ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βρυξέλλες, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

της

πρότασης ΟΔΗΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

περί ενωσιακού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και της οδηγίας 2009/35/ΕΚ

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} - {SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΙΤΗΣΗ

1) Όνομα ή εταιρική επωνυμία και κατοικία ή έδρα της εταιρείας του αιτούντος και, κατά περίπτωση, του παρασκευαστή.

2) Ονομασία του φαρμάκου.

3) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμάκου, η οποία περιλαμβάνει μνεία στη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN) την οποία συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όταν υφίσταται INN του φαρμάκου, ή μνεία στην αντίστοιχη χημική ονομασία.

4) Εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA) σύμφωνα προς τις απαιτήσεις που καθορίζονται στα άρθρα 22 και 23.

5) Για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς, εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου που υποδεικνύει και χαρακτηρίζει πιθανές πηγές κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία, τα ζώα και το περιβάλλον. Η εκτίμηση διενεργείται σύμφωνα με τα στοιχεία που περιγράφονται στο άρθρο 8 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004] και τις απαιτήσεις του παραρτήματος ΙΙ της παρούσας οδηγίας, με βάση τις αρχές που ορίζονται στο παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου[1], λαμβανομένων υπόψη των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των φαρμάκων.

6) Περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

7) Θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

8) Δοσολογία, φαρμακοτεχνική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και αναμενόμενη διάρκεια ζωής του φαρμάκου.

9) Επεξηγήσεις για κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται για την αποθήκευση του φαρμάκου, τη χορήγησή του στους ασθενείς και την απόρριψη των αποβλήτων, μαζί με υπόδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το φάρμακο για το περιβάλλον.

10) Περιγραφή των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή.

11) Γραπτή επιβεβαίωση ότι ο παραγωγός του φαρμάκου έχει επαληθεύσει τη συμμόρφωση του παραγωγού της δραστικής ουσίας προς τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής με τη διενέργεια ελέγχων, σύμφωνα με το άρθρο 160. Η γραπτή επιβεβαίωση περιλαμβάνει αναφορά στην ημερομηνία ελέγχου και δήλωση ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου επιβεβαιώνουν ότι η παραγωγή είναι σύμφωνη με τις αρχές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

12) Αποτελέσματα των:

    α) φαρμακευτικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμών,

    β) μη κλινικών (τοξικολογικών και φαρμακολογικών) δοκιμών,

    γ) κλινικών δοκιμών.

[1] Οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ του Συμβουλίου — Δήλωση της Επιτροπής (ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1).

13) Κατά περίπτωση, στοιχεία από άλλες πηγές κλινικών δεδομένων (μη παρεμβατικές κλινικές μελέτες, μητρώα).

14) Περίληψη του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης του αιτούντος, στην οποία πρέπει να περιλαμβάνονται τα ακόλουθα στοιχεία:

    α) απόδειξη ότι ο αιτών έχει στη διάθεσή του ειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση·

    β) τα κράτη μέλη στα οποία κατοικεί μόνιμα και δραστηριοποιείται το ειδικευμένο άτομο·

    γ) τα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου ατόμου·

    δ) δήλωση υπογεγραμμένη από τον αιτούντα ότι διαθέτει τα απαραίτητα μέσα για την εκπλήρωση των καθηκόντων και αρμοδιοτήτων που απαριθμούνται στο κεφάλαιο VI·

    ε) αναφορά στον τόπο στον οποίο τηρείται το κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για το φάρμακο.

15) Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου το οποίο περιγράφει το σύστημα διαχείρισης κινδύνου που θα εφαρμόσει ο αιτών για το συγκεκριμένο φάρμακο, συνοδευόμενο από σχετική περίληψη.

16) Δήλωση ότι οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης πληρούν τις δεοντολογικές απαιτήσεις του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 536/2014.

17) Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 62, μια μακέτα της εξωτερικής συσκευασίας που να περιλαμβάνει τις προβλεπόμενες στο παράρτημα IV ενδείξεις και της στοιχειώδους συσκευασίας του φαρμάκου που να περιλαμβάνει τις προβλεπόμενες στο άρθρο 66 ενδείξεις, καθώς και ένα φύλλο οδηγιών χρήσης σύμφωνα με το άρθρο 64.

18) Πιστοποιητικό από το οποίο να προκύπτει ότι ο παρασκευαστής έχει λάβει στη χώρα του άδεια να παράγει φάρμακα.

19) Αντίγραφα των ακόλουθων:

    α) κάθε άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα για τη θέση του φαρμάκου σε κυκλοφορία στην αγορά, περίληψη των δεδομένων ασφάλειας συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που περιέχονται στις περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις για την ασφάλεια, όπου διατίθενται, και αναφορές εικαζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται υπό εξέταση αίτηση για άδεια κυκλοφορίας υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία·

    β) περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 62 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 43 και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτείνεται σύμφωνα με το άρθρο 64 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 76·

    γ) λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου είτε εντός της Ένωσης είτε σε τρίτη χώρα, και το σκεπτικό της απόφασης αυτής.

20) Αντίγραφο κάθε χαρακτηρισμού του φαρμάκου ως ορφανού φαρμάκου, όπως ορίζεται στο άρθρο 63 του [αναθεωρημένου κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004], συνοδευόμενο από αντίγραφο της σχετικής γνώμης του Οργανισμού.

21) Όταν η αίτηση αφορά αντιμικροβιακό φάρμακο, η αίτηση περιλαμβάνει επίσης:

α) σχέδιο επιστασίας αντιμικροβιακής ουσίας, στο οποίο αναφέρονται ιδίως:

i) πληροφορίες για τα μέτρα μετριασμού του κινδύνου που λαμβάνονται με στόχο τον περιορισμό της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής που σχετίζεται με τη χρήση, τη συνταγογράφηση και τη χορήγηση του φαρμάκου·

ii) ο τρόπος με τον οποίο ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προτίθεται να παρακολουθεί και να αναφέρει στην αρμόδια αρχή την αντοχή στο αντιμικροβιακό φάρμακο·

β) περιγραφή των ειδικών απαιτήσεων παροχής πληροφοριών που περιγράφονται στο άρθρο 58·

γ) λεπτομέρειες σχετικά με το μέγεθος της συσκευασίας που αντιστοιχεί στη συνήθη δοσολογία και διάρκεια θεραπείας.

22) Όταν μια αίτηση αφορά άδεια κυκλοφορίας γεννήτριας ραδιονουκλεϊδίων στην αγορά, επιπλέον των απαιτήσεων που ορίζονται στα άρθρα 6 και 9 περιλαμβάνει επίσης:

α) γενική περιγραφή του συστήματος και λεπτομερή περιγραφή των στοιχείων του συστήματος που μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση ή την ποιότητα της παραγωγής του θυγατρικού νουκλεϊδίου· και

β) το ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του εκλούσματος ή του εξαχνώματος.

23) Πιστοποιητικά ορθών παρασκευαστικών πρακτικών.

ΠΑΡΆΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ, ΤΟΞΙΚΟΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή και γενικές αρχές

Μέρος Ι: Απαιτήσεις για τον τυποποιημένο φάκελο άδειας κυκλοφορίας

1. Ενότητα 1: Διοικητικές πληροφορίες

1.1. Πίνακας περιεχομένων

1.2. Έντυπο αίτησης

1.3. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.1. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

1.3.2. Σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.3. Μακέτες και δείγματα

1.3.4. Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη

1.4. Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

1.5. Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων

1.6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

2. Ενότητα 2: Περιλήψεις

2.1. Γενικός πίνακας περιεχομένων

2.2. Εισαγωγή

2.3. Γενική περίληψη ποιότητας

2.4. Μη κλινική επισκόπηση

2.5. Κλινική επισκόπηση

2.6. Μη κλινική περίληψη

2.7. Κλινική περίληψη

3. Ενότητα 3: Χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χημικές και/ή βιολογικές δραστικές ουσίες

3.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

3.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις

3.2.1. Δραστική ουσία/-ες

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες

3.2.1.2. Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας/-ών

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας/-ών
3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας/-ών
3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς
3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας
3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας/-ών
3.2.2. Τελικό φαρμακευτικό προϊόν
3.2.2.1. Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος
3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη
3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος
3.2.2.4. Έλεγχος των εκδόχων
3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος
3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς
3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος
3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος
4. Ενότητα 4: Μη κλινικές εκθέσεις
4.1. Μορφότυπος και παρουσίαση
4.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις
4.2.1. Φαρμακολογία
4.2.2. Φαρμακοκινητική
4.2.3. Τοξικολογία
5. Ενότητα 5: Εκθέσεις κλινικών μελετών
5.1. Μορφότυπος και παρουσίαση
5.2. Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις
5.2.1. Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών
5.2.2. Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών
5.2.3. Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους
5.2.4. Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους
5.2.5. Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας
5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη
5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών
5.2.6. Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία
5.2.7. Έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών

Μέρος ΙΙ: Ειδικοί φάκελοι άδειας κυκλοφορίας — και ειδικές απαιτήσεις

1. Καθιερωμένη ιατρική χρήση
2. Ουσιαστικά παρεμφερή φαρμακευτικά προϊόντα
3. Συμπληρωματικά δεδομένα που απαιτούνται σε ειδικές περιπτώσεις
4. Παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα
5. Φαρμακευτικά προϊόντα πάγιου συνδυασμού
6. Τεκμηρίωση για εφαρμογές σε εξαιρετικές περιστάσεις
7. Μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας

Μέρος III: Εξειδικευμένα φαρμακευτικά προϊόντα
1. Βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα
1.1. Φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από πλάσμα
1.2. Εμβόλια
2. Ραδιοφάρμακα και πρόδρομες ουσίες
2.1. Ραδιοφάρμακα
2.2. Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης
3. Ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα
4. Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα
5. Ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα

Μέρος IV: Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας
1. Εισαγωγή
2. Ορισμοί
2.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας
2.2. Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων
3. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την ενότητα 3
3.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας
3.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας
3.2.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά
3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία/-ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/-ους μικροοργανισμό/-ούς ή ιό/-ούς
3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα
3.2.2. Ειδικές απαιτήσεις
3.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής
3.3.1. Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά
3.3.2. Ειδικές απαιτήσεις

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

3.3.2.4. Έκδοχα

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

3.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα

3.4.1. Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

3.4.2. Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007

4. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την ενότητα 4

4.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

4.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

4.2.1. Φαρμακολογία

4.2.2. Φαρμακοκινητική

4.2.3. Τοξικολογία

4.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

4.3.1. Φαρμακολογία

4.3.2. Φαρμακοκινητική

4.3.3. Τοξικολογία

5. Ειδικές απαιτήσεις όσον αφορά την ενότητα 5

5.1. Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας

5.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

5.2.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο

5.2.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο

5.2.3. Μελέτες ασφάλειας

5.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων

5.3.1. Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων

5.3.2. Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων

5.3.3. Μελέτες ασφάλειας

5.4. Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής

5.4.1. Μελέτες φαρμακοκινητικής

5.4.2. Μελέτες φαρμακοδυναμικής

5.4.3. Μελέτες ασφάλειας

Εισαγωγή και γενικές αρχές

(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση άδειας κυκλοφορίας δυνάμει των άρθρων 8 και 10 (1) υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα και πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που εξέδωσε η Επιτροπή με τους Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, τόμος 2Β, σημείωση για τους αιτούντες, ιατρικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, παρουσίαση και περιεχόμενο του φακέλου, Κοινό Τεχνικό Έγγραφο (ΚΤΕ).

(2) Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα πρέπει να παρουσιάζονται σε πέντε Ενότητες: η Ενότητα 1 παρέχει διοικητικά δεδομένα ειδικά για την Ευρωπαϊκή Κοινότητα· η Ενότητα 2 παρέχει ποιοτικές, μη κλινικές και κλινικές συνόψεις, η Ενότητα 3 παρέχει χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες, η Ενότητα 4 παρέχει μη κλινικές εκθέσεις και η Ενότητα 5 παρέχει εκθέσεις κλινικών μελετών. Η παρουσίαση αυτή αποτελεί εφαρμογή ενός κοινού μορφοτύπου για όλες τις περιφέρειες ICH([2]) (Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ιαπωνία). Αυτές οι πέντε ενότητες πρέπει αυστηρά να συμφωνούν με τον μορφότυπο, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που παρουσιάζεται λεπτομερώς στον τόμο 2Β της σημείωσης για τους αιτούντες που αναφέρεται παραπάνω.

(3) Η παρουσίαση ΚΤΕ της Ευρωπαϊκής Κοινότητας ισχύει για όλους τους τύπους αίτησης κυκλοφορίας ασχέτως της διαδικασίας που θα εφαρμοστεί (δηλαδή κεντρική, αμοιβαία αναγνώριση ή εθνική) και του αν βασίζονται σε πλήρη ή συντομευμένη αίτηση. Ισχύει επίσης για όλους τους τύπους προϊόντων όπου περιλαμβάνονται οι νέες χημικές ουσίες (NCE), τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, τα παράγωγα πλάσματος, τα εμβόλια, τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, κ.λπ.

(4) Όταν καταρτίζουν το φάκελο για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας, οι ενδιαφερόμενοι θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ιατρικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση που έχουν εκδοθεί από την Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CPMP) και έχουν εκδοθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης των Φαρμακευτικών Προϊόντων (EMEA) και τις λοιπές κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές τις σχετικές με τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχει εκδώσει η Επιτροπή στους διάφορους τόμους των κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.

(5) Όσον αφορά το τμήμα του φακέλου που αφορά την ποιότητα (χημική, φαρμακευτική και βιολογική), ισχύουν όλες οι μονογραφίες περιλαμβανομένων

[2] Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση των τεχνικών προδιαγραφών για την καταχώριση φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση.

των γενικών μονογραφιών και τα γενικά κεφάλαια της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

(6) Η διεργασία παραγωγής πρέπει να είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις της οδηγίας 91/356/ΕΟΚ της Επιτροπής σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής (ΚΚΠ) φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση([3]) και με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές για τους ΚΚΠ, που έχει εκδώσει η Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, Τόμος 4.

(7) Όλες οι πληροφορίες, που αφορούν την αξιολόγηση του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση, είτε είναι ευνοϊκές για το προϊόν είτε όχι. Θα πρέπει, ιδιαιτέρως, να παρέχονται όλες οι σχετικές πληροφορίες για οποιαδήποτε ημιτελή ή διακοπείσα τοξικοφαρμακολογική κλινική δοκιμή ή δοκιμασία σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν και/ή ολοκληρωθείσες δοκιμές που αφορούν θεραπευτικές ενδείξεις οι οποίες δεν καλύπτονται από την αίτηση.

