ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 26ης Οκτωβρίου 1983

σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους σε κυκλοφορία

(83/571/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 235,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου (1),

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής (2),

Εκτιμώντας:

ότι η οδηγία 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου (3) οδήγησε στην προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα στα κράτη μέλη και ότι οι οδηγίες 75/318/ΕΟΚ (4) και 75/319/ΕΟΚ (5) συνέχισαν την προσέγγιση αυτή και ανέπτυξαν τις αρχές που είχε θέσει η οδηγία 65/65/ΕΟΚ·

ιδίως, ότι η οδηγία 75/318/ΕΟΚ παρέχει ένα γενικό πλαίσιο για τον πειραματισμό στον τομέα των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, απαριθμεί τους διαφόρους τύπους δοκιμών που πρέπει να διεξάγονται και προσδιορίζει ορισμένες αρχές που πρέπει να τηρούνται κατά την εξέταση των αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας·

ότι η πείρα έδειξε ότι ο τρόπος διεξαγωγής και το περιεχόμενο των δοκιμών πρέπει να προσδιοριστούν ακόμη καλύτερα ώστε οι κοινοτικές οδηγίες να εφαρμόζονται ομοιόμορφα όταν διεξάγονται οι δοκιμές και όταν εξετάζονται οι αιτήσεις από τις εθνικές αρχές·

ότι, κατά συνέπεια, χρειάζονται επεξηγηματικές σημειώσεις ώστε να αποφεύγονται διαφορές εκτίμησης κατά την εφαρμογή των προδιαγραφών και των πρωτοκόλλων στα οποία αναφέρεται η οδηγία 75/318/ΕΟΚ· ότι, οι επεξηγηματικές αυτές σημειώσεις θα βοηθήσουν την ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων·

ότι οι δοκιμές για τον προσδιορισμό της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων πρέπει να προσαρμόζονται συνεχώς στην πρόοδο των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων, χωρίς αυτό να συνεπάγεται σπατάλη των διαθέσιμων πόρων και χωρίς να χρησιμοποιούνται πειραματόζωα περισσότερο από το απολύτως αναγκαίο·

ότι κρίνεται ιδιαίτερα επιθυμητό, αφενός, να αναθεωρούνται περιοδικά οι επεξηγηματικές σημειώσεις ώστε να λαμβάνεται υπόψη η τεχνική πρόοδος και, αφετέρου, να συντάσσονται, σε συμφωνία με τις εθνικές αρχές, νέες επεξηγηματικές σημειώσεις, ανάλογα με τις επιβαλλόμενες προτεραιότητες·

ότι η πρόοδος αυτή στον τομέα της εναρμόνισης, η οποία είναι απαραίτητη στο κοινοτικό επίπεδο, θα ευνοήσει και την αναγνώριση σε διεθνές επίπεδο, των δοκιμών φαρμάκων οι οποίες πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις σημειώσεις αυτές και, κατά συνέπεια, θα αποφεύγεται η επανάληψη των δοκιμών για τις εξαγωγές προς τρίτες χώρες·

ότι ζητήθηκε η γνώμη της Φαρμακευτικής Επιτροπής και της Επιτροπής Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων σχετικά με τα μέτρα τα οποία αφορά η παρούσα σύσταση,

ΣΥΝΙΣΤΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ:

1. Να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε όσοι ζητούν άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων να τηρούν, κατά τη διεξαγωγή των δοκιμών και κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τις αρχές και τη μεθοδολογία που περιγράφονται στις επεξηγηματικές σημειώσεις των παραρτημάτων.

2. Να εξετάζουν και να αξιολογούν τις αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με αυτές τις επεξηγηματικές σημειώσεις.

Λουξεμβούργο, 26 Οκτωβρίου 1983.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

Γ. ΜΩΡΑΪΤΗΣ

---

(1) ΕΕ αριθ. C 287 της 9. 11. 1981, σ. 127.
(2) ΕΕ αριθ. C 189 της 30. 7. 1981, σ. 39.
(3) ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.
(4) ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.
(5) ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΠΑΝΕΙΛΗΜΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Επεξηγηματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο Ι, μέρος 2, παράγραφος Β, σημείο 2, προκειμένου να δοθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αυτές οι μελέτες έχουν σκοπό να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με την τοξικότητα ενός προϊόντος σε περιπτώσεις όπου προβλέπεται επανειλημμένη έκθεση σ' αυτό το φάρμακο, ώστε να μπορούν να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη χορήγηση για θεραπευτικούς λόγους, λαμβάνοντας υπόψη τα προϊόντα του βιομετασχηματισμού.

Η διάρκεια των μελετών θα είναι συνάρτηση της συνιστώμενης χρησιμοποίησης στον άνθρωπο ή της προβλεπόμενης διάρκειας έκθεσης του ανθρώπου. Προτείνονται τα παρακάτω διαστήματα χορήγησης για μια καταρχήν συσχέτιση της διάρκειας των μελετών της χρόνιας τοξικότητας με την προβλεπόμενη διάρκεια έκθεσης του ανθρώπου στο φάρμακο.

Προβλεπόμενη διάρκεια αγωγής	*Προτεινόμενη διάρκεια των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση*
Μία ή περισσότερες χορηγήσεις μέσα σε μία ημέρα	2 εβδομάδες
Επανειλημμένη χορήγηση μέχρι 7 ημέρες	4 εβδομάδες
Επανειλημμένη χορήγηση μέχρι 30 ημέρες	3 μήνες
Επανειλημμένη χορήγηση πέραν των 30 ημερών	6 μήνες

Η μελέτη τοξικότητας θα διαρκέσει έξι μήνες εάν είναι πιθανό να εκτεθεί ο άνθρωπος στην ουσία για ένα μακρότερο διάστημα, π.χ. σε περιπτώσεις όπου επαναλαμβάνεται συχνά ασυνεχής χορήγηση και συνεπάγεται συνολική έκθεση επί ένα μήνα ή περισσότερο σε διάστημα ενός χρόνου, ή όταν ο οργανισμός κατακρατεί τη μοναδική δόση του φαρμάκου για μεγάλο διάστημα.

Εάν χρειαστεί να γίνουν μελέτες τοξικότητας τριών ή εξι μηνών, θα πρέπει να προβλεφθεί εξέταση υποξείας τοξικότητας που θα διαρκέσει δύο ή τέσσερις εβδομάδες, προκειμένου να καταρτισθεί κλίμακα χρήσιμων δόσεων για μακροπρόθεσμη μελέτη (πρβ. 2.5).

Πράγματι, με τη χορήγηση υπερβολικής δόσης θα επιζούσαν ελάχιστα ζώα μετά τη μελέτη των τριών ή και πλέον μηνών. Μια ελαφριά δόση πάλι, θα εμπόδιζε την εμφάνιση τοξικών αλλοιώσεων.

1.1. **Γενικές προδιαγραφές για τη μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση**

Στο παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ διευκρινίζεται στο μέρος 2, σχετικά με τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές, ότι αυτά τα πειράματα πρέπει να δείξουν κυρίως τα όρια τοξικότητας:

«Οι δοκιμασίες τοξικότητος δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή/και ανατομο-παθολογικές αλλοιώσεις, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών συσιών, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφανίσεως αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτηση με τη δοσολογία.

Γενικά είναι ευκταίο να γίνονται δύο δοκιμασίες: Μία βραχυχρόνια, διαρκείας δύο 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 ορίων της πειραματικής αβλαβείας του εξεταζομένου προϊόντος».

Επειδή όμως αυτά τα όρια μπορούν να καθοριστούν μόνο εάν ξεπεραστούν, η μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση πρέπει να γίνει έτσι ώστε να αποκαλύψει τα σημάδια της τοξικότητας. Αυτό σημαίνει ότι:

1.1.1. Από άποψη μεταβολισμού και φαρμακοκινητικής του φαρμάκου, καλό θα ήταν τα ζώα που επιλέγονται για μακροχρόνιες μελέτες, πριν τεθεί σε κυκλοφορία το προϊόν, να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στον άνθρωπο στη συνηθισμένη κλίμακα των πειραματόζωων που χρησιμοποιούνται κανονικά για τις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση. Εάν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο μεταβολισμό, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

1.1.2. Καλό θα είναι τα όργανα 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 πρέπει να επιλέγονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν στον οργανισμό του ζώου να λάβει αρκετή ποσότητα του προϊόντος και των μεταβολιτών του, ώστε να καταδειχθούν τα προς μελέτη όργανα όπου παρουσιάζονται επιβλαβείς παρενέργειες. Στην εκπόνηση του πρωτοκόλλου θα ληφθεί υπόψη και η φαρμακοκινητική του προϊόντος.

