριθμός ζάχαρων που παρουσιάσαν δύκους*

ii) συνολικός αριθμός δύκων*

iii) συνολικός αριθμός δύκων που αναπτύχθηκαν σε συγκεκριμένο ιστό*

iv) συνολικός αριθμός δύκων διευρουμένων ως κακοήδων*

v) λανθάνουσα περίοδος προ της εμφάνισης του δύκου (σε χρησιμοποιηθούν αναλογιστικές μέθοδοι).

Η ανάλυση θα βασιστεί:

a) στην εκτίμηση της διακρήσης οποιασδήποτε ενέργειας της μελετήμενης ουσίας, που προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ της εντέρασης των τριών ομέδων ζάχαρων που πήρεν το φέρμασιο, διευρουμένων ως ενιαίο σύνολο, και της αντέρασης δύο ομέδων ζάχαρων-μερτύρων, επίσης διευρουμένων ως ενιαίο σύνολο*

b) στην εκτίμηση, για κάθε ενέργεια που διαπιστώνεται, της διακρήσης σχέσης δύσης-ενέργειας δύος μπορεί να εμφανίστεται από τη σύγκριση των ανταπόκρισεων των πειραματικών στις οποίες δόθηκε χομηλή, μέση και υψηλή έλεση. Η εκτίμηση αυτή είναι στατιστική ανεξάρτητη ακό αυτή που αναφέρεται στο σημείο (a).

Η εκτίμηση της επέδρωσης όλων παραγόντων, δύος ο έδαος ζάχαρων συνεπέει μάλλον υδωνικής και η πρώτη θανάτωση ζάχαρων λόγη κλινικής διακρίσεως δύκων, θα διευκολύνεται για τη συνεργασία ειδικού στατιστικού δργου. Σα ειδικό, ταυτ στατιστικής σημαντικότητας που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η ενέργεια ή η διακρήση σχέσης δύσης-ενέργειας σκοπίμια δεν ορίζονται ειδικότερα εδώ. Τα πειραματικά στοιχεία μπορεί να απαιτούν διαιροφετική μέθοδο αναλύσης για κάθε πειράματα.

Εξ ουσίας δύτι η εξεταζόμενη ουσία έχει τη δυνατότητα να ανέξει τον ιλγυόντων νεοπλεοματικήν είδοςλογίαν είναι μόνο από τις παραπόνων ανταπόκρισεις είναι σημαντικές αυξημένη (ή αν η διέρκεια της λανθάνουσας περίοδου έχει μειωθεί σημαντικά). Η έννοιση δια θεμελίωται δύτι είναι στα πειραματικά στα ίδια διανομή που διαπιστώνται στην έδαον απόλλης από τις παραπόνων ανταπόκρισεις δύτι πειράματας διεύρυνσης της συχνότητας εμφάνισης δύκων στα έδαα στα οποία δεν καρκινίζεται το φέρμασιο, σε σήμερη με τα έδαα στα οποία δεν

χορηγεῖται, πρέπει να λεμβάνεται υπόδημα ανεξήρτητα από τον υποτιθέμενο ή αποδεδειγμένο μηχανισμό ανάπτυξης των δημιουργικών αυτών, αλλά πρέπει να σημειώνεται κάθε ιδιαιτερη περίπτωση. Παραδείγματα αποτελούν οι ειδικές μεταρρυθμίσεις διεργασίες σε ένα είδος (της γκριζεοφουληρήνης) και του μεταρρυθμισμού των πορρυρινών στον ποντικινό έντονος ερεθισμός των ενδοκερινών αδένων (ιδίως στους υκύλους) ή, ακόμα, η υπερηξη ιδιαιτερών χαρακτήρων σε ένα είδος πειραματισμών (λίθοις ουροδόχου καθησης στους ποντικούς).