(8) Όλες οι κλινικές δοκιμές, που έχουν διεξαχθεί στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, πρέπει να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο([4]). Για να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση μιας αίτησης, οι κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί στο εξωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας και αφορούν φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για χρήση στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα πρέπει να σχεδιάζονται και να εφαρμόζονται, και να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις καλυπτόμενες ορθές κλινικές πρακτικές και ηθικές αρχές, με βάση αρχές οι οποίες θα είναι ισοδύναμες με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ. Πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις ηθικές αρχές που αντικατοπτρίζονται, για παράδειγμα, στη δήλωση του Helsinki.

(9) Οι μη κλινικές (τοξικοφαρμακολογικές) μελέτες πρέπει να εκπονούνται σύμφωνα με τις διατάξεις που αφορούν την ορθή εργαστηριακή πρακτική που ορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές των χημικών ουσιών([5]) και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ)([6]).

(10) Τα κράτη μέλη πρέπει επίσης να διασφαλίζουν ότι όλες οι δοκιμές σε ζώα διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 24ης Νοεμβρίου 1986, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και

[3] ΕΕ L 193 της 17.7.1991, σ. 30.
[4] ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.
[5] ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29.
[6] ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35.

διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

(11) Για να παρακολουθείται η αξιολόγηση οφελών/κινδύνων, τυχόν νέες πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αίτηση και όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη φαρμοκοεπαγρύπνηση πρέπει να υποβάλλονται στην αρμόδια αρχή. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, οποιαδήποτε μεταβολή των δεδομένων που περιέχονται στον φάκελο πρέπει να υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με τις απαιτήσεις των κανονισμών (ΕΚ) αριθ. 1084/2003([7]) και (ΕΚ) αριθ. 1085/2003([8]) της Επιτροπής ή, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις, καθώς και τις απαιτήσεις του τύπου 9 της έκδοσης της Επιτροπής «Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα».

Το παρόν παράρτημα διαιρείται σε τέσσερα διαφορετικά μέρη:

— Το μέρος I περιγράφει τον μορφότυπο της αίτησης, την περίληψη των χαρακτηριστικών των προϊόντων, την σήμανση, τις απαιτήσεις σχετικά με το φύλλο οδηγιών και την παρουσίαση για τις τυποποιημένες αιτήσεις (ενότητες 1 έως 5).

— Το μέρος II προβλέπει μια παρέκκλιση για «Ειδικές αιτήσεις», δηλαδή καθιερωμένη φαρμακευτική χρήση, ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα, σταθερούς συνδυασμούς, παρεμφερή βιολογικά προϊόντα, εξαιρετικές περιστάσεις και μικτές αιτήσεις (κατά ένα μέρος βιβλιογραφικές και κατά ένα μέρος ίδιες μελέτες).

— Το μέρος III καλύπτει τις «Εξειδικευμένες απαιτήσεις αίτησης» για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα (κύριο αρχείο πλάσματος· κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου), ραδιοφαρμακευτικά, ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα, φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ορφανά φαρμακευτικά προϊόντα.

— Το μέρος IV καλύπτει τα «προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα» και αφορά τις ειδικές απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα για γονιδιακές θεραπείες (χρησιμοποιώντας ανθρώπινο αυτόλογο ή αλλογονιδιακό σύστημα, ή ξενογονιδιακό σύστημα) και φαρμακευτικά προϊόντα για κυτταρική θεραπεία τόσο ανθρώπινης όσο και ζωικής προέλευσης και φαρμακευτικά προϊόντα για ξενογονιδιακές μεταμοσχεύσεις.

ΜΕΡΟΣ I

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΦΑΚΕΛΟ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

[7] Βλ. σ. 1 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας.
[8] Βλ. σ. 1 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας.

1.1. **Πίνακας περιεχομένων**

Πρέπει να υποβληθεί περιεκτικός πίνακας περιεχομένων των Ενοτήτων 1 έως 5 του φακέλου που υποβάλλεται για αίτηση άδειας κυκλοφορίας.

1.2. **Έντυπο αίτησης**

Το φαρμακευτικό προϊόν, που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, πρέπει να ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών), όπως και η φαρμακευτική μορφή, η οδός χορήγησης, η ισχύς και η τελική παρουσίαση, περιλαμβανόμενης της συσκευασίας.

Πρέπει να παρέχεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, καθώς και το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών των χώρων που υπεισέρχονται στα διάφορα στάδια της παρασκευής [όπου περιλαμβάνονται ο παραγωγός του τελικού προϊόντος και ο παραγωγός/-οί της δραστικής ουσίας (των δραστικών ουσιών)], και, αν χρειάζεται, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών πρέπει να διευκρινίζει τον τύπο της αίτησης και να αναφέρει εάν παρέχονται επίσης δείγματα και ποια.

Στα διοικητικά δεδομένα πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζεται στο άρθρο 40, καθώς και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια, αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων σύμφωνα με το άρθρο 11 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Όπως αναφέρεται στο έντυπο αίτησης, οι αιτούντες πρέπει να υποβάλλουν μεταξύ άλλων, πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, την νομική βάση για την αίτηση, τον προτεινόμενο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και παραγωγό/-ούς, πληροφορίες για το καθεστώς του ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος, επιστημονικές συμβουλές και παιδιατρικό πρόγραμμα ανάπτυξης.

1.3. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σήμανση και φύλλο οδηγιών

1.3.1. *Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος*

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 11.

1.3.2. *Σήμανση και φύλλο οδηγιών*

Πρέπει να υποβληθεί ένα προτεινόμενο κείμενο για τις ετικέτες της άμεσης και της εξωτερικής συσκευασίας καθώς και για το φύλλο οδηγιών. Αυτά πρέπει να είναι σύμφωνα με όλα τα υποχρεωτικά στοιχεία που παρατίθενται στο κεφάλαιο V σχετικά με τη σήμανση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (άρθρο 63) και για το φύλλο οδηγιών (άρθρο 59).

1.3.3. *Μακέτες και δείγματα*

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει δείγματα και/ή μακέτες της άμεσης και της εξωτερικής συσκευασίας, των ετικετών και των φύλλων οδηγιών για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν.

1.3.4. *Περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που έχουν ήδη εγκριθεί στα κράτη μέλη*

Στα διοικητικά δεδομένα του έντυπου αίτησης πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τα άρθρα 11 και 21 όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη, αν ισχύει αυτό, και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

1.4. Πληροφορίες σχετικά με τους εμπειρογνώμονες

Σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 2, οι εμπειρογνώμονες πρέπει να υποβάλουν αναλυτικές εκθέσεις των παρατηρήσεών τους σχετικά με τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που απαρτίζουν τον φάκελο άδειας κυκλοφορίας και ιδιαιτέρως για τις ενότητες 3, 4 και 5 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, μη κλινική τεκμηρίωση και κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως). Απαιτείται από τους εμπειρογνώμονες να αντιμετωπίσουν τα κρίσιμης σημασίας σημεία τα σχετικά με την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και των ερευνών που διενεργήθηκαν σε ζώα και ανθρώπους και να παρουσιάσουν όλα τα σχετικά δεδομένα για αξιολόγηση.

Οι απαιτήσεις αυτές θα καλύπτονται με την υποβολή μιας γενικής περίληψης ποιότητας, μιας μη κλινικής επισκόπησης (δεδομένα από μελέτες σε ζώα) και μιας κλινικής επισκόπησης που θα βρίσκεται στην ενότητα 2 του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας. Στην ενότητα 1 πρέπει να περιλαμβάνεται μια δήλωση υπογεγραμμένη από τους εμπειρογνώμονες που θα συνοδεύεται από σύντομες πληροφορίες των εκπαιδευτικών τους προσόντων, της κατάρτισης και της επαγγελματικής πείρας τους. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν κατάλληλα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα. Πρέπει να δηλώνεται η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

1.5. **Ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων**

Οι ειδικές απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους αιτήσεων καλύπτονται στο μέρος ΙΙ του παρόντος παραρτήματος.

1.6. **Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων**

Όταν χρειάζεται, οι αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνουν μια επισκόπηση της αξιολόγησης κινδύνων όπου θα αξιολογούνται οι πιθανοί κίνδυνοι για το περιβάλλον λόγω της χρήσης και/ή της διάθεσης του φαρμακευτικού προϊόντος και να διατυπώνουν προτάσεις για κατάλληλη σήμανση. Πρέπει να καλύπτονται οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι που συνδέονται με την ελευθέρωση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από ΓΤΟ (Γενετικώς Τροποποιημένους Οργανισμούς) υπό την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ ([9]).

Οι πληροφορίες οι σχετικές με τους κινδύνους για το περιβάλλον πρέπει να εμφανίζονται ως παράρτημα της ενότητας 1.

Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν έγγραφα καθοδήγησης που έχει εκδώσει η Επιτροπή στο πλαίσιο της εφαρμογής της προαναφερθείσης οδηγίας.

Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής:

— μια εισαγωγή·

— ένα αντίγραφο τυχόν έγγραφης συναίνεσης για τη σκόπιμη ελευθέρωση των ΓΤΟ στο περιβάλλον για σκοπούς έρευνας και ανάπτυξης σύμφωνα με το Μέρος Β της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— τις πληροφορίες που ζητούνται στα παραρτήματα ΙΙ έως IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, περιλαμβανομένων των μεθόδων ανίχνευσης και ταυτοποίησης καθώς και του μοναδικού κώδικα του ΓΤΟ, συν τυχόν πρόσθετες κυκλοφορίες για τον ΓΤΟ ή το προϊόν που έχουν σημασία για την αξιολόγηση του κινδύνου για το περιβάλλον·

— μια έκθεση αξιολόγησης περιβαλλοντικών κινδύνων (ΑΠΚ) συνταχθείσα βάσει των πληροφοριών που ορίζονται στα παραρτήματα ΙΙΙ και IV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ·

— λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω πληροφορίες και την ΑΠΚ, ένα συμπέρασμα που θα προτείνει μια κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης κινδύνων που θα περιλαμβάνει, όσον αφορά τον εν λόγω ΓΤΟ και το εν

[9] ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

λόγω προϊόν, ένα σχέδιο παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά και την επισήμανση τυχόν ειδικών πληροφοριακών στοιχείων που πρέπει να εμφανίζονται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, τη σήμανση και το φύλλο οδηγιών·

— κατάλληλα μέτρα για την πληροφόρηση του κοινού.

Πρέπει να περιλαμβάνεται ημερομηνία και υπογραφή του συντάκτη, πληροφορίες για την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική εμπειρία του συντάκτη, και δήλωση της σχέσης του συντάκτη με τον αιτούντα.

2. ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Η ενότητα αυτή σκοπό έχει να συνοψίσει τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα, τα μη κλινικά δεδομένα και τα κλινικά δεδομένα που παρουσιάζονται στις ενότητες 3, 4 και 5 του φακέλου για άδεια κυκλοφορίας, και να παρουσιάσει τις εκθέσεις/επισκοπήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 12 της παρούσας οδηγίας.

Πρέπει να καλύπτονται και να αναλύονται τα κρίσιμα σημεία. Πρέπει να παρέχονται πραγματολογικές περιλήψεις που θα περιλαμβάνουν στοιχεία με την μορφή πίνακα. Οι εκθέσεις αυτές πρέπει να παρέχουν παραπομπές σε πίνακες ή στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση που παρουσιάζεται στην ενότητα 3 (χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση), στην ενότητα 4 (μη κλινική τεκμηρίωση) και στην ενότητα 5 (κλινική τεκμηρίωση).

Οι πληροφορίες που περιέχονται στην ενότητα 2 πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τη μορφή, το περιεχόμενο και το σύστημα αρίθμησης που ορίζονται στον τόμο 2 της σημείωσης για την υποβολή αίτησης. Οι επισκοπήσεις και οι περιλήψεις πρέπει να είναι σύμφωνες με τις βασικές αρχές και απαιτήσεις που ορίζονται παρακάτω:

2.1. **Γενικός πίνακας περιεχομένων**

Η ενότητα 2 πρέπει να περιέχει πίνακα περιεχομένων της επιστημονικής τεκμηρίωσης που υποβάλλεται στις ενότητες 2 έως 5.

2.2. **Εισαγωγή**

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τη φαρμακολογική κλάση, τον τρόπο δράσης και την προτεινόμενη κλινική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο ζητείται άδεια κυκλοφορίας.

2.3. **Γενική περίληψη ποιότητας**

Στη γενική περίληψη ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνεται μια ανασκόπηση των πληροφοριών των σχετικών με τα χημικά, τα φαρμακευτικά και τα βιολογικά δεδομένα.

Θα πρέπει να δίνεται έμφαση σε βασικές κρίσιμες παραμέτρους και ζητήματα που αφορούν θέματα ποιότητας, και θα πρέπει να αιτιολογούνται οι περιπτώσεις όπου δεν ακολουθούνται οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Το έγγραφο αυτό πρέπει να ακολουθεί το πεδίο κάλυψης και το σχήμα των αντίστοιχων αναλυτικών δεδομένων που παρουσιάζονται στην ενότητα 3.

2.4. Μη κλινική επισκόπηση

Θα απαιτείται μια ολοκληρωμένη και κριτική αξιολόγηση της μη κλινικής αξιολόγησης του φαρμακευτικού προϊόντος σε ζώα in vitro. Πρέπει να περιλαμβάνεται η εξέταση και η αξιολόγηση της στρατηγικής δοκιμών και της παρέκκλισης από τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

Με εξαίρεση τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να περιλαμβάνεται μια αξιολόγηση των προσμίξεων και των προϊόντων διάσπασης, καθώς και τα δυνητικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά αποτελέσματά τους. Πρέπει να εξετάζονται οι συνέπειες τυχόν διαφορών στη χειρομορφία, στη χημική μορφή και τα χαρακτηριστικά των προσμίξεων μεταξύ της ένωσης που χρησιμοποιήθηκε στις μη κλινικές μελέτες και του προϊόντος που θα κυκλοφορήσει στην αγορά.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να αξιολογείται η συγκρισιμότητα του υλικού που χρησιμοποιείται σε μη κλινικές μελέτες, κλινικές μελέτες, και το φαρμακευτικό προϊόν.