Σε περίπτωση συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου σε αρκετά υψηλές δόσεις, τα βασικά στάδια είναι τα ακόλουθα:

α) το φάρμακο συσσωρεύεται στον οργανισμό μέχρι να φθάσει ένα σημείο στασιμότητας·

β) προσαρμογή του οργανισμού στη συσσώρευση του φαρμάκου, στο επίπεδο των οργάνων που πρέπει να επηρεασθούν ή των ενζύμων βιομετασχηματισμού, ή ακόμη των μηχανισμών απέκκρισης·

γ) σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ενεργοποιηθεί δεύτερη μεταβολική οδός μετά από υπερφόρτωση της κύριας μεταβολικής οδού αποτοξίνωσης· μπορεί έτσι να προκύψει νέος τοξικός μεταβολίτης·

δ) εμφάνιση τοξικότητας στο όργανο που πρέπει να επηρεασθεί, η οποία εκδηλώνεται με εξασθένιση των φυσιολογικών λειτουργιών και, τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις.

Η χορήγηση του προϊόντος στα πλαίσια μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα αρκούσε, από άποψη δοσολογίας και διάρκειας, για να επιτευχθεί το τελικό στάδιο δ), έτσι ώστε να γίνει δυνατή η εκτίμηση του τύπου τοξικότητας που προκαλείται με χορήγηση υπερβολικής δόσης, καθώς και το πολλαπλάσιο της θεραπευτικής δόσης που επιφέρει τοξικότητα. Στην πράξη δεν μπορούν να χορηγηθούν όλα τα φάρμακα σε δόσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα στο όργανο που πρέπει να επηρεασθεί. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να αποδειχθεί ότι η δόση που χορηγήθηκε είναι η μεγαλύτερη δυνατή και ότι το φάρμακο απορροφήθηκε από τον όλο οργανισμό.

2. ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ

2.1. **Ποιότητα του φαρμάκου**

Η δραστική ουσία θα πρέπει, κατά το δυνατό, να παρουσιάζει το ίδιο φάσμα προσμίξεων με το προϊόν που θα τεθεί σε κυκλοφορία. Εάν, στην οριστική μορφή χορήγησης, η φαρμακευτική ουσία παρουσιάζει προσμίξεις σημαντικά διαφορετικές, ποσοτικά και ποιοτικά, από ό,τι η παρτίδα που εξετάστηκε, πρέπει να ληφθούν άλλα μέτρα για τον έλεγχο της ενδεχόμενης τοξικότητάς τους. Εάν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, τα φυσικά χαρακτηριστικά του, όπως οι διαστάσεις των κόκκων, μπορεί να είναι σημαντικά· γι' αυτό, οι φυσικές ιδιότητες και η σταθερότητα της ουσίας που χρησιμοποιείται στις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα πρέπει να διευκρινίζονται σε κάθε περίπτωση. Όταν, σε εξέταση τοξικότητας αυτού του είδους, χρησιμοποιείται δραστική ουσία από περισσότερες παρτίδες, θα πρέπει να σημειώνεται και να αναγνωρίζεται κάθε παρτίδα. Η παρτίδα ή οι παρτίδες που χρησιμοποιούνται στις μελέτες τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση δεν πρέπει να έχουν βαθμό καθαρότητας μεγαλύτερο από ό,τι οι παρτίδες που προορίζονται για το τελικό προϊόν. Όταν το φάρμακο χορηγείται μέσα στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, πρέπει να είναι βέβαιο ότι μένει σταθερό σ' αυτό το περιβάλλον.

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

2.2. **Διάρκεια χορήγησης**

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

2.3. **Τρόπος χορήγησης**

Κάθε φορά που είναι τεχνικά δυνατό, το προϊόν θα χορηγείται διά της οδού που προβλέπεται για τον άνθρωπο 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 άλλους τρόπους. Η χορήγηση με εισπνοή μελετάται σε προσάρτημα. Η ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται από το προτεινόμενο σημείο χορήγησης θα πρέπει να είναι γνωστή από μελέτες φαρμακοκινητικής. Όταν το προϊόν ενσωματώνεται στην τροφή ή χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού, ο αιτών πρέπει να αποδεικνύει ότι πράγματι απορροφάται μια λογική και καλώς καθορισμένη ποσότητα φαρμάκου. Σε περίπτωση ενσωμάτωσης της εξεταζόμενης ουσίας στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, είναι αναγκαίο να γίνεται μια τακτική ρύθμιση της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στην τροφή ή στο πόσιμο νερό ώστε να πραγματοποιούνται οι αναγκαίες προσαρμογές σε σχέση με την ανάπτυξη του πειραματόζωου και τις αλλαγές της ποσότητας τροφής.

Εκτός από τη γενική τοξικότητα, θα πρέπει και η πιθανότητα τοπικής τοξικότητας στο σημείο της χορήγησης να αποτελεί αντικείμενο μεγάλης προσοχής, π.χ. όταν το φάρμακο αλείφεται στο δέρμα ή χορηγείται ενδοκολπικώς, ενδοφλεβίως, ενδομυικώς, εκ του ορθού, υποδορίως, ενδοαρθρικώς, ενδορραχιαίως, επί του επιπεφυκότος, ενδορρινικώς και εκ των ώτων, ή με εισπνοή.

2.4. **Συχνότητα χορήγησης**

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

2.5. **Δοσολογία**

Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει:

α) Μια ισχυρή δόση, κατάλληλη για να προκαλεί τοξικότητα στο υπό μελέτη όργανο κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό ή, αν δεν είναι δυνατό, για να προκαλεί μη ειδική τοξικότητα, ή για να επιτευχθεί το όριο που επιβάλλεται από τον όγκο της χορήγησης.

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

β) Μια ελαφριά δόση, αρκετή για να προκαλεί κάποιο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα ή το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, ή για να παράγει συγκεντρώσεις στο αίμα αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις που, σύμφωνα με τις προβλέψεις, θα πρέπει να παράγουν τα αποτελέσματα αυτά στον άνθρωπο.

γ) Μια ενδιάμεση δόση, όπως ο γεωμετρικός μέσος όρος της υψηλής και της ελαφριάς δόσης.

δ) Η δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες κατάλληλες παρτίδες μάρτυρες· σε ορισμένες περιπτώσεις μια θετική παρτίδα μάρτυρας μπορεί να είναι αναγκαία.

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

Ο πειραματιστής θα πρέπει να επισημαίνει τους λόγους που τον οδήγησαν στην επιλογή αυτών των δόσεων.

2.6. **Προφάρμακα**

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

3. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

3.1. **Ζωικά είδη: εκλογή και χαρακτηρισμός**

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

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

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

Η χρησιμοποίηση ζώων SPF θα πρέπει κανονικά να αυξάνει την αξία της μελέτης.

3.2. **Φύλο**

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

3.3. **Μέγεθος των ομάδων**

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

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

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

γ) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να παραμείνει ένας ορισμένος αριθμός ζώων στο τέλος της περιόδου χορήγησης, έτσι ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί το αντιστρεπτό των αλλοιώσεων της τοξικής δράσης στο τέλος της θεραπείας·

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

3.4. **Αριθμός ειδών**

Ο στόχος των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση είναι η κατασκευή ενός ζωικού μοντέλου για την επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας στον άνθρωπο. Η αξία του μοντέλου, όσον αφορά τον άνθρωπο, 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 προκαλούμενου από την επενέργεια ή την έλλειψη επενέργειας του φαρμάκου σε κάποιο συγκεκριμένο είδος, ο πειραματιστής θα πρέπει να χρησιμοποιεί τουλάχιστον δύο είδη, από τα οποία το ένα δεν θα πρέπει να ανήκει στην κατηγορία των τρωκτικών. Η εκλογή των ειδών θα πρέπει να αιτιολογείται (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

4. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΣΤΕΓΑΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

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

5. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

5.1. **Τιμές πριν από την αγωγή και ενδεικτικές τιμές**

Ενδεικτικές τιμές σχετικά με την ομάδα των ζώων απαιτούνται για τα μικρά θηλαστικά, και μάλιστα για όλες τις μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβλητές. Στην περίπτωση ζώων μεγαλύτερου μεγέθους, οι τιμές αυτές, πριν από την αγωγή, πρέπει να μετρηθούν στα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη.