Διαφορετικές συνθήκες μπορούν να οδηγήσουν σε:

- (i) αδηση της συχνότητας ή μείωση του διαστήματος μέχρι την εμφάνιση των κακοήδων δγκων*
- (ii) αδηση της συχνότητας των καλοήδων δγκων*
- (iii) δημιουργία δγκων εντοπισμένων στο σημείο της ένεσης.

10. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΕΡΑΣΥΜΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣ

Τα γενα προΐντντα καλδ είναι να υποβάλλονται σε έλεγχο μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων. Ωστόσο, οι υπέρχουσες τεχνικές που επιτρέπουν να καθορίστεται, με βραχυχρονες δοκιμασίες, η μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος δρβηση των κηπικών ουσιών δεν μπορούν να υποκαταστήσουν, τις ιλασικές δοκιμές καρκινογένεσης στα πειραματέδων για τον καθορισμό των καρκινογόνων ιδιοτήτων ενδες φαρμάκων. Αν τα αποτελέσματα των σβντομών δοκιμών είναι θετικά, θα υπέρχει πάντα ανάγκη για τις τυπικές μελέτες καρκινογένεσης ειρδούν η ανάπτυξη του φαρμάκου πρόβειται να συνεχιστεί. Αν οι μελέτες δύντουν αρνητικά αποτελέσματα, πάλι υπέρχει ανάγκη πραγματοποίησης ιλασικής μελετών διαν οι μελέτες αυτές ενδεικνύνται για τους λόγους που εκτίθενται στην προιναρέρδηνη παρέγραφο 1.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μελετητής ορείλει να εξέγει συμπεράσματα από αυτές τις μελέτες.

Προσδέρημα

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

- Ημιροσηποικές βλάβες
- Ήδες ιστών και δγκων (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγλών)
- Λιματικό επέχρισμα (σε περιπτώσεις ανατιτίας, υπερτροφίας ούνου, λεμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλικικό στέλεχος
- Καστικός αδένες
- Σιελογόνος αδένες
- Στέρνο, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και του μυελού των ουσιών)
- Υπόρρυτη
- Εύμος
- Θρακεία
- Πνεύμονας
- Καρδιά
- Ουρεοειδής

- Πτερικανός
- Δεκτό δυτέρο (μεζοδός "ΚΟΥΛΕΩΝ ΣΩΣΕΩΝ")
- ΙΚΔΛΟ
- Ήπακρ
- Χοληδόκιος κάντη
- Πάγκυρες
- Επλήνες
- Κερποίς
- Βαινεγρέδαι
- Συροδύκιος κάντη
- Προστήτης
- Έρημες
- Ραδίκης
- Είγτρα
- Συγκέκιλος (οριζόντιες τοιχίς σε τρία επίπεδα)
- Ογκόλιμπ
- Κυτικός μυελός

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΝΕΑΝΙΚΗ ΘΑΡΡΑΙΟΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΝΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΖΩΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΛΗ ΤΗΣ ΛΕΓΑΛΑΙΑΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/310/ΕΟΕ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφοι ΣΤ και Ζ, προκειμένου να εγκριθεί η κυκλοφορία στην αφορά ενδευέουντος φαρμάκου.

1. ΕΙΣΙΓΩΨΗ

Το σημείωμα αυτό αφορά τη διεκρονική μελέτη της απορρόφησης, της κατενομής, της απέκτησης και του μεταρρυθμισμού νέων φαρμάκων από την έποφη της ασφάλειας τους. Τα στοιχεία αυτή είναι απεριττώτα σε πολλά στεδια της εκτίμησης ενδες φαρμάκου, προκειμένου, για παρέδειγμα:

- α) να προσδιοριστεί η συγκέντρωση του φαρμάκου και των μεταβολιτών του, διας και η κινητητή τους στο αέρα και τα διλας βιολογικά υγρά και τα δργανα*
- β) να ληφθούν πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ της τοξικότητας στο επίκεδο του οργάνου-στόχου και των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αέρα, τα υγρά και τα δργανα του στόχουτος*
- γ) να εκτιμηθεί η δυνατότητα προδιλησης ενδυμικής επαγγής και άδροισης του φαρμάκου σε περίπτωση εκανειλημπίενης κορής/ηπατίας*
- δ) να επιλεγούν, στο μέτρο του δυνατού, τα ζωικά είδη που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στα πλαστικά τοξικολογικών μελέτών ανδιλογία με τις ομοιότητες που παρουσιάζουν με τον δινθρωπο, από φαρμακονηντική έποφη και να προσδιοριστεί η δυνατότητα συσχετισμού των αποτελεσμάτων των τοξικολογικών αυτών εξετάσεων και στον δινθρωπο.

2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΕΙΓΑΤΙΚΑ ΣΤΑ ΖΩΑ

Πρέπει να δίνονται σχετικά με τις φυσικές και κευτικές ουσίας, διας και με τη σταθερότητα του

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης ενδιαφέροντος στην αναγνώστη, να πρέπει να αναφέρεται η θέση της σήμανσης στο μέρος δύος και η ειδική δραστικότητά της ουσίας. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή μεταβολή του εξελιξης κανένα την επιλογή της θέσης σήμανσης.

3. ΗΘΕΣΙΣ

Τα στοιχεία σχετικά με τη συγκεντρωση του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο αέρια, τα βιολογικά υγρά, τα δρυγάνια και τις απεικρύσσεις μπορούν να λαμβάνονται με γνωστές, κημικές ή βιολογικές μεθόδους. Ο πειραματισμός πρέπει να τεκμηριώνει λεπτομερής τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, την αξιοπιστία τους και την επαναληφθερότητα, συμπεριλαμβανομένην και της ειδικότητας, της ορθότητας και της ακρίβειας τους. (Η μελέτη της διαχρονικής εξέλιξης των φαρμάκου δυνατείται αποτελεσμάτιν μπορεί να δώσει χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες).

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης σημασιμένων φαρμάκων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι η στάδιος του δείκτη στα βιολογικά υγρά δυνατόν να μην αντιστοιχεί με τη στάδιο του αμεταλλήτου φαρμάκου, εκλαδόντας μπορεί να περιλαμβάνεται και σημασιμένους μεταβολίτες και παράγοντες σόζευσης. Σεν πρέπει να παραληφθείται η δυνατότητα μιας ανταλλαγής εισοδών με τις ενδογενείς ενδοσεις.

4. ΕΙΔΗ

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

Με προκαταρκτική μελέτη της κινητικής και του μεταβολισμού του φαρμάκου σε έναν περιορισμένο αριθμό ατόμων μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την επιλογή του ζωικού είδους που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τις μελέτες ποσοτήτων με επανελημμένη χορήγηση.

5. ΚΟΡΗΓΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Έτοι μέτρο του δυνατού, για τις δόσεις και τις οδός χορήγησης πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική χρησιμοποίηση που προβλέπεται για το φάρμακο. Με από τις επιλεγμένες οδός χορήγησης πρέπει να εγγυάται την απορρόφηση του φαρμάκου, αν αυτό αντιστοιχεί στη χρησιμοποίηση που προτείνεται να γίνει στον ένθρακο.

6. ΗΡΧΟΥΣΙΑΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΑΛΩΣΗΩΝ

Πρέπει να παρισταθείν πληροφορίες για τα πιθανούς σημείους:

- i) απορρόφηση (ιδιαίτερη απορρόφηση και ταχύτητα)*
- ii) κατανομή στα κυριότερα δρυγάνια και στούς, και εξέλιξη συναρτήσεων του χρόνου στα βιολογικά υγρά*
- iii) ηλιτρεύση στο αέρια, το πλάσμα ή τον ορβ*
- iv) σύνδεση με τις προτείνεται του πλάσματος*
- v) ημιτιτηριούδες του "προ-βί" του μεταβολισμού στα επικρίσια και, εάν αυτό είναι πραγματοποιήσιμο, αναγνώριση των ιδρών προδύντων του μεταβολισμού*
- vi) οδός και πορεία συναρτήσεων του χρόνου της απόμακρυνσης του φαρμάκου και των προέντων μεταβολισμού του*
- vii) εάν η έκριση διέπι της χολής είναι κύρια οδός αποβολής, πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα ευτεροηματικού κίνηση*
- viii) να γίνει προσπέλευτα να δώσει προτοτυπός απολογισμός της χορήγησης ενημέρωσης*

ix) πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα προδιλητής ενδυματικής. Αν διεπιστημούν δέκτες αντιδράσεις, να εξεναστεί η σημείωση τους σε συνδροση με την προτεινόμενη χρησιμοποίηση του φαρμάκου.

7. ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ

Ακότερης δοκιμής αυτές πρέπει να συναχθούν τα κατόλληλα συμπεράσματα, λαμβανομένων υπόψη και των αντικειμενικών σημείων που αναγράφονται στην παράγραφο 1.

ΑΠΑΡΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΙΙ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΙ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΣΙ

Ωπεδηγματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ECC, κεφάλαιο II, μέρος 3, παράγραφος Γ, σημείο προκειμένου να χορηγηθεί δύνατα κυκλοφορίας νέου φαρμάκου.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οι αυτούντες έχουν υποχρέωνται να αιτιολογηθούν το συγκεκριμένο συνδυασμό δραστικών ουσιών που προτείνουν. Οι σταθεροί φαρμακευτικοί δυνδυνασμοί διευρύνονται αποδεκτοί μόνον εργάσια βασιζόνται σε ισχύουσες θεραπευτικές αρχές.

Πρέπει να επιτυγχάνεται ότι ενδεχόμενα πλεονεκτήματα ήδη στη σερού δυνδυνασμού σε σχετική με τα κλινικά του μετανεκτήματα, για να καθορίζεται η απόσθετη πρόσο συμφωνεί με τις επιταχυτικές προδιεγραφές και πρωτοβάλλων δύον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Τι ενδεχόμενα πλεονεκτήματα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. τη βελτίωση της σχέσης θεραπευτικόν/τοξικών ενεργειών, σε περίπτωση π.χ. ενδυσμός του θεραπευτικού αποτελέσματος*
2. την απλούστευση της θεραπευτικής αγωγής, η οποία μπορεί να γίνει καλύτερα εφαρμόσιμη από τον έρρωστο.

Τα μετανεκτήματα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. το γεγονός ότι ακόμη και αν ο συνδυασμός ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ίεσου ορρόστου, σπάνια έχει εκείνη απορίας τη σύσταση που αντιστοιχεί καλύτερα στις ανάγκες του συγκεκριμένου ατόμου*

2. την διόριση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι συνδυασμοί μπορούν, κατ' αρχήν, να μη διευρύνονται λογικοί αν η βιολογική ημιζωή ή/και η διεύρυνση της δράσης των συστατικών τους διειρήσουν σημαντικά, δεν απορρέπονται διμοίς αναγκαστικές αν πορεύεται να αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός είναι κλινικές αποδεκτός παρέ τις διαφορές αυτές, αν π.χ. το ένα συστατικό λειτουργεί ακεραιότερα την απορρόφηση του άλλου, ή αν τα συστατικά ασκούν την επέδραση των διεδοχικών.

Η πορεία να διευρεύεται δικαιολογημένη η προσθήκη μιας ουσίας που εμποδίζει την εμπλήντηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδιάλλου συστατικού, υπό τον δρό με τις ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες παρατηρούνται συγκατ.

Τα είναι επιλεγμένη η προσθήκη συστατικού με διαδρέστες παρενθρόνες ή μέσου πατερούς της κατόχρησης.

Οι ουσίες ήσουν στενό σύρος δοσολογίας ή παρόλο διεύρυνσης στην αντικειμενική συνδυασμών.