Τυχόν νέα έκδοχα θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ειδικής αξιολόγησης ασφαλείας.

Πρέπει να ορίζονται τα χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως εμφανίζονται από τις μη κλινικές μελέτες, και να εξετάζονται οι συνέπειες των ευρημάτων για την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος για την προβλεπόμενη κλινική χρήση σε ανθρώπους.

2.5. Κλινική επισκόπηση

Η κλινική επισκόπηση σκοπό έχει να παρουσιάσει μια κριτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων που περιλαμβάνονται στην κλινική περίληψη και στην ενότητα 5. Πρέπει να παρουσιάζεται η προσέγγιση στην κλινική ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, όπου θα περιλαμβάνεται ο σχεδιασμός των κριτικών μελετών, οι αποφάσεις που σχετίζονται με τις μελέτες και οι επιπτώσεις των μελετών.

Πρέπει να παρουσιάζεται μια σύντομη κλινική επισκόπηση των κλινικών ευρημάτων, όπου θα περιλαμβάνονται οι σημαντικοί περιορισμοί καθώς και μια αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων με βάση τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών. Απαιτείται η ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο τα ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υποστηρίζουν την προτεινόμενη δόση και τις ενδείξεις του στόχου και απαιτείται επίσης αξιολόγηση του πως θα βελτιστοποιήσει τα οφέλη και θα διαχειριστεί τους κινδύνους η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και οι λοιπές προσεγγίσεις.

Πρέπει να εξηγείται η αποτελεσματικότητα ή τα ζητήματα ασφαλείας που ανέκυψαν κατά την ανάπτυξη καθώς και τα ζητήματα που δεν έχουν επιλυθεί.

2.6. Μη κλινική περίληψη

Πρέπει να παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών και τοξικολογικών μελετών που διενεργήθηκαν σε ζώα in vitro, ως πραγματολογικές γραπτές και πινακοποιημένες περιλήψεις, με την ακόλουθη σειρά:

— Εισαγωγή

— Φαρμακολογική γραπτή περίληψη

— Φαρμακολογική πινακοποιημένη περίληψη

— Φαρμακοκινητική γραπτή περίληψη

— Φαρμακοκινητική πινακοποιημένη περίληψη

— Τοξικολογική γραπτή περίληψη

— Τοξικολογική πινακοποιημένη περίληψη.

2.7. Κλινική περίληψη

Πρέπει να παρουσιάζεται μια αναλυτική, πραγματολογική περίληψη των κλινικών πληροφοριών σχετικά με το φαρμακολογικό προϊόν που περιλαμβάνονται στην ενότητα 5. Αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα όλων των βιοφαρμακευτικών μελετών, των κλινικών φαρμακολογικών μελετών, και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας. Απαιτείται μια σύνοψη των επιμέρους μελετών.

Οι περιληπτικές κλινικές πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται με την ακόλουθη σειρά:

— Περίληψη των βιοφαρμακευτικών και συναφών αναλυτικών μεθόδων

— Περίληψη των κλινικών φαρμακολογικών μελετών

— Περίληψη της κλινικής αποτελεσματικότητας

— Περίληψη της κλινικής ασφαλείας

Συνόψεις των επιμέρους μελετών

3. ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ/Η ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

3.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της ενότητας 3 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων
— Σώμα δεδομένων
— *Δραστική ουσία*

Γενικές πληροφορίες

— Ονοματολογία

— Δομή

— Γενικές ιδιότητες

Παρασκευή

— Παρασκευαστής/-ες

— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

— Έλεγχος υλικών

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων

— Επικύρωση και/ή αξιολόγηση της διεργασίας

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

Χαρακτηρισμός

— Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

— Προσμείξεις

Έλεγχος δραστικής ουσίας

— Προδιαγραφή

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αναλύσεις παρτίδων

— Αιτιολόγηση της προδιαγραφής

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπεράσματα

— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση

— Δεδομένα σταθερότητας

— *Τελικό φαρμακευτικό προϊόν*

Περιγραφή και σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος

Φαρμακολογική ανάπτυξη

— Συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος

— Δραστική ουσία

— Έκδοχα

— Φαρμακευτικό προϊόν

— Ανάπτυξη τύπου

— Περίσσειες

— Φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες

— Ανάπτυξη διεργασίας παρασκευής

— Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

— Μικροβιολογικά χαρακτηριστικά

— Συμβατότητα

Παρασκευή

— Παρασκευαστής/-ες

— Τύπος παρτίδας

— Περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και των ελέγχων της διεργασίας

— Έλεγχοι κρίσιμων βαθμίδων και ενδιαμέσων

— Επικύρωση και/ή αξιολόγηση της διεργασίας

Έλεγχος εκδόχων

— Προδιαγραφές

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αιτιολόγηση προδιαγραφών

— Έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης

— Νέα έκδοχα

Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

— Προδιαγραφή/-ες

— Αναλυτικές διαδικασίες

— Επικύρωση αναλυτικών διαδικασιών

— Αναλύσεις παρτίδων

— Χαρακτηρισμός προσμείξεων

— Αιτιολόγηση προδιαγραφής/-ων

Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Σταθερότητα

— Περίληψη σταθερότητας και συμπέρασμα

— Πρωτόκολλο σταθερότητας και δέσμευση σταθερότητας μετά την έγκριση

— Δεδομένα σταθερότητας

— *Παραρτήματα*

— Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός (μόνο βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα)

— Αξιολόγηση ασφαλείας έναντι αυτοφυών παραγόντων

— Έκδοχα

— *Συμπληρωματικές πληροφορίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας*

— Πρόγραμμα επικύρωσης διεργασίας για το φαρμακευτικό προϊόν

— Ιατρική συσκευή

— Πιστοποιητικό/-ά καταλληλότητας

— Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ή χρησιμοποιούν κατά τη διεργασία παρασκευής υλικά ζωικής και/ή ανθρώπινης προέλευσης (διαδικασία ΜΣΕ)

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

3.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

1) Τα χημικά, φαρμακευτικά και βιολογικά δεδομένα που θα παρέχονται πρέπει να περιλαμβάνουν, για τις δραστικές ουσίες και για το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τα εξής: ανάπτυξη, διεργασία παρασκευής, χαρακτηρισμό και ιδιότητες, ενέργειες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, σταθερότητα καθώς και μια περιγραφή της σύνθεσης και παρουσίαση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

2) Πρέπει να παρέχονται δύο κύρια σύνολα πληροφοριών, που θα αφορούν τις δραστικές ουσίες και το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, αντιστοίχως.

3) Η παρούσα ενότητα θα παρέχει επιπλέον αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται στις πράξεις παρασκευής των δραστικών ουσιών και τα έκδοχα που ενσωματώνονται στη σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

4) Όλες οι διαδικασίες και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή και τον έλεγχο της δραστικής ουσίας και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιγράφονται με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι δυνατή η επανάληψή τους σε δοκιμές ελέγχου, που θα διενεργούνται όταν το ζητήσει η αρμόδια αρχή. Όλες οι διαδικασίες δοκιμών πρέπει να αντιστοιχούν με την κατάσταση της σύγχρονης επιστημονικής προόδου και πρέπει να είναι επικυρωμένες. Πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στη μονογραφία/-ες και το γενικό κεφάλαιο/-α.

5) Οι μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας πρέπει να ισχύουν για όλες τις ουσίες που εμφανίζονται σε αυτήν. Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος πρέπει να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.

Εν τούτοις, όταν ένα υλικό της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους έχει παρασκευαστεί με μια μέθοδο που ενδέχεται να αφήνει προσμίξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας, αυτές οι προσμίξεις πρέπει να δηλώνονται και πρέπει να περιγράφεται μια κατάλληλη διαδικασία δοκιμών. Σε περιπτώσεις όπου μια προδιαγραφή που περιέχεται σε μια μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της εθνικής φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για να διασφαλίσει την ποιότητα της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές δύνανται να ζητήσουν πιο κατάλληλες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές πληροφορούν τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την φερόμενη ως ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Στην περίπτωση αναλυτικών διαδικασιών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, η περιγραφή αυτή πρέπει να αντικαθίσταται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη λεπτομερή παραπομπή στην μονογραφία/-ες και το γενικό κεφάλαιο/-α.

6) Σε περίπτωση που τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες, οι δραστικές ουσίες ή τα έκδοχα δεν περιγράφονται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με τη μονογραφία της φαρμακοποιίας μιας τρίτης χώρας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών πρέπει να υποβάλει αντίγραφο της μονογραφίας που θα συνοδεύεται από την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών που περιέχονται στη μονογραφία και από μετάφραση, όπου χρειάζεται.

7) Όταν η δραστική ουσία και/ή μια πρώτη ύλη ή ένα αρχικό υλικό ή έκδοχο/-α αποτελούν αντικείμενο μιας μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο αιτών μπορεί να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας, το οποίο, όταν θα χορηγηθεί από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων, πρέπει να υποβληθεί στο σχετικό τμήμα της παρούσας ενότητας. Αυτά τα πιστοποιητικά καταλληλότητας της μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας θεωρούνται ότι αντικαθιστούν τα σχετικά δεδομένα των αντίστοιχων τμημάτων που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα. Ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμακευτικών Ουσιών.

8) Για μια κατάλληλα ορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτών μπορεί να μεριμνήσει για την υποβολή των παρακάτω

i) αναλυτική περιγραφή της διεργασίας παρασκευής,

ii) ποιοτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και

iii) επικύρωση της διεργασίας

σε ένα ξεχωριστό έγγραφο απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως Κύριο Αρχείο Δραστικής Ουσίας.

Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής θα πρέπει εν τούτοις να διαθέσει στον αιτούντα όλα τα δεδομένα, που μπορεί να είναι απαραίτητα για να αναλάβει αυτός την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να επιβεβαιώσει γραπτώς στον αιτούντα ότι θα διασφαλίσει τη συνέπεια από την μια παρτίδα στην άλλη και δεν θα τροποποιήσει την διεργασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να πληροφορήσει τον αιτούντα. Τα έγγραφα και τα πληροφοριακά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση για μια τέτοια μεταβολή πρέπει να υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές· αυτά τα έγγραφα και τα πληροφοριακά

στοιχεία παρέχονται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν το ανοικτό μέρος του κυρίου αρχείου.

9) Ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών (υλικά που προέρχονται από μηρυκαστικά): σε κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει τη συμμόρφωση των υλικών που χρησιμοποιούνται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*. Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Καθοδηγητικό Σημείωμα πραγματοποιείται είτε, κατά προτίμηση, με την υποβολή πιστοποιητικού καταλληλότητας στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση αυτή.

10) Για τους αυτοφυείς παράγοντες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αξιολογούν τον κίνδυνο όσον αφορά τη δυνητική μόλυνση από αυτοφυείς παράγοντες, ιούς ή όχι, όπως ορίζονται στις γενικές κατευθυντήριες γραμμές καθώς και στη σχετική γενική μονογραφία και το σχετικό γενικό κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

11) Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός, που μπορεί να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής και των πράξεων ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες.

12) Στις περιπτώσεις που, σύμφωνα με το άρθρο 1 παράγραφος 8 δεύτερο εδάφιο ή το άρθρο 1 παράγραφος 9 δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου([10]), ένα προϊόν διέπεται από την παρούσα οδηγία, ο φάκελος της άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει, εφόσον τα στοιχεία αυτά είναι διαθέσιμα, τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συμμόρφωσης του μέρους που συνιστά το τεχνολογικό προϊόν με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα I του εν λόγω κανονισμού, τα οποία περιέχονται στη δήλωση συμμόρφωσης ΕΕ του κατασκευαστή ή στο σχετικό πιστοποιητικό που εκδίδεται από κοινοποιημένο οργανισμό και επιτρέπει στον κατασκευαστή να θέσει τη σήμανση CE στο ιατροτεχνολογικό προϊόν.

[10] Κανονισμός (ΕΕ) 2017/745 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 5ης Απριλίου 2017, για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα, για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 178/2002 και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1223/2009 και για την κατάργηση των οδηγιών του Συμβουλίου 90/385/ΕΟΚ και 93/42/ΕΟΚ (ΕΕ L 117 της 5.5.2017, σ. 1).

Αν ο φάκελος δεν περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της εκτίμησης της συμμόρφωσης που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο και όταν, για την εκτίμηση της συμμόρφωσης του τεχνολογικού προϊόντος, εάν χρησιμοποιείται χωριστά, πρέπει, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/745, να συμμετέχει κοινοποιημένος οργανισμός, η αρχή απαιτεί από τον αιτούντα να προσκομίσει γνώμη σχετικά με τη συμμόρφωση του μέρους που συνιστά το τεχνολογικό προϊόν με τις σχετικές γενικές απαιτήσεις ασφάλειας και επιδόσεων που ορίζονται στο παράρτημα Ι του εν λόγω κανονισμού, εκδοθείσα από κοινοποιημένο οργανισμό ο οποίος ορίστηκε σύμφωνα με τον ίδιο κανονισμό για το συγκεκριμένο είδος τεχνολογικού προϊόντος.

3.2.1 *Δραστική ουσία/-ες*

3.2.1.1. Γενικές πληροφορίες και πληροφόρηση σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ονοματολογία της δραστικής ουσίας, όπου θα περιλαμβάνεται η συνιστώμενη Κοινή Διεθνής Ονομασία (ΚΔΟ/INN), η ονομασία στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία εάν υπάρχει, η χημική ονομασία.

Πρέπει να παρέχεται ο δομικός τύπος, όπου θα περιλαμβάνεται η σχετική και η απόλυτη στερεοχημεία, ο μοριακός τύπος, και η σχετική μοριακή μάζα. Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, εάν ισχύει, θα πρέπει να παρέχεται η σχηματική ακολουθία αμινοξέων και η σχετική μοριακή μάζα.

Πρέπει να παρέχεται κατάλογος των φυσικοχημικών και των λοιπών σχετικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας, όπου περιλαμβάνεται η βιολογική δραστηριότητα για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.

β) Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, αρχικό υλικό σημαίνει όλα τα υλικά από τα οποία παρασκευάζεται ή εξάγεται η δραστική ουσία.

Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ο όρος «αρχικά υλικά» μπορεί να σημαίνει οποιαδήποτε ουσία βιολογικής προέλευσης όπως οι μικροοργανισμοί, τα όργανα και οι ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, τα κύτταρα ή τα υγρά (όπου περιλαμβάνεται το αίμα ή το πλάσμα) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, και βιοτεχνολογικές κυτταρικές κατασκευές (υποστρώματα κυττάρων, ανασυνδυαζόμενα ή όχι, περιλαμβανομένων των πρωτογενών κυττάρων).

Ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα προϊόν του οποίου η δραστική ουσία είναι μια βιολογική ουσία. Μια βιολογική ουσία είναι μια ουσία που παράγεται ή εξάγεται από μια βιολογική πηγή και η οποία, για το χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της, χρειάζεται έναν συνδυασμό φυσικο-χημικο-βιολογικών δοκιμών, καθώς και τη διεργασία παραγωγής και τον έλεγχό της. Τα παρακάτω θεωρούνται

βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα: ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και ανθρώπινο πλάσμα όπως ορίζονται στις παραγράφους 4 και 10 του Άρθρου 1, αντιστοίχως· τα φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93· τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένων θεραπειών όπως ορίζονται στο μέρος IV του παρόντος παραρτήματος.

Οποιεσδήποτε άλλες ουσίες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ή την εξαγωγή της δραστικής ουσίας αλλά από τα οποία δεν εξάγεται άμεσα αυτή η δραστική ουσία, όπως αντιδραστήρια, υποστρώματα καλλιέργειας, ορός εμβρύων βοοειδών, πρόσθετα και αποσβεστήρες που χρησιμοποιούνται στη χρωματογραφία, κ.λπ., λέγονται πρώτες ύλες.

3.2.1.2. Διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας/-ών

α) Η περιγραφή της διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας αντιπροσωπεύει τη δέσμευση του αιτούντος για την παρασκευή της δραστικής ουσίας. Πρέπει να παρέχονται κατάλληλες πληροφορίες όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές τις εκδοθείσες από τον Οργανισμό για να περιγράφεται ικανοποιητικά η διεργασία παρασκευής και οι έλεγχοι της διεργασίας.

β) Πρέπει να παρατίθενται όλα τα υλικά που απαιτούνται για να παρασκευαστεί η δραστική ουσία/-ες, επισημαίνοντας σε ποιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα τεκμηριώνουν ότι τα υλικά καλύπτουν τα σχετικά πρότυπα για την προβλεπόμενη χρήση.

Πρέπει να παρατίθενται οι πρώτες ύλες και να τεκμηριώνεται επίσης η ποιότητα και οι έλεγχοί τους.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, καθώς και κάθε προτεινόμενος χώρος παραγωγής ή εγκατάσταση που θα συμμετέχει στην παρασκευή και στις δοκιμές.

γ) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι ακόλουθες πρόσθετες απαιτήσεις.

Πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των αρχικών υλικών.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα σχετικά με την πρόληψη της Μετάδοσης ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να τεκμηριώσει ότι η δραστική ουσία συμμορφώνεται με το Καθοδηγητικό Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση των Κινδύνων Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις ενημερωμένες εκδόσεις του, που δημοσιεύει η Επιτροπή στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να αποδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παρέμειναν αμετάβλητα στο επίπεδο διέλευσης που χρησιμοποιείται για την παραγωγή και πέρα από αυτό.

Τα υλικά σπερμάτων, οι τράπεζες κυττάρων, οι δεξαμενές ορού ή πλάσματος και τα λοιπά υλικά βιολογικής προέλευσης και, όποτε αυτό είναι δυνατόν, τα υλικά από τα οποία προέρχονται τα υλικά αυτά πρέπει να δοκιμάζονται όσον αφορά την ύπαρξη αυτοφυών παραγόντων.

Εάν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη και/ή αδρανοποίησή τους, και αυτό πρέπει να επικυρώνεται.

Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων πρέπει να βασίζεται σε ένα σύστημα παρτίδων σπερμάτων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για εμβόλια βακτηρίων και ιών, τα χαρακτηριστικά του μολυσματικού παράγοντα πρέπει να επιδεικνύονται στο σπέρμα. Επιπλέον, για τα ζωντανά εμβόλια, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών απόσβεσης πρέπει να επιδεικνύεται στο σπέρμα· εάν η απόδειξη αυτή δεν είναι επαρκής, τα χαρακτηριστικά απόσβεσης πρέπει επίσης να επιδεικνύονται στο στάδιο της παραγωγής.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και η διαδικασία συλλογής, μεταφοράς και αποθήκευσης του αρχικού υλικού πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται σύμφωνα με τις διατάξεις που ορίζονται στο μέρος ΙΙΙ του παρόντος παραρτήματος.

Πρέπει να περιγράφονται οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός παρασκευής.

δ) Πρέπει να παρέχονται, κατά περίπτωση, οι δοκιμές και τα κριτήρια αποδοχής που εφαρμόστηκαν στην κάθε κρίσιμη βαθμίδα, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιαμέσων και μελέτες επικύρωσης και/ή αξιολόγησης της διεργασίας.

ε) Αν η παρουσία δυνητικά παθογόνων αυτοφυών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το αντίστοιχο υλικό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την εξάλειψη και/ή αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να επικυρώνεται στο τμήμα που αφορά την αξιολόγηση ασφαλείας έναντι των ιών.

στ) Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή και εξέταση των σημαντικών μεταβολών που έγιναν στη διεργασία παρασκευής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και/ή της παρασκευής στον τόπο παρασκευής της δραστικής ουσίας.

3.2.1.3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας/-ών

Πρέπει να παρέχονται δεδομένα που παρουσιάζουν τη δομή και άλλα χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.

Πρέπει να παρέχεται επιβεβαίωση της δομής της δραστικής ουσίας με βάση οποιεσδήποτε φυσικοχημικές και/ή ανοσοχημικές και/ή βιολογικές μεθόδους καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις προσμίξεις.

3.2.1.4. Έλεγχος της δραστικής ουσίας/-ών

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές που χρησιμοποιούνται για τακτικούς ελέγχους της δραστικής ουσίας, αιτιολόγηση για την επιλογή αυτών των προδιαγραφών, μέθοδοι ανάλυσης και η επικύρωσή τους.

Πρέπει παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου που διενεργείται σε επιμέρους παρτίδες που έχουν παραχθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

3.2.1.5. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς τα παρασκευάσματα και τα πρότυπα αναφοράς. Όπου χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.1.6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, καθώς και οι προδιαγραφές τους.

3.2.1.7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας/-ών

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν και τα αποτελέσματα των μελετών

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας όπου θα περιλαμβάνονται πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή των δεδομένων και η επικύρωση αυτών των διαδικασιών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή.

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας

3.2.2. *Τελικό φαρμακευτικό προϊόν*

3.2.2.1. Περιγραφή και σύνθεση του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος και της σύνθεσής του. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν την περιγραφή της φαρμακευτικής μορφής και της σύνθεσης με όλα τα συστατικά του υλικού φαρμακευτικού προϊόντος, την ποσότητά τους ανά μονάδα, τη λειτουργία των συστατικών:

— της δραστικής ουσίας,

— του συστατικού/-ών των εκδόχων, ασχέτως της φύσης τους ή της χρησιμοποιούμενης ποσότητας, όπου θα περιλαμβάνονται οι χρωστικές, τα συντηρητικά, τα συμπληρώματα, οι σταθεροποιητές, παχυρευστοποιητές, γαλακτωματοποιητές, αρώματα και αρωματικές ουσίες, κ.λπ.,

— των συστατικών, που προορίζονται για κατάποση ή για χορήγηση με άλλο τρόπο στον ασθενή, της εξωτερικής κάλυψης των φαρμακευτικών προϊόντων (σκληρές κάψουλες, μαλακές κάψουλες, κάψουλες ορθού, σακχαρόπηκτα, υμένια, δισκία, κ.λπ.),

— αυτά τα πληροφοριακά στοιχεία πρέπει να συμπληρώνονται με οποιαδήποτε σχετικά δεδομένα που καλύπτουν τον τύπο του περιέκτη και, όταν χρειάζεται, τον τρόπο κλεισίματός του, καθώς και πληροφορίες για τυχόν συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν και οι ποίες θα παραδίδονται μαζί με το φαρμακευτικό προϊόν.

Η «συνήθης ορολογία», που θα χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων, θα σημαίνει, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

— όσον αφορά ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν συμβαίνει αυτό, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, τον

κύριο τίτλο επικεφαλής της εν λόγω μονογραφίας, με παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία,

— όσον αφορά τις λοιπές ουσίες, την κοινή διεθνή ονομασία (ΚΔΟ/INN) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ή, αν δεν υπάρχει αυτό, την ακριβή επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία πρέπει να περιγράφονται με δήλωση σχετικά με το πώς και από τι παρασκευάζονται, που θα συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με άλλες σχετικές πληροφορίες,

— όσον αφορά τις χρωστικές, χαρακτηρισμός με τον κωδικό «Ε» που τους έχει δοθεί στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 1977, περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό([11])· και/ή την οδηγία 94/36/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 30ής Ιουνίου 1994, για τις χρωστικές που μπορούν να χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα([12]).

Για να παρέχεται η «ποσοτική σύνθεση» της δραστικής ουσίας των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι απαραίτητο, ανάλογα με τη σχετική φαρμακευτική μορφή, να ορίζεται η μάζα, ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας, είτε κατά μονάδα δοσολογίας είτε κατά μονάδα μάζας ή όγκου, της κάθε δραστικής ουσίας.

Οι δραστικές ουσίες που εμφανίζονται με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων πρέπει να ορίζονται ποσοτικά με τη συνολική μάζα τους και, αν είναι απαραίτητο ή ενδείκνυται, με τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων του μορίου.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή υδρίδιο πρέπει να εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα της δραστικής μονάδας ή μονάδων στο μόριο. Όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που θα λάβουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη πρέπει να έχουν την ποσοτική του σύνθεση διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν μοριακά. Όταν μια Διεθνής Μονάδα βιολογικής δραστηριότητας έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει οριστεί Διεθνής Μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας πρέπει να εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα

[11] ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18.
[12] ΕΕ L 237 της 10.9.1994, σ. 13.

των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

3.2.2.2. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Το παρόν κεφάλαιο θα είναι αφιερωμένο στις πληροφορίες για τις μελέτες ανάπτυξης που διενεργήθηκαν για να διευκρινιστεί ότι η μορφή της δοσολογίας, η τυποποίηση, η διεργασία παρασκευής, το σύστημα κλεισίματος του περιέκτη, τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά και οι οδηγίες χρησιμοποίησης είναι κατάλληλες για την προβλεπόμενη χρήση που ορίζεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

Οι μελέτες που περιγράφονται στο παρόν κεφάλαιο είναι ξεχωριστές από τις συνήθεις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται οι κρίσιμες παράμετροι της τυποποίησης και τα χαρακτηριστικά της διεργασίας που μπορούν να επηρεάσουν την δυνατότητα αναπαραγωγής των παρτίδων, τις επιδόσεις του φαρμακευτικού προϊόντος και την ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Τα συμπληρωματικά δεδομένα υποστήριξης, όπου ισχύει αυτό πρέπει να έχουν παραπομπές στα σχετικά κεφάλαια της ενότητας 4 (εκθέσεις μη κλινικών μελετών) και της ενότητας 5 (εκθέσεις κλινικών μελετών) του φακέλου αίτησης για άδεια κυκλοφορίας.

α) Πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα της δραστικής ουσίας με τα έκδοχα καθώς και τα βασικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας που μπορούν να επηρεάσουν τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος ή τη συμβατότητα των διαφορετικών δραστικών ουσιών μεταξύ τους στην περίπτωση συνδυασμένων προϊόντων.

β) Πρέπει να τεκμηριώνεται η επιλογή των εκδόχων, ιδίως όσον αφορά τις αντίστοιχες λειτουργίες και τη συγκέντρωσή τους.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή της ανάπτυξης του τελικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τον προτεινόμενο τρόπο χορήγησης και τη χρησιμοποίηση.

δ) Πρέπει να τεκμηριώνονται τυχόν περίσσειες στην τυποποίηση.

ε) Όσον αφορά τις φυσικοχημικές και τις βιολογικές ιδιότητες, πρέπει να καλύπτεται και να τεκμηριώνεται κάθε παράμετρος που αφορά τις επιδόσεις του τελικού προϊόντος.

στ) Πρέπει να παρέχεται η επιλογή και πιστοποίηση της διεργασίας παρασκευής καθώς και οι διαφορές μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή βασικών κλινικών παρτίδων

καθώς και η διεργασία που θα χρησιμοποιείται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος.

ζ) Πρέπει να τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση, τη μεταφορά και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει ενδεχομένως να εξεταστεί η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του περιέκτη.

η) Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά της μορφής της δοσολογίας σε σχέση με μη αποστειρωμένα και αποστειρωμένα προϊόντα πρέπει να συμφωνούν και να τεκμηριώνονται όπως ορίζεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

θ) Για να παρέχονται κατάλληλες και χρήσιμες πληροφορίες για τη σήμανση πρέπει να τεκμηριώνεται η συμβατότητα του τελικού προϊόντος με το ή τα διαλυτικά ανασύνθεσης ή τις συσκευές δοσολογίας.

3.2.2.3. Διεργασία παρασκευής του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που θα συνοδεύει την αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 8 παράγραφος 3 στοιχείο δ), πρέπει να έχει συνταχθεί με τρόπο ώστε να παρέχει μια ικανοποιητική σύνοψη της φύσης των ενεργειών που χρησιμοποιούνται.

Για τον σκοπό αυτόν πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα εξής:

— αναφορά των διαφόρων βαθμίδων της παρασκευής περιλαμβανομένων των ελέγχων της διεργασίας και των αντίστοιχων κριτηρίων αποδοχής, έτσι ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί εάν οι διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής θα μπορούσαν να επιφέρουν δυσμενείς μεταβολές στα συστατικά,

— στην περίπτωση της συνεχούς παρασκευής, πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις προφυλάξεις που λαμβάνονται για να διασφαλιστεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,

— πειραματικές μελέτες για την επικύρωση της διεργασίας παρασκευής, όταν χρησιμοποιείται μια ασυνήθης μέθοδος παρασκευής ή όταν έχει κρίσιμη σημασία για το προϊόν,

— για τα αποστειρωμένα φαρμακευτικά προϊόντα, πληροφορίες για τις διεργασίες αποστείρωσης και/ή τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται,

— αναλυτικό τύπο παρτίδας.

Πρέπει να παρέχεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που συμμετέχει στην παρασκευή και τις δοκιμές.

β) Πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε μια ενδιάμεση βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, με σκοπό τη διασφάλιση της συνέπειας της διεργασίας παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές έχουν ουσιαστική σημασία για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του φαρμακευτικού προϊόντος με τον τύπο, όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ένας ενδιαφερόμενος προτείνει μια αναλυτική μέθοδο για τη δοκιμή του τελικού προϊόντος που δεν περιλαμβάνει τη δοκιμασία όλων των δραστικών ουσιών (ή όλων των εκδόχων συστατικών που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με τις δραστικές ουσίες).

Το ίδιο ισχύει όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται από δοκιμές ελέγχου ενσωματωμένες στη διεργασία, ιδίως εάν το φαρμακευτικό προϊόν ορίζεται ουσιαστικά από τη μέθοδο παρασκευής του.

γ) Πρέπει να παρέχεται περιγραφή, τεκμηρίωση και αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης για κρίσιμες βαθμίδες ή κρίσιμες αξιολογήσεις που χρησιμοποιούνται στην διεργασία παρασκευής.

3.2.2.4. Έλεγχος των εκδόχων

α) Όλα τα υλικά που απαιτούνται για την παρασκευή του εκδόχου ή των εκδόχων πρέπει να παρατίθενται, επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που αποδεικνύουν ότι τα υλικά πληρούν τα πρότυπα τα σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση τους.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις των οδηγιών 78/25/ΕΟΚ και/ή 94/36/ΕΚ. Επιπλέον, οι χρωστικές ύλες πρέπει να πληρούν τα κριτήρια καθαρότητας όπως ορίζονται στην οδηγία 95/45/ΕΚ, όπως έχει τροποποιηθεί.

β) Για κάθε έκδοχο, πρέπει να παρουσιάζονται αναλυτικά οι προδιαγραφές και οι αιτιολογήσεις τους. Πρέπει να περιγράφονται και να είναι δεόντως επικυρωμένες οι αναλυτικές διαδικασίες.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα έκδοχα ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης.

Όσον αφορά τα ειδικά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών, ο αιτών πρέπει να αποδείξει, και για τα έκδοχα, ότι το φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με το Κατευθυντήριο Σημείωμα για την Ελαχιστοποίηση του Κινδύνου Μετάδοσης Παραγόντων Ζωικών Σπογγωδών Εγκεφαλοπαθειών μέσω Φαρμακευτικών Προϊόντων και τις νεώτερες εκδόσεις του, που δημοσιεύονται από την Επιτροπή στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Η απόδειξη της συμμόρφωσης με το προαναφερθέν Κατευθυντήριο Σημείωμα μπορεί να γίνεται είτε με την υποβολή, κατά προτίμηση, πιστοποιητικού καταλληλότητας με τη σχετική μονογραφία για τις Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, είτε με την παροχή επιστημονικών δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συμμόρφωση.

δ) Νέα έκδοχα:

Για τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε φαρμακευτικό προϊόν ή με νέο τρόπο χορήγησης, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες για την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά δεδομένα ασφαλείας, τόσο μη κλινικά όσο και κλινικά, σύμφωνα με τη μορφή που περιγράφεται προηγουμένως για τις δραστικές ουσίες.

Πρέπει να υποβληθεί ένα έγγραφο που θα περιέχει τις αναλυτικές χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να είναι διαμορφωμένες με τη σειρά που ισχύει για το κεφάλαιο το σχετικό με τις δραστικές ουσίες της ενότητας 3.

Οι πληροφορίες για τα νέα έκδοχα μπορούν να παρουσιάζονται ως αυτόνομο έγγραφο που θα ακολουθεί τη μορφή που περιγράφεται στις προηγούμενες παραγράφους. Όταν ο αιτών δεν είναι ο παρασκευαστής του νέου εκδόχου, αυτό το αυτόνομο έγγραφο θα πρέπει να διατεθεί στον αιτούνται για υποβολή στην αρμόδια αρχή.

Συμπληρωματικές πληροφορίες για τις μελέτες τοξικότητας με το νέο έκδοχο πρέπει να παρέχονται στην ενότητα 4 του φακέλου.

Οι κλινικές μελέτες πρέπει να παρέχονται στην ενότητα 5.

3.2.2.5. Έλεγχος του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Για τον έλεγχο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, μια παρτίδα ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι μια ομάδα που περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακευτικής μορφής που παρασκευάζονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικών και έχουν υποστεί την ίδια σειρά παρασκευαστικών και/ή αποστειρωτικών πράξεων ή, στην περίπτωση της συνεχούς διεργασίας παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάστηκαν σε μια δεδομένη χρονική περίοδο.

Αν δεν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, η μέγιστη αποδεκτή παρέκκλιση όσον αφορά την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία δεν πρέπει να υπερβαίνει το ± 5 % τη στιγμή της παρασκευής.

Πρέπει να παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τις προδιαγραφές, (κυκλοφορία και διάρκεια διατήρησης) αιτιολόγηση για την επιλογή, μεθόδους ανάλυσης και επικύρωσή τους.

3.2.2.6. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Τα σκευάσματα και πρότυπα αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς, εάν οι σχετικές πληροφορίες δεν έχουν παρασχεθεί προηγουμένως στο τμήμα που αφορά τη δραστική ουσία.

3.2.2.7. Περιέκτης και κλείσιμο του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχεται μια περιγραφή του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματος, όπου θα περιλαμβάνεται η ταυτότητα του κάθε υλικού άμεσης συσκευασίας και των προδιαγραφών τους. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν περιγραφή και ταυτοποίηση. Εάν χρειάζεται, πρέπει να περιλαμβάνονται οι μέθοδοι εκτός φαρμακοποιίας (με επικύρωση).

Για μη λειτουργικά υλικά εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχεται μόνο μια σύντομη περιγραφή. Για τα λειτουργικά υλικά της εξωτερικής συσκευασίας πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικές πληροφορίες.

3.2.2.8. Σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

α) Πρέπει να παρουσιάζονται συνοπτικά οι τύποι των μελετών που διενεργήθηκαν, τα χρησιμοποιηθέντα πρωτόκολλα και τα αποτελέσματα των μελετών·

β) Τα αναλυτικά αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας, που θα περιλαμβάνουν πληροφορίες για τις αναλυτικές διαδικασίες που

χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των δεδομένων και επικύρωση των διαδικασιών αυτών πρέπει να παρουσιάζονται με την κατάλληλη μορφή· στην περίπτωση των εμβολίων, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σωρευτική σταθερότητα, όπου ενδείκνυται·

γ) Πρέπει να παρέχεται το πρωτόκολλο σταθερότητας μετά την άδεια και η δέσμευση σταθερότητας.

4. ΕΝΟΤΗΤΑ 4: ΜΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΘΕΣΕΙΣ

4.1. **Μορφότυπος και παρουσίαση**

Το γενικό περίγραμμα της ενότητας 4 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων

— Εκθέσεις μελετών

— *Φαρμακολογία*

— Πρωτογενής φαρμακοδυναμική

— Δευτερογενής φαρμακοδυναμική

— Φαρμακολογία ασφαλείας

— Φαρμακοδυναμικές αλληλοεπιδράσεις

— *Φαρμακοκινητική*

— Αναλυτικές μέθοδοι και εκθέσεις επικύρωσης

— Απορρόφηση

— Διανομή

— Μεταβολισμός

— Αποβολή

— Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (μη κλινικές)

— Λοιπές φαρμακοκινητικές μελέτες

— *Τοξικολογία*

— Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης

— Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

— Γονιδιοτοξικότητα

— In vitro

— In vivo (περιλαμβανομένων συνοδευτικών τοξικοκινητικών αξιολογήσεων)

— Καρκινογόνες ιδιότητες

— Μακροπρόθεσμες μελέτες

— Βραχυπρόθεσμες ή μεσοπρόθεσμες μελέτες

— Λοιπές μελέτες

— Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

— Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυακή ανάπτυξη

— Μεταγενέστερη εμβρυακή ανάπτυξη

— Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη

— Μελέτες στις οποίες χορηγούνται δόσεις και/ή διενεργείται περαιτέρω αξιολόγηση στα νεογνά (νεαρά ζώα)

— Τοπική ανοχή

— *Λοιπές μελέτες τοξικότητας*

— Δημιουργία αντιγόνων

— Ανοσοτοξικότητα

— Μηχανιστικές μελέτες

— Εξάρτηση

— Μεταβολίτες

— Προσμείξεις

— Λοιπά

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

4.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

1) Οι φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές πρέπει να παρουσιάζουν τα εξής:

α) τη δυνητική τοξικότητα του προϊόντος και οποιονδήποτε επικίνδυνων ή ανεπιθύμητων τοξικών αποτελεσμάτων που ενδέχεται να εμφανιστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης σε ανθρώπους· αυτά πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τη σχετική παθολογική κατάσταση·

β) τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος, τόσο σε ποιοτική όσο και σε ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση σε ανθρώπους. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να έχουν δυνατότητα γενικής εφαρμογής. Όταν χρειάζεται, πρέπει να χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες για το σχεδιασμό των πειραματικών μεθόδων και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, είναι απαραίτητο για τους κλινικούς ιατρούς να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το θεραπευτικό και τοξικολογικό δυναμικό του προϊόντος.

2) Για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που

προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, οι απαιτήσεις της παρούσας ενότητας θα πρέπει ενδεχομένως να προσαρμοστούν για τα επιμέρους προϊόντα· επομένως, το πρόγραμμα δοκιμών που θα εφαρμοστεί πρέπει να αιτιολογείται από τον αιτούντα.

Για την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

Όλες οι δοκιμές που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να λαμβάνουν υπόψη την πιθανή εμφάνιση αντισωμάτων και την παρέμβασή τους·

θα πρέπει να καλύπτεται η εξέταση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυακής και περιγεννητικής τοξικότητας, του μεταλλαξιογόνου δυναμικού και του καρκινογόνου δυναμικού. Όταν θεωρούνται υπεύθυνα τα συστατικά εκτός της δραστικής ουσίας, η μελέτη μπορεί να αντικατασταθεί από την επικύρωση της αφαίρεσής τους.

3) Θα πρέπει να διερευνάται η τοξικολογία και η φαρμακοκινητική ενός εκδόχου που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

4) Όταν υπάρχει πιθανότητα σημαντικής υποβάθμισης κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται η τοξικολογία των προϊόντων αποικοδόμησης.

4.2.1. *Φαρμακολογία*

Η φαρμακολογική μελέτη πρέπει να ακολουθεί δύο ξεχωριστές γραμμές προσέγγισης.

— Πρώτον, πρέπει να διερευνηθούν και να περιγραφούν καταλλήλως οι ενέργειες οι σχετικές με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να χρησιμοποιούνται αναγνωρισμένες και επικυρωμένες αξιολογήσεις, τόσο όπως είναι in vivo όσο και in vitro. Οι καινοτόμες πειραματικές τεχνικές πρέπει να περιγράφονται με τόση λεπτομέρεια ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους. Τα αποτελέσματα πρέπει να εκφράζονται ποσοτικά χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, καμπύλες δόσης-αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου-αποτελέσματος κ.λπ. Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να γίνονται συγκρίσεις με δεδομένα σχετικά με μια ουσία ή ουσίες με παρεμφερή θεραπευτική δράση.

— Δεύτερον, ο αιτών πρέπει να διερευνήσει τα δυνητικά ανεπιθύμητα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα της ουσίας σε φυσιολογικές λειτουργίες. Οι έρευνες αυτές πρέπει να διενεργηθούν με έκθεση στο προσδοκώμενο

θεραπευτικό φάσμα και πάνω από αυτό. Οι πειραματικές τεχνικές, αν δεν είναι τυποποιημένες διαδικασίες πρέπει να περιγράφονται τόσο λεπτομερώς ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής πρέπει να τεκμηριώσει την εγκυρότητά τους. Πρέπει να διερευνώνται τυχόν υποψίες για αλλαγή της απόκρισης λόγω της επανειλημμένης χορήγησης της ουσίας.

Για τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος, οι δοκιμές σχετικά με συνδυασμούς δραστικών ουσιών μπορούν να βασίζονται είτε σε φαρμακολογικές αρχές είτε σε ενδείξεις θεραπευτικού αποτελέσματος. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να αποδεικνύει αυτές τις αλληλεπιδράσεις, λόγω των οποίων ο συνδυασμός μπορεί να έχει αξία για θεραπευτική χρήση. Στην δεύτερη περίπτωση, όταν επιδιώκεται επιστημονική αιτιολόγηση για το συνδυασμό μέσω θεραπευτικών πειραμάτων, η έρευνα θα καθορίζει εάν τα αποτελέσματα τα προσδοκώμενα από το συνδυασμό μπορούν να επιδειχθούν σε ζώα, και πρέπει να διερευνάται τουλάχιστον η σημασία τυχόν παραπλεύρων αποτελεσμάτων.

4.2.2. *Φαρμακοκινητική*

Φαρμακοκινητική σημαίνει μελέτη της πορείας της δραστικής ουσίας, και των μεταβολιτών της, στο εσωτερικό του οργανισμού, και καλύπτει τη μελέτη της απορρόφησης, της διανομής, του μεταβολισμού (βιο-μετασχηματισμού) και της αποβολής των ουσιών αυτών.

Η μελέτη αυτών των διαφορετικών φάσεων μπορεί να διενεργηθεί μέσω φυσικών, χημικών ή ενδεχομένως βιολογικών μεθόδων, και μέσω παρατήρησης της πραγματικής φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας της ίδιας της ουσίας.

Οι πληροφορίες για τη διανομή και την αποβολή θα είναι αναγκαίες σε όλες τις περιπτώσεις όπου τα δεδομένα αυτά είναι απαραίτητα για τον καθορισμό της δοσολογίας για τους ανθρώπους, και σχετικά με χημειοθεραπευτικές ουσίες (αντιβιοτικά, κ.λπ.) και ουσίες των οποίων η χρήση εξαρτάται από τα μη φαρμακοδυναμικά αποτελέσματά τους (π.χ. διάφορες διαγνωστικές ουσίες, κ.λπ.).

Μπορούν επίσης να διενεργηθούν μελέτες In vitro με το πλεονέκτημα της χρήσης ανθρώπινου υλικού για σύγκριση με ζωικό υλικό (π.χ. δέσμευση πρωτεϊνών, μεταβολισμός, αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων).

Είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική διερεύνηση όλων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών. Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών, που έχουν διερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, ενδέχεται να μην απαιτούνται φαρμακοκινητικές μελέτες, εάν οι δοκιμές τοξικότητας και τα θεραπευτικά πειράματα δικαιολογούν την απουσία τους.