5.2. **Παρακολούθηση κατά τη μελέτη**

5.2.1. *Γενική παρακολούθηση*

Τα ζώα πρέπει να παρακολουθούνται γενικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και πρέπει να εξετάζονται τα εξής σημεία: κατανάλωση τροφής, βάρος σώματος, αιματολογία, κλινική χημεία, ανάλυση ούρων, οφθαλμολογία, ηλεκτροκαρδιογράφημα και γενική συμπεριφορά. Η επιλογή των τεχνικών που θα χρησιμοποιηθούν και η εκλογή των άλλων δοκιμασιών θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σημερινή κατάσταση των γνώσεων και το χρησιμοποιούμενο ζωϊκό είδος. Στην περίπτωση των τρωκτικών, αν απαιτούνται καρδιογραφήματα και οφθαλμολογική εξέταση, ή άλλες ειδικές εξετάσεις, αρκεί να γίνονται μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό ζώων για κάθε επίπεδο δοσολογίας.

5.2.2. *Συχνότητα της παρακολούθησης*

Η συχνότητα των εξετάσεων, εκτός από τη φάση πριν από την αγωγή και από την τελική παρακολούθηση, πρέπει να εξαρτάται από τις εκδηλώσεις της τοξικότητας καθώς και από τη φαρμάκοκινητική του φαρμάκου.

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

5.2.3. *Κατανάλωση τροφής*

Εφόσον τα προϊόντα χορηγούνται μέσω της τροφής, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επίδραση του προϊόντος στην κατανάλωση των τροφίμων. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη λήψη του φαρμάκου.

5.3. **Τελική παρακολούθηση**

Οι τελικές παρατηρήσεις πρέπει να είναι όσο γίνεται περισσότερο πλήρεις. Θα πρέπει να γίνεται αυτοψία σε όλα τα ζώα. Η ιστοπαθολογική εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται, στις παρτίδες υψηλής δόσης και στις παρτίδες-μάρτυρες, σε όλα τα όργανα και σε όλους τους ιστούς που απαριθμούνται στο παράρτημα.

Στα τρωκτικά, η εξέταση των ομάδων που έλαβαν τις μικρότερες δόσεις μπορεί να περιορισθεί στα όργανα και στους ιστούς που εμφανίζουν παθολογικές αλλοιώσεις κατά την αυτοψία. Για τα άλλα είδη, όταν χρησιμοποιούνται λίγα ζώα, η ιστοπαθολογική εξέταση των απαριθμούμενων ιστών πρέπει να γίνει για όλα τα ζώα και για όλες τις δόσεις.

Αν δεν έχει γίνει μικροσκοπική εξέταση των οργάνων, πρέπει να γίνουν εγκλείσεις σε κηρό ή τομές που θα διατηρηθούν για διάστημα πέντε ετών από την ημερομηνία της διάθεσης του φαρμάκου στο εμπόριο, με σκοπό την ενδεχόμενη εξέτασή τους. Τυχόν ιδιαιτερότητες της κυκλοφορίας του φαρμάκου μπορεί να επιβάλουν την πραγματοποίηση συμπληρωματικών ιστοπαθολογικών μελετών.

6. ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ 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 επίδραση αυτή δεν υπάγεται στην προβλεπόμενη δραστηριότητά τους. Μια τέτοια επίδραση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητα δευτερογενή αποτελέσματα (επηρεασμό των μολύνσεων, καρκίνωμα). Επομένως, είναι πολύ σημαντικό, μετά το πέρας της τοξικολογικής μελέτης, να γίνεται μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση της σπλήνας, του θύμου αδένα και ορισμένων λεμφογαγγλίων. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επισημάνουν όλα τα αποτελέσματα των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα και άρα θα δείξουν αν είναι αναγκαία η πραγματοποίηση συμπληρωματικών δοκιμών.

Δεδομένου ότι αυξάνονται με ταχύ ρυθμό οι σημερινές γνώσεις μας στον τομέα αυτό, οι δοκιμές που πραγματοποιούνται για την εξακρίβωση των ανοσοβιολογικών αποτελεσμάτων ενός φαρμάκου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόοδο των επιστημονικών γνώσεων τη συγκεκριμένη στιγμή.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πειραματιστής πρέπει να συναγάγει τα συμπεράσματα των μελετών αυτών.

Προσάρτημα Α

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

— Μακροσκοπικές βλάβες

— Μάζες ιστών ή όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγλίων)

— Αιματικό έκκριμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφίας θύμου αδένα, λεμφαδενοπάθειας)

— Γαγγλιακό στέλεχος

— Μαστικοί αδένες

— Σιελογόνοι αδένες

— Στέρνον, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και μυελού οστέων)

— Υπόφυση

— Θύμος αδένας

— Τραχεία

— Πνεύμονες

— Καρδιά

— Θυροειδής αδένας

— Οισοφάγος

— Στόμαχος

— Λεπτό έντερο (μέθοδος «rouleau suisse»)

— Κώλον

— Ήπαρ

— Χοληδόχος κύστη

— Πάγκρεας

— Σπλήνα

— Νεφροί

— Επινεφρίδια

— Ουροδόχος κύστη

— Προστάτης

— Όρχεις

— Ωοθήκες

— Μήτρα

— Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)

— Οφθαλμοί

— Νωτιαίος μυελός

Προσάρτημα Β

Διεξαγωγή των δοκιμών τοξικότητας μέσω εισπνοής

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται στους ανθρώπους μέσω εισπνοής μπορούν να έχουν είτε τη μορφή αερολύματος, το οποίο περιέχει, σε υγρή ή στερεή κατάσταση, τη φαρμακολογικώς ενεργό ουσία, είτε τη μορφή ατμού ή αερίου. Τα τελευταία αυτά προϊόντα χρησιμοποιούνται με τη μορφή εισπνεόμενων αναισθητικών, ενώ τα αερολύματα περιέχουν εν γένει μια φαρμακευτική ουσία η οποία εμφανίζεται με τη μορφή σωματιδίων που εκπέμπονται από προωθητικό αέριο το οποίο, καταρχήν, είναι βιολογικά αδρανές.

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

α) μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος με εισπνοή, η φαρμακοκινητική μπορεί να διαφέρει ποιοτικά ή ποσοτικά από το υπόδειγμα το οποίο παρατηρείται μετά τη χορήγηση του προϊόντος μέσω άλλων οδών, ή

β) το φάρμακο και το προωθητικό αέριο μπορούν να αλληλοεπιδράσουν μέσα στον οργανισμό, ή

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

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

Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατό να έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες του φαρμάκου με τη χρησιμοποίηση άλλων τρόπων χορήγησης, με αποτέλεσμα να έχει ήδη πραγματοποιηθεί εκτεταμένη τοξικολογική μελέτη για τους άλλους τρόπους χορήγησης τη στιγμή κατά την οποία προβλέπονται οι μελέτες τοξικότητας μέσω εισπνοής. Σε άλλες περιπτώσεις, για παράδειγμα, όταν πρόκειται για συστατικά που επενεργούν τοπικά, όπως οι βλεννολυτικές ουσίες, η τοξικολογική μελέτη που χρησιμοποιεί άλλους τρόπους χορήγησης μπορεί να είναι χωρίς αντικείμενο ή πολύ σχετικής ωφέλειας. Κάθε πρόγραμμα τοξικολογικής μελέτης μέσω εισπνοής πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις υφιστάμενες τοξικολογικές ή φαρμακολογικές γνώσεις για το προϊόν αυτό.

2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πληροφορίες για τις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας πρέπει να κοινοποιούνται με τον ίδιο τρόπο που ισχύει για κάθε άλλη τοξικολογική μελέτη. Οι άλλες πληροφορίες που πρέπει να παρασχεθούν αφορούν τα χαρακτηριστικά του αερολύματος, και ειδικότερα την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων ή των σταγονιδίων της δραστικής ουσίας και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της ουσίας ή των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως προωθητικό αέριο.

Το χρησιμοποιούμενο προωθητικό σύστημα στις μελέτες αυτές θα πρέπει να είναι το ίδιο με το προβλεπόμενο για το τελικό προϊόν. Σε περίπτωση χρησιμοποίησης νέου προωθητικού συστήματος, το σύστημα αυτό θα πρέπει να μελετηθεί σαν να πρόκειται για νέα ενεργό ουσία.