Ε 150 - Καραμελόχρωμα

- Λιμωνιακό άζωτο : όχι περισσότερο από 0,5% προσδιορισμένο με τη μέθοδο Tillmans-Mildner(1)
- Διοξείδιο του θείου: όχι περισσότερο από 0,1% προσδιορισμένο με τη μέθοδο Monier-Williams E.W.(2)
- ρΗ : ίσο με ή μεγαλύτερο από 1,8
- Φωσφορικά : όχι περισσότερο από 0,5% εκφρασμένα σε P₂O₅

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 πιστοποιηθεί το διακετυλωμένο παράγωγο είναι απαραίτητη για να ληφθεί η ακριβής απόχρωση).
- Ενδιάμεσα προϊόντα : όχι περισσότερο από 1%.

Ε 153 - Θυτικός λατρικός άνθρακας

Ανώτεροι αρωματικοί υδρογονάνθρακες: 1 g μαύρου του άνθρακα εκχυλίζεται 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* διαν εξατιλούθει δεν πρέπει να αφήνει υπόλειμμα.

Προϊόντα πισσώδη: 2 g μαύρου του άνθρακα ζέονται με 20 ml υδροξειδίου του νατρίου N, έπειτα διηδούνται. Το διηδημιανό πρέπει να είναι άχρωμο.

Ε 160 - α) -'Λλιφα, βήτα, γάμια καροτένιο

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

Ε 160 - β) - Μικτένη και Νορμπιέζηνη (Rocou, Annatto)

Χρωματογραφία:

α) Αννάτο: Αρκετή ποσότητα Αννάτο διαλύεται σε θενζόλιο ή θενζολικό διάλυμα Αννάτο αραίωνται αρκετά, ώστε να ληφθεί διάλυμα του ίδιου χρώματος με εκείνο διαλύματος δικρανικού καλίου 0,1±0,3 ml του διαλύματος χύνονται στο πάνω μέρος στήλης αλουμίνιας* η έκλουση γίνεται με αργό ρυθμό.

Η στήλη πλένεται τρεις φορές με θενζόλιο. Η μικτένη απορροφάται πολύ ισχυρά στην επιφάνεια της αλουμίνιας και σχηματίζεται ζώνη με λαμπρό κόκκινο προς το πορτοκαλί χρώμα (διαφορά από την κροκετίνη). Μιά πολύ ανοιχτή κίτρινη ζώνη περνάει γενικά πολύ γρήγορα από τη στήλη, ακόμη και με καθαρή κρυσταλλική μικτένη. Η μικτένη δεν εκλούεται με θενζόλιο, πετρελαιϊκό αιθέρα, χλωροφόριο, ακετόνη, αιθανόλη ή μεθανόλη. Άλλα η αιθανόλη και η μεθανόλη αλλάζουν το χρώμα από πορτοκαλί σε κίτρινο-πορτοκαλί.

Αντίδραση Carr-Price: Πλένεται τρεις φορές η στήλη με χλωροφόριο, αφιδατωμένο προηγουμένως με ανθρακικό κάλι, για να φύγει το θενζόλιο. Μετά την έκλουση του τελευταίου χλωροφόριου εκπλύματος, 5 ml αντιδραστήρου Carr-Price προστίθενται στο πάνω μέρος της στήλης. Η ζώνη της μικτένης αλλάζει αμέσως σε μιλέ-πράσινο (διαφορά από την κροκετίνη).

β) Μικτένη: 1 έως 2 mg κρυσταλλικής μικτένης διαλύονται σε 20 ml χλωροφόριο. 5 ml του διαλύματος αυτού προστίθενται στο πάνω μέρος της έτοιμης στήλης. Το διάλυμα εκπλένεται με χλωροφόριο αφιδατωμένο προηγουμένως με ανθρακικό νάτριο και η διαδικασία συνεχίζεται σύμφωνα με τις οδηγίες α) (Αντίδραση Carr-Price).