Το φαρμακοκινητικό πρόγραμμα πρέπει να είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και προβολή μεταξύ ζώων και ανθρώπων.

4.2.3. *Τοξικολογία*

α) Τοξικολογία μεμονωμένης δόσης

Δοκιμή τοξικολογίας μεμονωμένης δόσης σημαίνει ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών αντιδράσεων, που μπορούν να προκύψουν από μια μεμονωμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, με τις αναλογίες και τη φυσικοχημική κατάσταση στην οποία βρίσκονται στο πραγματικό προϊόν.

Η δοκιμή τοξικότητας μεμονωμένης δόσης πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από τον οργανισμό.

β) Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

Οι δοκιμές τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων σκοπό έχουν να αποκαλύψουν τυχόν φυσιολογικές και/ή ανατομοπαθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση, και να προσδιορίσει με ποιο τρόπο οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Γενικά, είναι επιθυμητό να εκτελούνται δύο δοκιμές: μια βραχυπρόθεσμη, με διάρκεια δύο ως τεσσάρων εβδομάδων, και μια μακροπρόθεσμη. Η διάρκεια της δεύτερης θα εξαρτάται από τις συνθήκες κλινικής χρήσης. Σκοπός της είναι η περιγραφή των δυνητικών αρνητικών αποτελεσμάτων στα οποία θα πρέπει να δοθεί προσοχή στις κλινικές μελέτες. Η διάρκεια ορίζεται στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδει ο οργανισμός.

γ) Γονιδιοτοξικότητα

Οι σκοποί της μελέτης του μεταλλαξιογόνου και κλαστογόνου δυναμικού είναι να αποκαλύψει τις μεταβολές που μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό των ατόμων ή των κυττάρων. Οι μεταλλαξιογόνες ουσίες μπορούν να αποτελούν κίνδυνο για την υγεία δεδομένου ότι η έκθεση σε ένα μεταλλαξιογόνο παράγοντα φέρει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάλλαξης του πυρήνα, με δυνατότητα κληρονομικών ανωμαλιών, και κίνδυνο σωματικών μεταλλάξεων περιλαμβανομένων αυτών που οδηγούν σε καρκίνο. Οι μελέτες αυτές είναι υποχρεωτικές για κάθε νέα ουσία.

δ) Καρκινογόνες ιδιότητες

Κανονικά θα απαιτούνται δοκιμές για να αποκαλυφθούν τυχόν καρκινογόνα αποτελέσματα:

1. Οι μελέτες αυτές πρέπει να διενεργούνται για κάθε φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η αναμενόμενη κλινική χρήση θα είναι για παρατεταμένη περίοδο της ζωής ενός ασθενούς, είτε συνεχώς είτε επαναληπτικά κατά διαστήματα.

2. Οι μελέτες αυτές συνιστώνται επίσης για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα εάν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το καρκινογόνο δυναμικό τους, π.χ. από προϊόντα της ίδιας κλάσης ή παρόμοιας δομής, είτε από ενδείξεις σε επανειλημμένες μελέτες τοξικότητας δόσεων.

3. Οι μελέτες όσον αφορά σαφώς γονιδιοτοξικές ενώσεις σαφώς δεν είναι απαραίτητες δεδομένου ότι υποτίθεται ότι είναι καρκινογόνες για όλα τα είδη, πράγμα που συνεπάγεται κίνδυνο για τους ανθρώπους. Αν ένα τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρόνια χορήγηση σε ανθρώπους, μπορεί να είναι απαραίτητη μια χρόνια μελέτη για τον προσδιορισμό πρώιμων ογκογενητικών αποτελεσμάτων.

α) Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Πρέπει να εκτελείται διερεύνηση της πιθανής παρεμπόδισης των αναπαραγωγικών λειτουργιών των αρρένων ή των θηλέων καθώς και τα επιβλαβή αποτελέσματα για τους απογόνους, με κατάλληλες δοκιμές.

Οι δοκιμές αυτές περιλαμβάνουν τις μελέτες αποτελεσμάτων για την αναπαραγωγική λειτουργία ενηλίκων αρρένων ή θηλέων, μελέτες των τοξικών και τερατογόνων αποτελεσμάτων σε όλες τις βαθμίδες ανάπτυξης από τη σύλληψη μέχρι τη σεξουαλική ωριμότητα καθώς και λανθάνοντα αποτελέσματα, όταν το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε θήλεα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η παράλειψη αυτών των δοκιμών πρέπει να αιτιολογείται δεόντως.

Ανάλογα με την ενδεικνυόμενη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, ενδεχομένως να απαιτούνται συμπληρωματικές μελέτες που θα καλύπτουν την ανάπτυξη όταν χορηγείται το φαρμακευτικό προϊόν στους απογόνους.

Οι μελέτες εμβρυακής τοξικότητας πρέπει κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη θηλαστικών, ένα από τα οποία δεν πρέπει να είναι τρωκτικό. Οι

περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες πρέπει να διενεργούνται σε ένα τουλάχιστον είδος. Αν ο μεταβολισμός ενός φαρμακευτικού προϊόντος σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι γνωστό ότι είναι παρόμοιος με του ανθρώπου, είναι επιθυμητό να περιλαμβάνεται το είδος αυτό. Είναι επίσης επιθυμητό το ένα από αυτά τα είδη να είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.

Κατά τον καθορισμό του σχεδιασμού των μελετών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αίτησης.

στ) Τοπική ανοχή

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να διευκρινιστεί εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο οι δραστικές ουσίες όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε διάφορα σημεία του σώματος, που μπορούν να έρθουν σε επαφή με το φαρμακευτικό προϊόν ως αποτέλεσμα της χορήγησής του σε κλινική χρήση. Η στρατηγική δοκιμών πρέπει να είναι τέτοια ώστε τυχόν μηχανικά αποτελέσματα της χορήγησης ή καθαρά φυσικοχημικές δράσεις του προϊόντος να μπορούν να διακριθούν από τις τοξικολογικές ή τις φαρμακοδυναμικές δράσεις.

Οι δοκιμές τοπικής ανοχής πρέπει να διενεργούνται με το σκεύασμα που αναπτύσσεται για ανθρώπινη χρήση, χρησιμοποιώντας το μέσο και/ή τα έκδοχα για τη χορήγηση στην ομάδα ελέγχου. Όπου είναι απαραίτητο πρέπει να περιλαμβάνονται θετικοί έλεγχοι/ουσίες αναφοράς.

Ο σχεδιασμός των δοκιμών τοπικής ανοχής (επιλογή είδους, διάρκεια, συχνότητα και οδός χορήγησης, δόσεις) θα εξαρτάται από το προς διερεύνηση πρόβλημα και τις προτεινόμενες συνθήκες χορήγησης σε κλινική χρήση. Πρέπει να διενεργείται αναστρεψιμότητα των τοπικών κακώσεων, όπου ισχύει αυτό.

Οι μελέτες σε ζώα μπορούν να υποκατασταθούν από επικυρωμένες δοκιμές in vitro με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα των δοκιμών έχουν συγκρίσιμη ποιότητα και χρησιμότητα για τους σκοπούς της αξιολόγησης ασφαλείας.

Για χημικές ουσίες που εφαρμόζονται στο δέρμα (π.χ. δερματικές, πρωκτικές, κολπικές) πρέπει να αξιολογείται το δυναμικό ευαισθητοποίησης σε ένα τουλάχιστον από τα συστήματα δοκιμών που είναι διαθέσιμα σήμερα (αξιολόγηση ινδικού χοιριδίου ή αξιολόγηση τοπικού λεμφικού κόμβου).

5. ΕΝΟΤΗΤΑ 5: ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

5.1. Μορφότυπος και παρουσίαση

Το γενικό περίγραμμα της ενότητας 5 είναι ως εξής:

— Πίνακας περιεχομένων για τις εκθέσεις κλινικών μελετών

— Πινακοποιημένη παράθεση όλων των κλινικών μελετών

— Εκθέσεις κλινικών μελετών

— *Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών*

— Εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας

— Εκθέσεις συγκριτικών μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοισοδυναμίας

— Έκθεση μελέτης συσχέτισης In vitro — In vivo

— Εκθέσεις βιοαναλυτικών και αναλυτικών μεθόδων

— *Εκθέσεις μελετών που αφορούν τη φαρμακοκινητική χρησιμοποιώντας ανθρώπινα βιοϋλικά*

— Εκθέσεις μελετών δέσμευσης πρωτεϊνών πλάσματος

— Εκθέσεις μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης

— Εκθέσεις μελετών που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά

— *Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοκινητικών μελετών*

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας με υγιή υποκείμενα

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής και αρχικής ανεκτικότητας σε ασθενείς

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εγγενών παραγόντων

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής εξωγενών παραγόντων

— Εκθέσεις μελετών φαρμακοκινητικής πληθυσμού

— *Εκθέσεις ανθρώπινων φαρμακοδυναμικών μελετών*

— Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική σε υγιή υποκείμενα / εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών

— Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική ασθενών / εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών

— *Εκθέσεις μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

— Εκθέσεις μελετών ελεγχομένων κλινικών μελετών που αφορούν την υποστηριζόμενη ένδειξη

— Εκθέσεις μελετών μη ελεγχόμενων κλινικών μελετών

— Εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες της μίας μελέτης περιλαμβανομένων τυχόν επίσημων ενοποιημένων αναλύσεων, μετααναλύσεων και αναλύσεων γεφύρωσης

— Λοιπές εκθέσεις μελετών

— *Εκθέσεις σχετικά με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

— Βιβλιογραφικές παραπομπές

5.2. **Περιεχόμενο: βασικές αρχές και απαιτήσεις**

Θα δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα ακόλουθα επιλεγμένα στοιχεία.

α) Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται δυνάμει του άρθρου 8 παράγραφος 3 σημείο i) και του άρθρου 10 παράγραφος 1 πρέπει να καθιστούν δυνατή τη διαμόρφωση επαρκών θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης σχετικά με το εάν το φαρμακευτικό προϊόν πληροί τα κριτήρια που διέπουν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, μια ουσιαστικής σημασίας απαίτηση είναι να κοινοποιούνται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών δοκιμών, τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα δυσμενή.

β) Πριν από τις κλινικές δοκιμές πρέπει πάντοτε να διενεργούνται κατάλληλες φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές, που θα γίνονται σε ζώα σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ενότητας 4 του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τα συμπεράσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών και, κατά συνέπεια, ο αιτών πρέπει να του διαθέτει τουλάχιστον το φυλλάδιο του ερευνητή, το οποίο θα περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που είναι γνωστές πριν από την έναρξη μιας κλινικής δοκιμής, περιλαμβανομένων χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων, τοξικολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών δεδομένων σε ζώα και τα αποτελέσματα προηγούμενων κλινικών δοκιμών, με κατάλληλα δεδομένα που θα δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια της προτεινόμενης δοκιμής· οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις πρέπει να παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα για να διασφαλιστεί η ασφάλεια από τη μετάδοση μολυσματικών παραγόντων πριν από την έναρξη της δοκιμής.

γ) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να μεριμνήσουν για τη διατήρηση των βασικών εγγράφων των κλινικών δοκιμών (περιλαμβανομένων των εντύπων των εκθέσεων περιπτώσεων) εκτός από τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων, που θα διατηρούνται από τους ιδιοκτήτες των δεδομένων:

— για 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της δοκιμής,

— ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά τη χορήγηση της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και όταν δεν υπάρχουν εκκρεμείς ή προβλεπόμενες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα,

— ή για δύο τουλάχιστον έτη μετά την επίσημη διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του υπό εξέταση προϊόντος.

Τα ιατρικά αρχεία των υποκειμένων θα πρέπει να διατηρούνται από το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και σύμφωνα με τη μέγιστη επιτρεπόμενη χρονική περίοδο.

Εντούτοις, τα έγγραφα μπορεί να διατηρούνται για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, εάν αυτό απαιτείται από τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις ή μετά από συμφωνία με τον υποστηρικτή. Ο υποστηρικτής είναι υπεύθυνος να πληροφορεί το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο σχετικά με το από πότε δεν χρειάζεται να διατηρούνται πλέον τα έγγραφα αυτά.

Ο υποστηρικτής ή άλλος ιδιοκτήτης των δεδομένων πρέπει να διατηρεί όλα τα άλλα έγγραφα τα σχετικά με την δοκιμή εφόσον χορηγηθεί άδεια στο προϊόν. Τα έγγραφα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν τα εξής: το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει το σκεπτικό, τους στόχους και το στατιστικό σχεδιασμό και μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους υπό τους οποίους γίνεται η εκτέλεση και η διαχείρισή της, και πληροφορίες για το εξεταζόμενο προϊόν, το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς και/ή το εικονικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε· τις τυποποιημένες λειτουργικές διαδικασίες· όλες τις γραπτές γνώμες σχετικά με το πρωτόκολλο και τις διαδικασίες· το φυλλάδιο του ερευνητή· έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε αντικείμενο δοκιμής· τελική έκθεση· πιστοποιητικά ελέγχου, εάν υπάρχουν. Η τελική έκθεση πρέπει να διατηρείται από τον υποστηρικτή ή τον μετέπειτα ιδιοκτήτη, για 5 έτη από τότε που το φαρμακευτικό προϊόν δεν διαθέτει πλέον άδεια.

Επιπλέον, για τις δοκιμές που διενεργούνται στο εσωτερικό της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να λαμβάνει ενδεχόμενα συμπληρωματικά μέτρα για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ και των αναλυτικών κατευθυντηρίων γραμμών εφαρμογής.

Κάθε μεταβολή της ιδιοκτησίας των δεδομένων πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται εάν ζητηθούν από τις αρμόδιες αρχές.