3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3.1. **Χορήγηση**

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

Στην περίπτωση μελετών με έκθεση μεγάλης διάρκειας, κατά γενικό κανόνα, θα είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση θαλάμων έκθεσης «κεφαλή μόνο» ή «μύτη μόνο» ή προσωπίδων εισπνοής. Σε περίπτωση έκθεσης όλου του σώματος, η απόθεση ουσιών στο δέρμα, στο τρίχωμα, στις άνω αναπνευστι-

κές οδούς, καθώς και οι ποσότητες οι οποίες καταπίνονται θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό της δόσης της ουσίας η οποία πρέπει να χορηγείται.

Πρέπει να αποδειχθεί ότι η μέθοδος χορήγησης επιτρέπει στην ουσία να φθάσει στο επιθυμητό σημείο του σώματος.

3.2. **Επίπεδο χορήγησης**

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ανάλογα με την περίπτωση, τρία επίπεδα δόσης και μία ή περισσότερες ομάδες-μάρτυρες για τις μελέτες εφάπαξ και επανειλημμένης χορήγησης. Είναι δυνατό να επιτευχθούν διαφορετικά επίπεδα έκθεσης στα φάρμακα μεταβάλλοντας τη συγκέντρωση της εισπνεόμενης ουσίας ή μεταβάλλοντας τη διάρκεια της έκθεσης. Κατά την επιλογή του επιπέδου της δόσης, θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά το δυνατό, οι ίδιες αρχές με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες τοξικότητας με άλλους τρόπους χορήγησης.

Θα πρέπει να προσδιορίζονται οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκαν τα διαφορετικά επίπεδα δόσεων.

3.3. **Διάρκεια της μελέτης**

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

4. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Το μεταβολικό διάγραμμα του φαρμάκου που χορηγείται με εισπνοή μπορεί να διαφέρει από το διάγραμμα που παρατηρείται όταν επιλέγονται άλλοι τρόποι χορήγησης. Ο ερευνητής θα πρέπει να εξακριβώσει αν υπάρχουν φαρμακοκινητικές ή μεταβολικές διαφορές που επηρεάζουν την ερμηνεία των τοξικολογικών μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μέσω εισπνοής.

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

5. ΖΩΑ

Τα χρησιμοποιούμενα πειραματόζωα στις μελέτες αυτές πρέπει να είναι απηλλαγμένα πνευμονικών μολύνσεων και να μην υπόκεινται στους κινδύνους άλλων πνευμονικών παθήσεων.

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

6. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Οι ενδιάμεσοι έλεγχοι και οι τελικές μελέτες θα πραγματοποιούνται κατά τον προσδιοριζόμενο τρόπο που ισχύει για τις άλλες μελέτες τοξικότητας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε όλες τις τοπικές επιδράσεις. Αν το φάρμακο πρέπει να χορηγείται κατ' επανάληψη, ίσως καταστούν αναγκαίες ειδικές μελέτες για τη λειτουργία των κροσσών και της μικροχλωρίδας.

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

Τελική εξέταση

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

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

7. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα θα πρέπει να παρουσιάζονται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας και ο πειραματιστής θα πρέπει να συνάγει τα κατάλληλα συμπεράσματα από τη μελέτη που πραγματοποίησε.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο Ι, μέρος 2, παράγραφοι Γ και Δ, για την άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

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

i) τροποποίηση της γονιμότητας ή της πιθανότητας γέννησης μη φυσιολογικών νεογνών λόγω αλλοιώσεων των αρρένων ή/και θηλέων γαμετών,
ii) παρεμβολή στην ανάπτυξη του γονιμοποιημένου ωαρίου στα στάδια της προεμφύτευσης και της εμφύτευσης,
iii) τοξικές επιπτώσεις στο πρώτο στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου,
iv) τοξικές επιπτώσεις στα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου,
v) τροποποίηση της φυσιολογίας της μητέρας, που συνεπάγεται δευτερογενείς επιπτώσεις στο έμβρυο,
vi) επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μήτρας ή του πλακούντα ή του κυοφορούμενου,
vii) παρεμβολή στον τοκετό,
viii) επιπτώσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη και το θηλασμό του τέκνου και τη μητρική γαλακτοφορία,
ix) καθυστερημένες επιπτώσεις στο τέκνο.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

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

1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας θα πρέπει κανονικά να πραγματοποιηθούν επί δύο ειδών θηλαστικών, το ένα από τα οποία δεν ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι μελέτες για τη γονιμότητα καθώς και για την περί τη γέννηση περίοδο θα πραγματοποιηθούν τουλάχιστον επί ενός είδους. Αν ξέρουμε ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι παρεμφερής με το μεταβολισμό του φαρμάκου αυτού στον άνθρωπο, καλό είναι να χρησιμοποιηθεί αυτό το είδος. Καλό είναι ένα από τα επιλεγέντα είδη να είναι το ίδιο με αυτό επί του οποίου διεξάγονται μελέτες για τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα. Αν τα αποτελέσματα των μελετών επί των δύο αρχικών ειδών είναι αντιφατικά, μπορεί να χρειαστεί να διεξαχθούν μελέτες επί ενός τρίτου είδους. Πρέπει να καθοριστούν τα είδη και τα γενετικά στελέχη που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

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

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

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

α) μελέτες εμβρυοτοξικότητας: χορήγηση σε δύο είδη ζώων (το ένα να μην είναι τρωκτικό), καθ' όλη τη διάρκεια της εμβρυογενεσίας (οργανογενεσίας)·

β) μία μελέτη γονιμότητας (σε ένα είδος τουλάχιστον). Η χορήγηση σε αρσενικά και θηλυκά ζώα γίνεται αρκετά πριν το ζευγάρωμα ώστε να φανούν όλες οι επιδράσεις του φαρμάκου στη γαμετογένεση. Τα ζώα που παίρνουν το φάρμακο μπορεί να ζευγαρώσουν με ζώα που επίσης παίρνουν το φάρμακο. Σε περίπτωση όμως θετικού αποτελέσματος όσον αφορά ελάττωμα αναπαραγωγής, πρέπει να ξαναγίνει η μελέτη με ζώα που παίρνουν το φάρμακο τα οποία θα ζευγαρώσουν με ζώα που δεν το 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 παραληφθούν με καισαρική τομή και θα εξεταστούν. Τα υπόλοιπα θηλυκά γεννούν κανονικά και μεγαλώνουν τα μικρά τους·

γ) σε ένα είδος τουλάχιστον, μελέτη πριν και μετά τη γέννηση. Η αγωγή καλύπτει το διάστημα της κύησης από το τέλος της οργανομέτρησης μέχρι τον τοκετό και το διάστημα του θηλασμού μέχρι τον απογαλακτισμό.

3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΖΩΩΝ

Για κάθε επίπεδο δόσης χρησιμοποιείται αριθμός ζώων ικανός να επιτρέψει έγκυρη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εκτός από τα πρωτεύοντα, ο ελάχιστος αριθμός ζώων που προτείνεται για κάθε επίπεδο δόσης είναι:

α) μελέτη εμβρυακής τοξικότητας: 20 έγκυα θηλυκά για τα τρωκτικά, 12 έγκυα θηλυκά για τα άλλα είδη·

β) μελέτη γονιμότητας: 24 θηλυκά και 24 αρσενικά·

γ) μελέτη πριν και μετά τη γέννηση: 12 έγκυα θηλυκά.

Εάν χρησιμοποιηθεί και τρίτο είδος, προτείνεται να επιλεγεί με τέτοιο τρόπο ο αριθμός των ζώων που παίρνουν φάρμακο και ο αριθμός των μαρτύρων, ώστε να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα από τη μελέτη.

4. ΕΝΣΤΑΥΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Θα δοθούν πλήρεις διευκρινίσεις για τον ενσταυλισμό και την τοποθέτηση των ζώων σε κλωβούς. Η διατροφή (και τα πρόσθετα) θα καθορισθεί με κάθε λεπτομέρεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης αναπαραγωγής θα πρέπει να υπολογίζεται η φαρμακοκινητική του προϊόντος στο έγκυο θηλυκό. Ο βαθμός έκθεσης του εμβρύου στο φάρμακο θα πρέπει να καθορίζεται, όσο είναι εφικτό τεχνικά.