γ) Αλκαλικά διαλύματα νορμπιέζης: 2 ml υδατικού διαλύματος Αννάτο τοποθετούνται σε διαχωριστική χοάνη 50 ml. Ηροστίθεται ποσότητα θειικού οξέος 2 N αρκετή για να ληφθεί έντονη αντίδραση. Η νορμπιέζην αποχωρίζεται με τη μορφή κόκκινου ζέζηματος. Προστίθενται 50 ml θενζόλιον και αναταράσσεται ισχυρά. Μετά το διαχωρισμό η υδατική στοιχάδα απορρίπτεται και το θενζολικό διάλυμα πλένεται με 100 ml νερό μέχρι να εξαφανισθεί η ζέζην αντίδραση. Το διάλυμα (συνήθως γαλακτοποιημένο) της νορμπιέζης στο θενζόλιο φυγοκεντρείται για 10 λεπτά στις 2.500 στροφές/min. Παραλαμβάνεται το διαυγές

διάλυμα της νορμπιέζης και αφυδατώνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. 3 έως 5 ml του διαλύματος αυτού χύνονται στο πάνω μέρος της στήλης αλουμίνιας. Η νορμπιέζην, διώς η μπιξένη, σχηματίζεται μιά ζώνη κοκκινοπορτοκαλί στην επιφάνεια της αλουμίνιας. Υποβαλλόμενη στη διαδικασία και τα αντιδραστήρια εκλούσεως που αναφέρονται στο α), συμπεριφέρεται όπως η μπιξένη και δίνει επίσης την αντίδραση Carr-Price.

Ε 162 - Κόκκινη χρωστική τεύτλων, μπετανίνη

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

Ε 171 - Διοξείδιο του τιτανίου

Ουσίες διαλυτές στο υδροχλωρικό οξύ: 5 g διοξειδίου του τιτανίου φέρονται εν αιωρώνει σε 100 ml υδροχλωρικού οξέος 0,5N και θερμαίνονται 30 λεπτά σε υδρόλουτρο, με κατά κατρούς ανακίνηση. Διηδούνται από χωνευτήριο Gooch, του οποίου ο πυθμένας φέρει τρεις στρώσεις, η πρώτη από χονδροειδή αιγίνιο, η δεύτερη αιώνιο πολτονιούμενο διηδητικό χαρτί, η τρίτη από λειτόρι αιγίνιο. Πλένεται με 3 διαδοχικές ποσότητες υδροχλωρικού οξέος 0,5N από 10 ml η κάθε μία. Το διήγυμα εξατιλούεται μέχρι ξηρού σε κάψια λευκοχρύσου, έπειτα ερυθροπυρώνεται μέχρι σταθερού βάρους. Το βάρος του υπολείμματος δεν πρέπει να ξεπερνά τα 0,0175 g.

Αντιμόνιο : όχι περισσότερο από 100 mg/Kg
Ψευδάργυρος: όχι περισσότερο από 50 mg/Kg
Βάριο-διαλυτές ενώσεις: όχι περισσότερο από 5 mg/Kg

Ε 172 - Υδροξείδια και οξείδια του σιδήρου

Σελήνινο : όχι περισσότερο από 1 mg/Kg
Υδρόργυρος: όχι περισσότερο από 1 mg/Kg

ΑΙΓΑΙΟ ΙΖΙΣ Ισχύς

Αυτή η υπουργική απόδιση αρχίζει να ισχύει έξι μήνες μετά τη δημοσίευσή της στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Άθηνα 13 Δεκεμβρίου 1985

ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ

Ο. ΥΠΟΥΡΓΟΥ ΥΠΟΥΡΓΟΥ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΙΓΑΛΙΩΝ

ΓΙΑΝΝΙΟΣ ΙΑΙΑΝΤΙΑΝΙΟΥ

ΓΕΩΓΓΙΟΣ ΓΡΗΓΟΡΙΑΣ