Τα πληροφοριακά στοιχεία για κάθε κλινική δοκιμή πρέπει να περιέχουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να επιτρέπουν τη διαμόρφωση αντικειμενικής κρίσης:

— το πρωτόκολλο, όπου περιλαμβάνεται το σκεπτικό, οι στόχοι και ο στατιστικός σχεδιασμός και η μεθοδολογία της δοκιμής, με τους όρους

υπό τους οποίους πραγματοποιείται η εκτέλεση και η διαχείριση, και λεπτομέρειες για το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται,

— πιστοποιητικά ελέγχου, εάν υπάρχουν,

— κατάλογο του ερευνητή (των ερευνητών), και κάθε ερευνητής πρέπει να δίνει το όνομα, τη διεύθυνση, τους διορισμούς, τα προσόντα και τα κλινικά καθήκοντά του, να δηλώνει που διενεργήθηκε η δοκιμή και να συγκεντρώνει τις πληροφορίες σχετικά με κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπου θα περιλαμβάνονται έντυπα περιπτωσιολογικής έκθεσης για κάθε υποκείμενο δοκιμών,

— τελική έκθεση υπογεγραμμένη από τον ερευνητή και, για πολυκεντρικές δοκιμές, από όλους τους ερευνητές ή τον συντονιστή (κύριο) ερευνητή.

ε) Τα προαναφερθέντα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών δοκιμών πρέπει να διαβιβάζονται στις αρμόδιες αρχές. Εντούτοις, μετά από συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές, ο αιτών μπορεί να παραλείψει μέρος των πληροφοριών αυτών. Η πλήρης τεκμηρίωση πρέπει να παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί.

Ο ερευνητής, στα συμπεράσματά του σχετικά με τα πειραματικά στοιχεία, πρέπει να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, την ανεκτικότητά του, την αποτελεσματικότητά του και κάθε χρήσιμη πληροφορία που αφορά ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια της αγωγής καθώς και τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της αγωγής και τα κλινικά συμπτώματα της υπερβολικής δόσης. Στην έκθεση σχετικά με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης, ο κύριος ερευνητής πρέπει, στα συμπεράσματά του, να εκφράζει γνώμη σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ερευνούμενου φαρμακευτικού προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

στ) Οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συνοψίζονται για κάθε δοκιμή, αναφέροντας τα εξής:

1) τον αριθμό και το φύλο των υποκειμένων που δέχθηκαν την αγωγή·

2) την επιλογή και την ηλιακή κατανομή των ομάδων ασθενών που ερευνώνται και τις συγκριτικές δοκιμές·

3) τον αριθμό των ασθενών που αποχώρησαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους αυτής της αποχώρησης·

4) όταν διεξήχθησαν ελεγχόμενες δοκιμές υπό τις ανωτέρω συνθήκες, εάν στην ομάδα ελέγχου:

— δεν χορηγήθηκε αγωγή

— χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο

— χορηγήθηκε άλλο φαρμακευτικό προϊόν με γνωστό αποτέλεσμα

— χορηγήθηκε άλλη αγωγή, εκτός από θεραπεία με χρήση φαρμακευτικών προϊόντων

5) η συχνότητα των παρατηρηθεισών αρνητικών αντιδράσεων·

6) πληροφορίες σχετικά με ασθένειες που ενδεχομένως αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο, π.χ. ηλικιωμένα άτομα, παιδιά, γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της περιόδου, ή που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της φυσιολογικής ή παθολογικής κατάστασής τους·

7) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσματα με βάση τις παραμέτρους αυτές·

8) μια στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όταν αυτό είναι απαραίτητο λόγω του σχεδιασμού των δοκιμών και τους σχετικούς μεταβλητούς συντελεστές.

ζ) Επιπλέον, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να αναφέρει τις παρατηρήσεις του σχετικά με τα εξής:

1) τυχόν σημεία εθισμού, εξάρτησης ή δυσκολίας διακοπής της λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους των ασθενών·

2) τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα·

3) τα κριτήρια που καθορίζουν τον αποκλεισμό ορισμένων ασθενών από τις δοκιμές·

4) τυχόν θανάτους που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμής ή κατά την ακόλουθη περίοδο.

η) Τα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με έναν νέο συνδυασμό φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να είναι τα ίδια με αυτά που απαιτούνται για νέα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

θ) Πρέπει να αιτιολογείται η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων. Εάν εμφανιστούν απροσδόκητα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των δοκιμών, πρέπει να διεξαχθούν και να ανασκοπηθούν συμπληρωματικές προκλινικές τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές.

ι) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια χορήγηση, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τυχόν τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης μετά από επανειλημμένη χορήγηση, καθώς και τον καθορισμό μακροπρόθεσμης δοσολογίας.

5.2.1. *Εκθέσεις βιοφαρμακευτικών μελετών*

Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις μελετών βιοδιαθεσιμότητας, συμπληρωματικής βιοδιαθεσιμότητας, εκθέσεις μελετών βιο-ισοδυναμίας, εκθέσεις μελέτης συσχέτισης in vitro και in vivo και οι βιοαναλυτικές και αναλυτικές μέθοδοι.

Επιπλέον, πρέπει να διενεργηθεί αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας όταν είναι απαραίτητο για να αποδειχθεί η βιο-ισοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α).

5.2.2. *Εκθέσεις μελετών σχετικά με φαρμακοκινητική με χρήση ανθρώπινων βιοϋλικών*

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, τα ανθρώπινα βιοϋλικά σημαίνουν οποιεσδήποτε πρωτεΐνες, κύτταρα, ιστούς και συναφή υλικά που προέρχονται από ανθρώπινες πηγές και τα οποία χρησιμοποιούνται in vitro ή ex vivo για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών ουσιών.

Στο πλαίσιο αυτό, πρέπει να παρέχονται εκθέσεις της μελέτης δέσμευσης πρωτεΐνης πλάσματος, των μελετών ηπατικού μεταβολισμού και αλληλεπίδρασης δραστικών ουσιών και μελέτες που χρησιμοποιούν άλλα ανθρώπινα βιοϋλικά.

5.2.3. *Εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:

— απορρόφηση (ρυθμός και έκταση),

— διανομή,

— μεταβολισμός,

— αποβολή.

Πρέπει να περιγράφονται τα κλινικώς σημαντικά χαρακτηριστικά όπου περιλαμβάνονται οι συνέπειες των κινητικών δεδομένων για το καθεστώς δοσολογίας ιδιαίτερα για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, και οι διαφορές μεταξύ ανθρώπων και ζωικών ειδών που χρησιμοποιούνται στις προκλινικές μελέτες.

Επιπλέον των τυποποιημένων φαρμακοκινητικών μελετών πολλαπλού δείγματος, οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με βάση αραιή δειγματοληψία κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών μπορούν επίσης να καλύπτουν ζητήματα σχετικά με τις συμβολές εγγενών και εξωγενών παραγόντων στη μεταβλητότητα της σχέσης απόκρισης δόσης-φαρμακοκινητικής. Πρέπει να παρέχονται εκθέσεις για φαρμακοκινητικές μελέτες και μελέτες αρχικής ανεκτικότητας σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς, εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων εγγενών και εξωγενών παραγόντων, και εκθέσεις φαρμακοκινητικών μελετών πληθυσμού.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.4. *Εκθέσεις φαρμακοδυναμικών μελετών σε ανθρώπους*

α) Πρέπει να παρουσιάζεται η φαρμακοδυναμική δράση συσχετισμένη με την αποτελεσματικότητα, όπου θα περιλαμβάνονται τα εξής:

— η σχέση δόσης-απόκρισης και η πορεία της διαχρονικά,

— η αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης,

— ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατόν.

Πρέπει να περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η επίδειξη των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων σε ανθρώπους δεν επαρκεί αφ' εαυτής για την αιτιολόγηση των συμπερασμάτων όσον αφορά κάποιο ιδιαίτερο δυνητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

β) Εάν το φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται κανονικά να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές κοινής χορήγησης που διενεργήθηκαν για να επιδειχθεί η πιθανή μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης.

Πρέπει να διερευνώνται οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της δραστικής ουσίας και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή ουσιών.

5.2.5. *Εκθέσεις των μελετών αποτελεσματικότητας και ασφαλείας*

5.2.5.1. Εκθέσεις των ελεγχομένων κλινικών μελετών των σχετικών με την υποστηριζόμενη ένδειξη

Γενικά, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται ως «ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές» αν είναι δυνατόν, να έχουν τυχαίο χαρακτήρα και, κατά περίπτωση έναντι ενός εικονικού φαρμάκου και έναντι ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος με αποδεδειγμένη φαρμακευτική αξία· κάθε άλλος σχεδιασμός πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή των ομάδων ελέγχου πρέπει να διαφέρει από τη μία περίπτωση στην άλλη και πρέπει επίσης να εξαρτάται από ζητήματα δεοντολογίας και τον θεραπευτικό τομέα· έτσι μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι πιο κατάλληλη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με την αποτελεσματικότητα ενός καθιερωμένου φαρμακευτικού προϊόντος αποδεδειγμένης θεραπευτικής αξίας και όχι με το αποτέλεσμα ενός εικονικού φαρμάκου.

1) Όσον το δυνατόν περισσότερο, και ιδιαίτερα σε δοκιμές στις οποίες το αποτέλεσμα του προϊόντος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή της μεροληψίας, όπου θα περιλαμβάνονται μέθοδοι τυχαίας επιλογής και τυφλής δοκιμής.

2) Το πρωτόκολλο της δοκιμής πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό και τους λόγους επιλογής των ασθενών (όπου θα περιλαμβάνονται υπολογισμοί της ισχύος της δοκιμής), το επίπεδο σημαντικότητας που θα χρησιμοποιηθεί και μια περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή μεροληψίας, ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής, πρέπει να τεκμηριώνονται. Η επιλογή μεγάλου αριθμού υποκειμένων για μια δοκιμή δεν πρέπει να θεωρείται ως επαρκές υποκατάστατο για μια σωστά ελεγχόμενη δοκιμή.

Η ανασκόπηση των δεδομένων πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύει η Επιτροπή, με ιδιαίτερη προσοχή σε συμβάντα που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δόσης ή την ανάγκη ταυτόχρονης χορήγησης άλλου φαρμάκου, σοβαρά δυσμενή συμβάντα, συμβάντα που οδήγησαν σε αποχώρηση, και θανάτους. Πρέπει να επισημαίνονται όλοι οι ασθενείς ή οι ομάδες ασθενών που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε δυνητικά ευπαθείς ασθενείς που ενδεχομένως υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς, π.χ. παιδιά, έγκυες γυναίκες, ευπαθείς ηλικιωμένοι, άτομα με σημαντικές ανωμαλίες μεταβολισμού ή της αποβολής, κ.λπ. Πρέπει να περιγράφονται οι συνέπειες της αξιολόγησης ασφαλείας για τις πιθανές χρήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

5.2.5.2. Εκθέσεις μελετών για μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εκθέσεις αναλύσεων δεδομένων από περισσότερες από μια μελέτες και άλλες εκθέσεις κλινικών μελετών

Πρέπει να παρέχονται αυτές οι εκθέσεις.

5.2.6. *Εκθέσεις για την εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας σε τρίτες χώρες, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες όσον αφορά δυσμενείς αντιδράσεις του σχετικού φαρμακευτικού προϊόντος και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, σε σχέση με τους ρυθμούς χρησιμοποίησης αν είναι δυνατόν.

5.2.7. *Έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και κατάλογοι των επιμέρους ασθενών*

Όταν υποβάλλονται σύμφωνα με τη σχετική κατευθυντήρια γραμμή που έχει δημοσιεύσει ο οργανισμός, τα έντυπα περιπτωσιολογικών εκθέσεων και οι κατάλογοι των δεδομένων των επιμέρους ασθενών πρέπει να παρέχονται και να υποβάλλονται με την ίδια σειρά με τις εκθέσεις κλινικών μελετών και να είναι ευρετηριασμένα κατά μελέτη.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΚΕΛΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ — ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ειδικά χαρακτηριστικά τέτοια, ώστε να είναι δυνατόν να αναπροσαρμοστούν οι απαιτήσεις του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας όπως ορίζονται στο Μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Για να καλυφθούν αυτές οι ειδικές περιπτώσεις, οι ενδιαφερόμενοι πρέπει να ακολουθήσουν μια κατάλληλη και προσαρμοσμένη παρουσίαση του φακέλου.

1. ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχει/έχουν «καθιερωμένη ιατρική χρήση» όπως αναφέρεται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο ii), με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες.

Ο αιτών πρέπει να υποβάλει τις ενότητες 1, 2 και 3 όπως περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος.

Για τις ενότητες 4 και 5, μια αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία πρέπει να καλύπτει τα μη κλινικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες ισχύουν για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης:

α) Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη ιατρική χρήση των συστατικών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι οι εξής:

— ο χρόνος κατά τον οποίο χρησιμοποιείται μια ουσία,

— ποσοτικές πτυχές της χρήσης της ουσίας,

— ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της ουσίας (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και

— η συνεκτικότητα των επιστημονικών αξιολογήσεων.

Επομένως, μπορεί να χρειάζονται διαφορετικές χρονικές περίοδοι για τη βεβαίωση της καθιερωμένης χρήσης διαφορετικών ουσιών. Σε κάθε

περίπτωση, εν τούτοις, η χρονική περίοδος που απαιτείται για τη βεβαίωση της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης ενός συστατικού ενός φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της ουσίας αυτής ως φαρμακευτικού προϊόντος στην Κοινότητα.

β) Η τεκμηρίωση που υποβάλλει ο αιτών θα πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης ασφαλείας και/ή αποτελεσματικότητας και πρέπει να περιλαμβάνει ή να αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες πριν και μετά την κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που θα αφορά την εμπειρία με τη μορφή επιδημιολογικών μελετών και, ιδιαίτερα, συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Πρέπει να κοινοποιούνται όλα τα έγγραφα, τόσο ευνοϊκά όσο και δυσμενή. Όσον αφορά τις διατάξεις για την «καθιερωμένη ιατρική χρήση» είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι «βιβλιογραφικές παραπομπές» σε άλλες πηγές στοιχείων (μελέτες μετά την έναρξη της κυκλοφορίας, επιδημιολογικές μελέτες, κ.λπ.), και όχι μόνο τα δεδομένα τα σχετικά με δοκιμές και δοκιμασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος εάν μια αίτηση εξηγεί και αιτιολογεί ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών πληροφοριών.

γ) Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ελλείπουσες πληροφορίες και πρέπει να αιτιολογείται η υποστήριξη της απόδειξης αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας και/ή αποτελεσματικότητας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

δ) Οι μη κλινικές και/ή κλινικές επισκοπήσεις πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των δεδομένων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία. Πρέπει να διατυπώνεται κρίση σχετικά με το εάν το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο με το προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, παρά τις υπάρχουσες διαφορές.