6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

α) Θα πρέπει να εξετάζονται τα έμβρυα που κυοφορούνται από θηλυκά που παίρνουν φάρμακο κατά την εμβρυογένεση. Τα ζώα θα πρέπει να θυσιάζονται και τα έμβρυα να βγουν με καισαρική. Σημειώνεται ο αριθμός κίτρινων σωμάτων, σημείων εμφύτευσης (και ορατών σημείων και όσων προσδιορίζονται με ειδική μέθοδο, π.χ. μέθοδο Salewsky), απορροφήσεων, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Κάθε έμβρυο εξετάζεται όσον αφορά τις εξωτερικές ανωμαλίες και γίνεται επίσης κατάλληλη εξέταση του σκελετού ή/και των σπλάχνων σε κάθε έμβρυο. Κάθε φορά που παρατηρείται εμφανής ανωμαλία, γίνονται οι κατάλληλες συμπληρωματικές εξετάσεις. Τα αφύσικα υψηλά ποσοστά απορρόφησης είναι ιδιαίτερα αξιοπρόσεκτα, γιατί μπορεί να σημαίνουν ότι πρέπει να γίνουν συμπληρωματικές μελέτες για συμπτώματα τερατογένεσης στα πρώτα στάδια της κύησης.

β) Στη μελέτη γονιμότητας, στα θηλυκά που θυσιάζονται κατά την κύηση, τα έμβρυα παραλαμβάνονται με καισαρική και σημειώνονται τα ακόλουθα στοιχεία: ο αριθμός κίτρινων σωμάτων, τα σημεία εμφύτευσης, απορρόφησης, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Ερευνώνται σε κάθε έμβρυο ανωμαλίες του σκελετού ή/και των σπλάχνων.

Από τα θηλυκά που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη γονιμότητας, γέννησαν κανονικά και μεγάλωσαν τα μικρά τους ώς τον απογαλακτισμό, αρκετά μικρά θα διατηρηθούν ζωντανά, ώστε να μεγαλώσουν και να χρησιμεύσουν σε περαιτέρω εξετάσεις. Θα εξετασθούν τα μεταγενέστερα συμπτώματα του φαρμάκου στα μικρά όσον αφορά ανωμαλίες της ακοής, της όρασης και της συμπεριφοράς. Θα προσδιορισθεί η ικανότητα αναπαραγωγής των μικρών, επιτρέποντας τουλάχιστον σε ένα αρσενικό και ένα θηλυκό από κάθε γενιά να ζευγαρώσουν και να γεννήσουν μία φορά (δεν προβλέπεται ζευγάρωμα αδελφού και αδελφής).

γ) Τα θηλυκά που παρακολουθούνται πριν και μετά τη γέννηση θα πρέπει να γεννήσουν φυσιολογικά· τα μικρά εξετάζονται κατά τον απογαλακτισμό.

Όλα τα ζώα που θυσιάζονται στο τέλος της περιόδου του θηλασμού θα υποβάλλονται σε πλήρη νεκροψία. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα διατηρείται στη ζωή μέρος των απογόνων μέχρι την ενηλικίωση για να εκτιμηθεί η αναπαραγωγική τους ικανότητα και να προσδιορισθούν οι καθυστερημένες επιπτώσεις του φαρμάκου, ιδίως ανωμαλίες στη συμπεριφορά, την ακοή και την όραση.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

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

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

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

γ) ότι τα δεδομένα δεν επιτρέπουν να εξαχθούν συμπεράσματα.

Εάν έχουν παραλειφθεί ορισμένες μελέτες, ο πειραματιστής πρέπει να δικαιολογήσει την παράλειψη αυτή.

Προσάρτημα

Διάρκεια της γαμετογένεσης

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο Ι, μέρος 2, παράγραφος Ε, προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

Το ισχυρότερο αποδεικτικό στοιχείο για το αν μια χημική ένωση παρουσιάζει κίνδυνο καρκινογένεσης για τον άνθρωπο είναι επιδημιολογικής φύσης, αν και τα περισσότερα από τα προϊόντα που έχουν αναγνωρισθεί σαν καρκινογόνα για τον άνθρωπο είναι καρκινογόνα και για τα πειραματόζωα του εργαστηρίου. Δεν έχει αποδειχθεί ότι όλες οι καρκινογόνες για τα ζώα ουσίες είναι καρκινογόνες και για τον άνθρωπο, αλλά είναι δύσκολο να διαβεβαιώσει κανείς ότι μια ένωση δεν είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο όταν αυτό έχει αποδειχθεί σαφώς κατά τις δοκιμές στα ζώα.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων επαγωγικά για τον άνθρωπο αποτελεί δύσκολη διαδικασία, κάποτε αυθαίρετη. Το ιδεώδες θα ήταν να αναλυθούν οι μηχανισμοί που επιφέρουν αύξηση της συχνότητας των πειραματικών όγκων και να καθορισθεί αν μηχανισμοί τέτοιου είδους, στους οποίους ενέχονται συγκεκριμένες βιοχημικές οδοί και οι οποίοι οδηγούν στη δημιουργία πραγματικής καρκινογόνου ουσίας, μπορούν να εφαρμοσθούν στον άνθρωπο. Τα κριτήρια στα οποία στηρίζεται η επαγωγική εξαγωγή συμπερασμάτων μπορούν να ποικίλλουν ανάλογα με τον εξεταζόμενο παράγοντα, τη σχεδιαζόμενη χρήση του παράγοντα αυτού, τη δόση και τον τρόπο χορήγησης αφενός, τα είδη, τον εντοπισμό, τη συχνότητα των όγκων και την απαιτούμενη πειραματική δόση αφετέρου.

Η πιθανότητα κινδύνου καρκινογένεσης στον άνθρωπο αυξάνεται εφόσον υπάρχει μεγάλη παραγωγή κακοήθων όγκων σε συγκεκριμένο ιστό, όταν δίνεται στο πειραματόζωο η υπό εξέταση ουσία με την ίδια οδό που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο και σε ίση ή ασθενέστερη δόση από αυτήν που καθορίζει την ελάχιστη τοξικότητα. Όμως, καθώς δεν υπάρχει πειστική απόδειξη για την ύπαρξη κατώτατου ορίου, η αύξηση της συχνότητας καλοήθων όγκων, ή κακοήθων όγκων σε περίπτωση μεγαλύτερης δόσης, ή η περαιτέρω μείωση της λανθάνουσας περιόδου, πρέπει να θεωρηθούν ότι εμπεριέχουν κινδύνους για τον άνθρωπο. Κάτω από τέτοιες συνθήκες ο καρκινογόνος παράγοντας θεωρείται γενικά λιγότερο δραστικός και ο κίνδυνος μπορεί ευκολότερα να αντισταθμιστεί από τα πλεονεκτήματα που συνδέονται με τη θεραπευτική χρήση της ένωσης αυτής.

1. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

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

α) όταν το φάρμακο μπορεί να χορηγείται κανονικά επί σημαντική περίοδο της ζωής (συνεχώς, για περίοδο 6 μηνών τουλάχιστον, ή συχνά και διακεκομμένα, ώστε η ολική έκθεση στο φάρμακο να είναι η ίδια), ή

β) όταν η χημική δομή της ουσίας μπορεί να συνεπάγεται δυνατότητα καρκινογένεσης, ή

γ) όταν μια ουσία προκαλεί ανησυχίες που οφείλονται:

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

ii) στις ιδιότητες της τοξικότητας ή της μακροχρόνιας σώρευσης του ίδιου του φαρμάκου ή των προϊόντων του μεταβολισμού του, που έχουν αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες,

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

Οι δοκιμές καρκινογένεσης δεν θα θεωρηθούν υποχρεωτικά αναγκαίες, εφόσον η υπό εξέταση ουσία χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς των οποίων η στατιστικώς αναμενόμενη ζωή είναι βραχύτερη από τον απαραίτητο στην καρκινογόνο δύναμη χρόνο για να εκδηλωθεί στον άνθρωπο. Αν τυχόν οι συνθήκες αλλάξουν και κάποιο φάρμακο της τελευταίας αυτής κατηγορίας χρησιμοποιηθεί για θεραπεία λιγότερο σοβαρών παθήσεων, τότε οι δοκιμές καρκινογένεσης γίνονται απαραίτητες. Οι αδιάλυτες ουσίες που δεν απορροφώνται είναι δυνατό να μην απαιτούν συμβατική μελέτη καρκινογένεσης.

2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

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

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

α) *Οδός και συχνότητα χορήγησης*

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται, όσο αυτό είναι δυνατό, από την οδό που προβλέπεται για την ανθρώπινη θεραπευτική. Σε περίπτωση ανάγκης, θα παρέχεται η απόδειξη της απορρόφησης του προϊόντος. Η χορήγηση θα είναι κανονικά καθημερινή.

β) *Επίπεδα δόσης*

Οι δοκιμές καρκινογένεσης θα πρέπει κανονικά να διεξάγονται σε τρία επίπεδα δοσολογίας. Η μέγιστη δόση πρέπει να προκαλεί ελάχιστο τοξικό αποτέλεσμα, π.χ. απώλεια βάρους 10 % ή επιβράδυνση της ανάπτυξης, ή ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο-στόχο. Ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο-στόχο θα εμφαίνονται με τη διαταραχή των κανονικών φυσιολογικών λειτουργιών και, στο τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις. Η ελάχιστη δόση πρέπει να είναι διπλάσια ή τριπλάσια από τη μέγιστη δόση στη θεραπευτική του ανθρώπου, ή διπλάσια ή τριπλάσια από τη δόση που προκαλεί φαρμακολογικές επιπτώσεις στα ζώα. Η ενδιάμεση δόση θα αποτελεί το γεωμετρικό μέσο όρο της υψηλής και της χαμηλής δόσης.

Εξαιρέσεις των αρχών αυτών μπορούν να παρουσιασθούν, π.χ. όταν η τοξική δόση του προϊόντος είναι πολύ μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση· στις περιπτώσεις αυτές, η μέγιστη αποδεκτή δόση μπορεί να θεωρηθεί ότι ισοδυναμεί με το εκατονταπλάσιο της ανθρώπινης θεραπευτικής δόσης, στο μέτρο που αυτό είναι τεχνικά πραγματοποιήσιμο.

4. ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΕΣ

Τα ζώα θα πρέπει αρχικά να είναι υγιή και να διατηρούνται σ' αυτή την κατάσταση σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Είναι απαραίτητα υψηλά κριτήρια ενσταυλισμού. Θα ληφθούν ειδικές προφυλάξεις για τη δοκιμή καρκινογόνων ουσιών που εισπνέονται ή είναι πτητικές.

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

α) *Ηλικία των ζώων κατά την έναρξη της μελέτης*

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

β) *Διάρκεια των μελετών*

Συνιστάται σήμερα να γίνονται μελέτες επί 24 μήνες σε αρουραίους και επί 18 μήνες σε ποντικούς και χάμστερ. Όταν το ποσοστό επιβίωσης αυξάνει, είναι χρήσιμο να παρατείνονται οι μελέτες σε 30 μήνες για τον αρουραίο και σε 24 μήνες για τον ποντικό, ή, ακόμη, καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ζώων, δηλαδή εφόσον επιζεί το 20 % των ζώων-μαρτύρων.

γ) *Αριθμός ζώων ανά ομάδα*

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

δ) *Διατροφή*

Οι τροφές για ζώα που βρίσκονται στο εμπόριο είναι διάφορες· θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για να εξασφαλιστεί μια όσο το δυνατόν ομοιόμορφη διατροφή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης καρκινογένεσης. Πρέπει να παρέχεται η πλήρης σύνθεση της δίαιτας των ζώων.

5. ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Οι μελέτες καρκινογένεσης πρέπει να προγραμματίζονται με τέτοιο τρόπο που να εξασφαλίζεται η συλλογή όσο γίνεται περισσότερων στοιχείων από τα πειραματόζωα, αλλά καμία έρευνα που πραγματοποιείται με σκοπό τη συλλογή πρόσθετων στοιχείων για την τοξικότητα δεν πρέπει να παραβλάπτει τον κύριο στόχο, ο οποίος είναι η εκτίμηση του καρκινογόνου χαρακτήρα του φαρμάκου. Οι πληροφορίες για την απορρόφηση, τη διάχυση και το μεταβολισμό του προϊόντος, καθώς και το ζήτημα της ενδεχόμενης σώρευσής του ή των ενζυματοεπαγωγικών ενεργειών του, πρέπει να εξευρεθούν με άλλες μελέτες τοξικότητας.

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

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

i) τα κλουβιά που περιέχουν τα ζώα των ομάδων και τα ζώα-μάρτυρες πρέπει να κατανέμονται στο χώρο όπου βρίσκονται τα ζώα έτσι ώστε να αποφευχθεί κάθε παρενέργεια που θα οφείλεται σε παράγοντα του εξωτερικού περιβάλλοντος·

ii) τα ζώα θα μοιραστούν τυχαία στις πειραματικές μονάδες (δηλαδή τα κλουβιά) και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για να καταστούν τα δείγματα τυχαία πρέπει να περιγραφεί με σαφήνεια·

iii) αν, για πρακτικούς λόγους που οφείλονται στο χειρισμό μεγάλου αριθμού ζώων, αποφασίζεται να κλιμακωθεί η έναρξη της μελέτης, είναι σκόπιμο να αντιπροσωπεύονται όλες οι ομάδες σε κάθε έναρξη με ίσο αριθμό ζώων· στην περίπτωση κλιμακωμένης έναρξης, πρέπει να αναφερθεί η στιγμή που αρχίζει η μελέτη στις διάφορες παρτίδες.

7. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΘΑ ΓΙΝΟΥΝ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

7.1. **Νεκροψία**

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

Στο τέλος της δοκιμής, όλα τα ζώα που έχουν επιζήσει πρέπει να θυσιαστούν και να γίνει πλήρης αυτοψία σε καθένα από αυτά. Τα τοξικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορούν να αποκαλύψουν ορισμένα σημεία που πρέπει να εξεταστούν με ιδιαίτερες εξετάσεις. Αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορούν να διευκολύνουν την ερμηνεία των βλαβών που έχουν παρατηρηθεί.

7.2. **Ιστοπαθολογία**

7.2.1. *Ανίχνευση της καρκινογένεσης*

i) Πρέπει να γίνει μικροσκοπική εξέταση όλων των ιστών και οργάνων που απαριθμούνται στον κατάλογο και που λαμβάνονται από όλα τα ζώα που έλαβαν την ισχυρή δόση και όλα τα ζώα-μάρτυρες,

καθώς και

ii) των ιστών κάθε ζώου, οποιασδήποτε παρτίδας, στο οποίο ανακαλύφθηκαν, κατά τη νεκροψία, μακροσκοπικές βλάβες οιασδήποτε μορφής.

Αν τα αποτελέσματα που έδωσε το σημείο i) δείχνουν ότι σχηματίστηκαν όγκοι σε ένα ή περισσότερα όργανα ή ιστούς πρέπει να εξεταστούν,

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

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

7.2.2. *Ανίχνευση της τοξικότητας*

Από τα τοξικά αποτελέσματα που διαπιστώθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορεί να προκύψει η ανάγκη να μελετηθούν ιδιαίτερες πλευρές του θέματος.

Οι αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορεί να φανούν χρήσιμες για την ερμηνεία όλων των παρατηρούμενων βλαβών. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην οδό λήψης του φαρμάκου, αν αυτή είναι άλλη από τη στοματική.

8. ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

8.1. **Ορισμοί**

Ένα νεόπλασμα (όγκος) συνίσταται από πληθυσμό ανωμάλων κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από αναρχικό και αυξημένο πολλαπλασιασμό, καθώς και από άλλα λιγότερο καθορισμένα μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Ένας κακοήθης όγκος είναι ένα νεόπλασμα που προσβάλλει τους περιβάλλοντες ιστούς και αναπτύσσει μεταστάσεις. Γενικά, ένας όγκος, χαρακτηρίζεται καλοήθης ή κακοήθης ανάλογα με τα ιστοπαθολογικά φαινόμενα και το συσχετισμό που διαπιστώνει ο παθολογοανατόμος μεταξύ των παρατηρούμενων αλλοιώσεων και μιας βιολογικής συμπεριφοράς την οποία γνωρίζομε, βάσει προηγούμενων πειραμάτων, ότι επισυμβαίνει σε όγκους που παρουσιάζουν παρεμφερή χαρακτηριστικά.

Για την περιγραφή των όγκων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συμβατική ιστοπαθολογική ορολογία, ακολουθώντας σαφώς καθορισμένες ταξινομήσεις (π.χ. του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας).

8.2. **Παρουσίαση των αποτελεσμάτων**

Πρέπει, κατ' αρχάς, να συνοψιστούν χωριστά τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε καθεμία από τις ομάδες ζώων που έπαιξαν το ρόλο πειραματόζωου ή μάρτυρα κάνοντας διάκριση των φύλων, και αναφέροντας:

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

2. τους αριθμούς (και τα ποσοστά επί τοις εκατό) των ζώων που παρουσίασαν όγκους, διευκρινίζοντας τον τύπο κάθε όγκου και τον ιστό που διαταράχθηκε και κάνοντας διάκριση, όσο είναι δυνατόν, μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων·

3. σε περίπτωση που ορισμένα ζώα παρουσίασαν έναν ή περισσότερους όγκους του ίδιου ή διαφορετικών τύπων, τη συχνότητα κατανομής: του συνολικού αριθμού των όγκων που βρέθηκαν στο ζώο και του συνολικού αριθμού των κακοήθων όγκων που βρέθηκαν στο ζώο· αν οι όγκοι δεν μπορούν να καταμετρηθούν, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία μέθοδος υπολογισμού του αριθμού των όγκων·

4. την ημερομηνία θανάτου κάθε ζώου·

5. την ημερομηνία σχηματισμού κάθε ιστολογικής μάζας (που ανακαλύπτεται με ψηλάφηση), την ανάπτυξή της και, ενδεχομένως, την ιστοπαθολογική όψη της.

9. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο τρόπος ανάλυσης και οι δοκιμές στατιστικής παρουσίασης που χρησιμοποιούνται θα είναι προσαρμοσμένα στα πειραματικά αποτελέσματα και στο βασικό πειραματικό σχήμα. Οι στατιστικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν θα αναλυθούν με σαφήνεια.

Τα αποτελέσματα θα εκφραστούν ως εξής:

i) συνολικός αριθμός ζώων που παρουσίασαν όγκους·

ii) συνολικός αριθμός όγκων·

iii) συνολικός αριθμός όγκων που αναπτύχθηκαν σε συγκεκριμένο ιστό·

iv) συνολικός αριθμός όγκων θεωρουμένων ως κακοήθων·

v) περίοδος λανθάνουσας παρουσίας του όγκου (θα χρησιμοποιηθούν αναλογιστικές μέθοδοι).

Η ανάλυση θα βασιστεί:

α) στην εκτίμηση της ύπαρξης οποιουδήποτε αποτελέσματος της μελετώμενης ουσίας, το οποίο προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ της αντίδρασης των τριών ομάδων ζώων που έγιναν αντικείμενο πειραματισμού, θεωρουμένων ως ενιαίο σύνολο, και της αντίδρασης δύο ομάδων ζώων-μαρτύρων, επίσης θεωρουμένων ως ενιαίο σύνολο·

β) στην εκτίμηση, για κάθε επίδραση που διαπιστώνεται, της ύπαρξης σχέσης επίδρασης-δόσης όπως μπορεί να εμφανιστεί από τη σύγκριση των ανταποκρίσεων των περιπτώσεων στις οποίες δόθηκε χαμηλή, μέση και υψηλή δόση. Η εκτίμηση αυτή είναι στατιστικά ανεξάρτητη από αυτή που αναφέρεται στο σημείο α).

Η εκτίμηση της επίδρασης άλλων παραγόντων, όπως ο θάνατος ζώων λόγω άλλων νόσων και η πρόωρη θανάτωση ζώων λόγω κλινικής διαπίστωσης όγκων, θα διευκολυνθεί από τη συμβουλή ειδικού της στατιστικής. Τα ειδικά τεστ στατιστικής σημαντικότητας που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η επίδραση ή η ύπαρξη σχέσης επίδρασης-δόσης σκοπίμως δεν ορίζονται ειδικότερα εδώ. Τα πειραματικά στοιχεία μπορεί να απαιτούν διαφορετική μέθοδο ανάλυσης για κάθε πείραμα.

Θα θεωρηθεί ότι η εξεταζόμενη ουσία έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τον κίνδυνο νεοπλαστικών εξαλλοιώσεων εάν μία από τις παραπάνω ανταποκρίσεις είναι σημαντικά αυξημένη (ή αν η διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου έχει μειωθεί σημαντικά). Η ένωση θα θεωρείται ότι είναι δραστικότερη ως προς τα ζώα όταν πολλές από τις παραπάνω ανταποκρίσεις είναι διαφορετικές και όταν υπάρχει απόδειξη και της ύπαρξης της επίδρασης και του συσχετισμού επίδρασης-δόσης. Τυχόν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων στα ζώα στα οποία χορηγείται το φάρμακο, σε σχέση με τα ζώα στα οποία δεν χορηγείται, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ανεξάρτητα από τον υποτιθέμενο ή αποδεδειγμένο μηχανισμό ανάπτυξης των όγκων αυτών, αλλά πρέπει να σημειώνεται κάθε ιδιαίτερη περίσταση. Τα επόμενα παραδείγματα αφορούν τις ειδικές μεταβολικές διεργασίες ενός είδους (στον ποντικό griseofulvine και το μεταβολισμό των πορφυρινών), έντονο ερεθισμό των ενδοκρινών αδένων (ιδίως στους σκύλους) ή, ακόμα, την ύπαρξη ιδιαίτερων χαρακτήρων σε ένα είδος πειραματόζωων (κυστεόλιθοι στους ποντικούς).

Διαφορετικές περιπτώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε:

i) αύξηση της συχνότητας ή μείωση του διαστήματος μέχρι την εμφάνιση των κακοήθων όγκων·

ii) αύξηση της συχνότητας των καλοήθων όγκων·

iii) δημιουργία όγκων εντοπισμένων στο σημείο της χορήγησης.

10. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Τα νέα προϊόντα καλό είναι να υποβάλλονται σε δοκιμές μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων. Ωστόσο, οι υπάρχουσες τεχνικές που επιτρέπουν να καθοριστεί, μέσω σύντομων δοκιμών, η μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος δράση των χημικών ουσιών δεν μπορούν να υποκαταστήσουν, στα πειράματα με ζώα του εργαστηρίου, τις κλασικές δοκιμές καρκινογένεσης για τον καθορισμό της καρκινογόνου δύναμης ενός φαρμάκου. Αν τα αποτελέσματα των σύντομων δοκιμών είναι θετικά, θα υπάρχει πάντα ανάγκη για συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης αν η παραγωγή του φαρμάκου πρέπει να συνεχιστεί. Αν οι μελέτες δώσουν αρνητικά αποτελέσματα, πάλι υπάρχει ανάγκη πραγματοποίησης κλασικών μελετών όταν οι μελέτες αυτές ενδείκνυνται για τους λόγους που εκτίθενται στην προαναφερόμενη παράγραφο 1.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εναπόκειται στο μελετητή να εξάγει συμπεράσματα από αυτές τις μελέτες.

Προσάρτημα

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

— Μακροσκοπικές βλάβες

— Μάζες ιστών ή όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγλίων)

— Αιματικό έκκριμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφίας θύμου αδένα, λεμφαδενοπάθειας)

— Γαγγλιακό στέλεχος

— Μαστικοί αδένες

— Σιελογόνοι αδένες

— Στέρνον, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και μυελού οστών)

— Υπόφυση

— Θύμος αδένας

— Τραχεία

— Πνεύμονες

— Καρδιά

— Θυροειδής αδένας

— Οισοφάγος

— Στόμαχος

— Λεπτό έντερο (μέθοδος «rouleau suisse»)

— Κώλον

— Ήπαρ

— Χοληδόχος κύστη

— Πάγκρεας

— Σπλήνα

— Νεφροί

— Επινεφρίδια

— Ουροδόχος κύστη

— Προστάτης

— Όρχεις

— Ωοθήκες

— Μήτρα

— Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)

— Οφθαλμοί

— Νωτιαίος μυελός

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΖΩΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

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

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σημείωμα αυτό αφορά τη διαχρονική εξέλιξη της απορρόφησης, της κυκλοφορίας, της απέκκρισης και του μεταβολισμού νέων φαρμάκων από την άποψη της ασφάλειας που παρουσιάζουν. Τα στοιχεία αυτά είναι απαραίτητα σε πολλά στάδια της εκτίμησης ενός φαρμάκου, προκειμένου, για παράδειγμα:

α) να προσδιοριστεί η στάθμη του φαρμάκου και των μεταβολιτών του, όπως και η κινητική τους στο αίμα, τα βιολογικά υγρά και τα όργανα·

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

γ) να εκτιμηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ενζυματικής λειτουργίας και σώρευσης του φαρμάκου σε περίπτωση επανειλημμένης χορήγησης·

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

2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

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

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

3. ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα στοιχεία σχετικά με την ποσότητα του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο αίμα, τα βιολογικά υγρά, τα όργανα και τις απεκκρίσεις μπορούν να λαμβάνονται με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους. Ο πειραματιστής πρέπει να τεκμηριώνει λεπτομερώς τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, την ισχύ τους και τη δυνατότητα επανάληψης των πειραμάτων, συμπεριλαμβανομένων και της ειδικότητας, της ορθότητας και της ακρίβειάς τους. (Η μελέτη της διαχρονικής εξέλιξης των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων μπορεί να δώσει χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες.)

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

4. ΕΙΔΗ

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

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

5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Στο μέτρο του δυνατού, για τις δόσεις και τις οδούς χορήγησης πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική χρησιμοποίηση που προβλέπεται για το φάρμακο. Μια από τις επιλεγόμενες οδούς χορήγησης πρέπει να εγγυάται την απορρόφηση του φαρμάκου, αν αυτό αντιστοιχεί στη χρησιμοποίηση που προτείνεται να γίνει στον άνθρωπο.

6. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Πρέπει να παρασχεθούν πληροφορίες για τα ακόλουθα σημεία:

i) απορρόφηση (κλάσμα απορρόφησης και ταχύτητα)·

ii) κατανομή στα κυριότερα όργανα και ιστούς, και χρονική εξέλιξη στα βιολογικά υγρά·

iii) ημιζωή στο αίμα, στο πλάσμα και στον ορό·

iv) πρωτεϊνική σταθεροποίηση στο πλάσμα·

v) χαρακτηρισμός του «προφίλ» μεταβολισμού στα περιττώματα και, εάν αυτό είναι πραγματοποιήσιμο, αναγνώριση των κύριων προϊόντων του μεταβολισμού·

vi) οδός και χρονική εξέλιξη της απέκκρισης του φαρμάκου και των προϊόντων του μεταβολισμού του·

vii) εάν η έκκριση διά της χολής είναι η κύρια οδός αποβολής, πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα εντεροηπατικού κύκλου·

viii) να γίνει προσπάθεια να συνταχθεί ποιοτικός απολογισμός της χορηγούμενης δόσης·

ix) πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ενζυματικών επιδράσεων. Αν διαπιστωθούν τέτοιες επιδράσεις, να εξεταστεί η σημασία τους σε συνάρτηση με την προτεινόμενη χρησιμοποίηση του φαρμάκου.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

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

1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οι αιτούντες έχουν υποχρέωση να αιτιολογούν τον συγκεκριμένο συνδυασμό δραστικών ουσιών που προτείνουν. Οι ειδικοί φαρμακευτικοί συνδυασμοί θεωρούνται παραδεκτοί μόνον εφόσον ο προτεινόμενος συνδυασμός βασίζεται σε βάσιμες θεραπευτικές αρχές.

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

Τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα των ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. τη βελτίωση της σχέσης θεραπευτικών/τοξικών αποτελεσμάτων, σε περίπτωση π.χ. ενίσχυσης του θεραπευτικού αποτελέσματος·

2. την απλούστευση της θεραπευτικής αγωγής, η οποία μπορεί έτσι να γίνει καλύτερα δεκτή από τον άρρωστο.

Τα μειονεκτήματα των ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. το γεγονός ότι και αν ο συνδυασμός ανταποκρίνεται στις ανάγκες του μέσου αρρώστου, σπάνια έχει εκείνη ακριβώς τη σύσταση που αντιστοιχεί καλύτερα στις ανάγκες του συγκεκριμένου ατόμου·

2. τη σώρευση των παρενεργειών.

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

Μπορεί να θεωρείται δικαιολογημένη η προσθήκη μιας ουσίας που καταπολεμεί τις παρενέργειες ενός άλλου συστατικού, υπό τον όρο ότι οι παρενέργειες αυτές παρατηρούνται συχνά.

Δεν είναι επιθυμητή η προσθήκη συστατικού με δυσάρεστα δευτερεύοντα αποτελέσματα ως μέσου αποτροπής της κατάχρησης.

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

2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι ενδείξεις που αναφέρονται για τη χρήση ενός ειδικού φαρμακευτικού συνδυασμού πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να δικαιολογείται η παρουσία κάθε συστατικού για καθεμία ένδειξη. Η σύσταση του παρασκευάσματος πρέπει να είναι τέτοια ώστε η ποσότητα και η αναλογία του κάθε συστατικού να προσφέρεται για όλες τις ενδεικνυόμενες χρήσεις.

Είναι προφανές ότι οι «ενδείξεις» πρέπει να αντιστοιχούν σε σαφέστερη παθολογική κατάσταση, λειτουργική διαταραχή, σύνδρομο ή παθολογική οντότητα. Τα διάφορα συστατικά του συνδυασμού μπορεί να έχουν ως σκοπό την ταυτόχρονη ανακούφιση των διάφορων συμπτωμάτων της εν λόγω κατάστασης, δεν πρέπει όμως το κάθε ξεχωριστό σύμπτωμα να θεωρείται ένδειξη για τη χρήση του ειδικού φαρμακευτικού συνδυασμού, αφού το ίδιο σύμπτωμα μπορεί να παρουσιάζεται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, ενώ για τη θεραπεία του συγκεκριμένου αυτού συμπτώματος τα άλλα συστατικά μπορεί να είναι τελείως άχρηστα.

3. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Μπορεί να γίνει κάποια διάκριση ανάμεσα στην έκταση των μελετών που απαιτούνται για τους ειδικούς συνδυασμούς που είναι πολύ παρόμοιοι με ήδη χρησιμοποιούμενους συνδυασμούς, υπό τον όρο ότι η χρήση των τελευταίων βασίζεται σε πλήρη και αξιόπιστη τεκμηρίωση, και εκείνων που απαιτούνται για συνδυασμούς που είναι κατ' ουσίαν καινούριοι (είτε γιατί τα συστατικά τους φάρμακα δεν συνδυάζονται συνήθως είτε γιατί η ποσοτική σύσταση είναι ασυνήθιστη, είτε γιατί το ένα από τα συστατικά είναι τελείως καινούριο).

Κατά γενικό κανόνα, οι μελέτες ασφάλειας των φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να γίνονται σε ζώα με τις ίδιες αναλογίες δραστικών ουσιών όπως και στους προτεινόμενους συνδυασμούς. Δεν απαιτείται η διενέργεια τέτοιων μελετών όταν όλα τα συστατικά έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά και με ασφάλεια σε ανθρώπους, για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, σε συνδυασμούς ίδιους ή πολύ παρόμοιους, και υπάρχει σχετικά μ' αυτούς αξιόπιστη τεκμηρίωση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Προκειμένου για γνωστούς συνδυασμούς, μπορούν να γίνονται δεκτά εξακριβωμένα στοιχεία της βιβλιογραφίας. Για νέους συνδυασμούς πρέπει να γίνονται κλινικές δοκιμές ώστε να προσδιορίζεται ο ρόλος του καθενός συστατικού μέσα στο σύνολο.

4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών. Όταν υπάρχει περίπτωση φαρμακευτικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, ο αιτών πρέπει να παρέχει στοιχεία που να αποδεικνύουν είτε ότι δεν συμβαίνουν τέτοιες αλληλεπιδράσεις είτε ότι είναι γνωστές και καθορισμένες.

5. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αν υπάρχει εύλογη υπόνοια ότι κάποιος ειδικός φαρμακευτικός συνδυασμός είναι επιβλαβέστερος ή προξενεί παρενέργειες συχνότερες από ό,τι τα συστατικά του χορηγούμενα χωριστά, ο αιτών πρέπει να παρέχει αποδείξεις ότι αυτό δεν συμβαίνει στα πλαίσια της θεραπευτικής χρήσης, ή ότι τα πλεονεκτήματα του συνδυασμού, π.χ. η αυξημένη του αποτελεσματικότητα, αντισταθμίζουν με το παραπάνω τα προαναφερόμενα μειονεκτήματα.

6. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

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

7. ΣΥΝΘΕΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Οι αρχές που διέπουν τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς εφαρμόζονται και κατά την εξέταση των παρασκευασμάτων που περιέχουν διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα μέσα στην ίδια συσκευασία, προοριζόμενα για ταυτόχρονη ή διαδοχική χορήγηση.

8. ΧΗΜΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΑ

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