ε) Η πείρα μετά την κυκλοφορία όσον αφορά άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και οι αιτούντες θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

2. ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

α) Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο i) (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα) πρέπει να περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος με την προϋπόθεση ότι ο αιτών έχει εξασφαλίσει τη συγκατάθεση του κατόχου της αρχικής άδειας κυκλοφορίας για παραπομπές στο περιεχόμενο των δικών του ενοτήτων 4 και 5.

β) Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1) στοιχείο α) σημείο iii) (ουσιαστικά παρεμφερή προϊόντα δηλαδή φάρμακα γενικής ονομασίας) πρέπει να περιέχουν τα δεδομένα που περιγράφονται στις ενότητες 1, 2 και 3 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος συνοδευόμενα από δεδομένα που θα αποδεικνύουν τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιο-ισοδυναμία με το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν με την προϋπόθεση ότι το τελευταίο δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε μέρος ΙΙ, 4 παρεμφερή βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα).

Για τα προϊόντα αυτά, οι μη κλινικές / κλινικές επισκοπήσεις / συνόψεις πρέπει να εστιάζουν ιδιαιτέρως στα ακόλουθα στοιχεία:

— την αιτιολόγηση της υποστήριξης της ουσιαστικής ομοιότητας·

— μια σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της δραστικής ουσίας καθώς και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα αποσύνθεσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων·

— αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή αιτιολόγηση της μη διεξαγωγής μελετών σε σχέση με την κατευθυντήρια γραμμή για την «διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και της βιο-ισοδυναμίας»·

— ενημέρωση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με την ουσία και τη σημερινή εφαρμογή. Μπορεί να είναι αποδεκτή για τον σκοπό αυτόν η παραπομπή σε άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά «αξιολόγησης ομότιμων εταίρων»·

— οποιοσδήποτε ισχυρισμός στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν τεκμαίρεται από τις δραστηριότητες του φαρμακευτικού προϊόντος και/ή τη θεραπευτική ομάδα του θα πρέπει να εξετάζεται στις μη κλινικές / κλινικές επισκοπήσεις / συνόψεις και να τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία και/ή συμπληρωματικές μελέτες.

— κατά περίπτωση, όταν ο αιτών ισχυρίζεται ότι υπάρχει ουσιαστική ομοιότητα με μια υπάρχουσα δραστική ουσία, θα πρέπει να παρέχει συμπληρωματικά δεδομένα για να αποδείξει ότι τεκμηριώνεται η ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της αντίστοιχης εγκεκριμένης δραστικής ουσίας.

3. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Όταν η δραστική ουσία ενός ουσιαστικά παρεμφερούς φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει την ίδια θεραπευτική ποσότητα με το αρχικό εγκεκριμένο προϊόν συνδεδεμένη με διαφορετικό άλας/εστέρα σύμπλοκο/παράγωγο πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι δεν υπάρχει αλλαγή της φαρμακοκινητικής του δραστικού τμήματος, της φαρμακοδυναμικής και/ή της τοξικότητας που θα μπορούσαν να μεταβάλουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας/αποτελεσματικότητας. Εάν δεν συμβαίνει αυτό, η σύνδεση αυτή θα θεωρείται νέα δραστική ουσία.

Όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση ή παρουσιάζεται σε διαφορετική φαρμακευτική μορφή ή προορίζεται για χορήγηση από διαφορετικές οδούς ή σε διαφορετικές δόσεις ή με διαφορετική ποσολογία, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμών και/ή των κλινικών δοκιμών.

4. ΠΑΡΕΜΦΕΡΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι διατάξεις του άρθρου 10 παράγραφος 1) στοιχείο α) σημείο iii) ενδέχεται να μην είναι επαρκείς για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αν οι πληροφορίες που απαιτούνται στην περίπτωση των ουσιαστικά παρεμφερών προϊόντων (φαρμάκων γενικής ονομασίας) δεν επιτρέπει την απόδειξη της παρεμφερούς φύσης δύο βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων και πρέπει να παρέχονται συμπληρωματικά δεδομένα, και ιδιαίτερα τα τοξικολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Όταν ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν όπως ορίζεται στο μέρος Ι, παράγραφος 3.2 του παρόντος παραρτήματος, που αναφέρεται σε ένα αρχικό φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα, υποβάλλεται για άδεια κυκλοφορίας από ανεξάρτητο ενδιαφερόμενο μετά τη λήξη της περιόδου προστασίας των δεδομένων, πρέπει να εφαρμόζεται η ακόλουθη προσέγγιση.

— Οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται δεν περιορίζονται στις ενότητες 1, 2 και 3 (φαρμακευτικά, χημικά και βιολογικά δεδομένα), συμπληρωμένες από δεδομένα βιο-ισοδυναμίας και βιο-διαθεσιμότητας. Ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών συγκριτικών δεδομένων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μη κλινικών και κατάλληλων κλινικών δεδομένων) θα καθορίζεται κατά περίπτωση σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.

— Λόγω της ποικιλομορφίας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ανάγκη συγκεκριμένων μελετών που προβλέπονται στις ενότητες 4 και 5, θα απαιτείται από την αρμόδια αρχή, λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε επιμέρους φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι γενικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται καλύπτονται από μια κατευθυντήρια γραμμή που λαμβάνει υπόψη τα χαρακτηριστικά του σχετικού βιολογικού φαρμακευτικού προϊόντος, και εκδίδεται από τον οργανισμό. Σε περίπτωση που το αρχικά ενδεδειγμένο φαρμακευτικό προϊόν έχει περισσότερες από μια ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος που υποστηρίζεται ότι είναι παρεμφερές πρέπει να αιτιολογείται ή, αν είναι απαραίτητο να αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μια από τις υποστηριζόμενες ενδείξεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΑΓΙΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ

Οι αιτήσεις με βάση το άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχείο β) πρέπει να αφορούν νέα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούνται από δύο τουλάχιστον δραστικές ουσίες (η κάθε μια από τις οποίες μπορεί να είναι εγκεκριμένη ή όχι) που δεν έχουν εγκριθεί προηγουμένως ως φαρμακευτικά προϊόντα πάγιου συνδυασμού.

Για τις αιτήσεις αυτές πρέπει να παρέχεται πλήρης φάκελος (ενότητες 1 έως 5) για το φαρμακευτικό προϊόν πάγιου συνδυασμού. Όταν είναι απαραίτητο, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τόπους παρασκευής και την αξιολόγηση ασφαλείας αυτοφυών παραγόντων.

6. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 22, ο αιτών μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να υποβάλει περιεκτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, για τους εξής λόγους:

— οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το εν λόγω προϊόν εμφανίζονται τόσο σπάνια ώστε δεν είναι εύλογο να αναμένεται ότι ο αιτών θα υποβάλει περιεκτικά στοιχεία, ή

— με το σημερινό επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν είναι δυνατόν να διατεθούν περιεκτικές πληροφορίες, ή

— η συλλογή τέτοιων πληροφοριών θα ήταν αντίθετη με τις γενικά αποδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας,

Μπορεί να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας με την προϋπόθεση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων.

Οι υποχρεώσεις αυτές μπορούν να περιλαμβάνουν τα παρακάτω:

— ο υποψήφιος θα ολοκληρώσει ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα μελετών σε μια χρονική περίοδο την οποία θα ορίσει η αρμόδια αρχή, και τα σχετικά αποτελέσματα θα αποτελέσουν τη βάση μιας επαναξιολόγησης των χαρακτηριστικών οφέλους/κινδύνου,

— το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση, πιθανώς σε ένα νοσοκομείο και, στην περίπτωση ραδιοφαρμακευτικής ουσίας, από εξουσιοδοτημένο άτομο,

— το φυλλάδιο οδηγιών και οι οποιεσδήποτε ιατρικές πληροφορίες θα εφιστούν την προσοχή των ιατρών στο γεγονός ότι τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν είναι προς το παρόν ανεπαρκή από ορισμένες συγκεκριμένες πλευρές.

7. ΜΙΚΤΕΣ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι μικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας σημαίνουν τους φακέλους αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας στους οποίους η ενότητα 4 και/ή 5 αποτελείται από έναν συνδυασμό εκθέσεων περιορισμένων μη κλινικών και/ή κλινικών μελετών που διενήργησε ο αιτών και βιβλιογραφικών παραπομπών. Όλες οι άλλες ενότητες είναι σύμφωνες με τη δομή που περιγράφεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Η αρμόδια αρχή θα αποδέχεται την προτεινόμενη μορφή που υποβάλλει ο αιτών κρίνοντας κατά περίπτωση.

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές απαιτήσεις σχετικά με τη φύση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

1.1. **Φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από πλάσμα**

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της ενότητας 3, οι απαιτήσεις του φακέλου που αναφέρονται στις «πληροφορίες σχετικά με τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες», για τα αρχικά υλικά που παρασκευάζονται από ανθρώπινο αίμα/πλάσμα μπορούν να αντικατασταθούν από ένα κύριο αρχείο πλάσματος πιστοποιημένο σύμφωνα με το παρόν μέρος.

α) Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος:

— Κύριο αρχείο πλάσματος σημαίνει μία ανεξάρτητη τεκμηρίωση που είναι ξεχωριστή από τον φάκελο άδειας κυκλοφορίας η οποία παρέχει όλες τις

σχετικές αναλυτικές πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά του συνολικού ανθρώπινου πλάσματος που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό και/ή ως πρώτη ύλη για την παρασκευή υποκλασμάτων/ενδιάμεσων κλασμάτων, συστατικών του εκδόχου και δραστικών ουσιών, που αποτελούν μέρος φαρμακευτικών προϊόντων ή ιατρικών συσκευών που αναφέρονται στην οδηγία 2000/70/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Νοεμβρίου 2000, για τροποποίηση της οδηγίας 93/42/ΕΚ του Συμβουλίου όσον αφορά τα ιατρικά βοηθήματα που περιλαμβάνουν σταθερά παράγωγα του ανθρώπινου αίματος ή πλάσματος([13]).

— Κάθε κέντρο ή εγκατάσταση κλασματοποίησης/επεξεργασίας ανθρώπινου πλάσματος πρέπει να συντάσσει και να ενημερώνει το σύνολο αναλυτικών σχετικών πληροφοριών που αναφέρονται στο κύριο αρχείο πλάσματος.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να υποβάλλεται στον Οργανισμό ή στην αρμόδια αρχή από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Όταν ο αιτών άδεια κυκλοφορίας ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν είναι το ίδιο πρόσωπο με τον κάτοχο του κύριου αρχείου πλάσματος, το κύριο αρχείο πλάσματος θα διατεθεί στον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για υποβολή στην αρμόδια αρχή. Σε κάθε περίπτωση, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα αναλάβει την ευθύνη για το φαρμακευτικό προϊόν.

— Η αρμόδια αρχή που αξιολογεί την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να περιμένει να εκδοθεί το πιστοποιητικό εκ μέρους του Οργανισμού πριν αποφασίσει σχετικά με την αίτηση.

— Κάθε φάκελος άδειας κυκλοφορίας που περιέχει ένα συστατικό που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα πρέπει να παραπέμπει στο κύριο αρχείο πλάσματος που αντιστοιχεί με το πλάσμα το οποίο χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη.

β) Περιεχόμενο

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 109, όπως τροποποιήθηκε με την οδηγία 2002/98/ΕΚ, που αναφέρεται στις απαιτήσεις σχετικά με τους δότες και τον έλεγχο του αίματος που προσφέρουν, το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για το πλάσμα που χρησιμοποιείται ως αρχικό υλικό/πρώτη ύλη, και συγκεκριμένα τα εξής:

1) Προέλευση του πλάσματος

[13] ΕΕ L 313 της 13.12.2000, σ. 22.

i) Πληροφορίες για τα κέντρα ή τις εγκαταστάσεις στις οποίες πραγματοποιείται η συλλογή του αίματος/πλάσματος, περιλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης, και επιδημιολογικά δεδομένα για μολύνσεις που μεταδίδονται με το αίμα.

ii) Πληροφορίες για κέντρα ή εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιούνται δοκιμές των δωρεών και των αποθεμάτων πλάσματος, περιλαμβανομένης της επιθεώρησης και της έγκρισης.

iii) Κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού για δωρητές αίματος/πλάσματος.

iv) Χρησιμοποιούμενο σύστημα που επιτρέπει την παρακολούθηση της διαδρομής της κάθε δωρεάς από την εγκατάσταση συλλογής αίματος/πλάσματος μέχρι τα τελικά προϊόντα και αντιστρόφως.

2) Ποιότητα και ασφάλεια πλάσματος

i) Συμμόρφωση με τις Μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

ii) Δοκιμές των δωρεών και αποθεμάτων αίματος/πλάσματος για ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων, περιλαμβανομένων πληροφοριών για τις μεθόδους δοκιμών και, στην περίπτωση αποθεμάτων πλάσματος, δεδομένα επικύρωσης για τις δοκιμές που χρησιμοποιούνται.

iii) Τεχνικά χαρακτηριστικά των σάκων για συλλογή αίματος και πλάσματος, περιλαμβανομένων πληροφοριών για τα αντιθρομβωτικά μέσα που χρησιμοποιούνται.

iv) Συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς του πλάσματος.

v) Διαδικασίες για τις περιόδους διατήρησης στα αποθέματα και/ή καραντίνας.

vi) Χαρακτηρισμός του αποθέματος πλάσματος.

3) Σύστημα που χρησιμοποιείται μεταξύ του παρασκευαστή φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από πλάσμα και/ή παραγωγό κλασμάτων/επεξεργαστή πλάσματος αφενός, και των κέντρων ή εγκαταστάσεων συλλογής και δοκιμής αίματος/πλάσματος αφετέρου, που

καθορίζει τις συνθήκες της αλληλεπίδρασής τους και τις συμφωνηθείσες προδιαγραφές τους.

Επιπλέον, το κύριο αρχείο πλάσματος πρέπει να παρέχει έναν κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είναι έγκυρο το κύριο αρχείο πλάσματος, αν τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας ή βρίσκονται στη διαδικασία απόκτησης της άδειας, περιλαμβανομένων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου σχετικά με την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο.

γ) Αξιολόγηση και πιστοποίηση

— Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν έχουν ακόμη λάβει άδεια, ο αιτών άδεια κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει σε μια αρμόδια αρχή πλήρη φάκελο, που θα συνοδεύεται από ξεχωριστό κύριο αρχείο πλάσματος αν αυτό δεν υπάρχει ήδη.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος υπόκειται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση την οποία διενεργεί ο Οργανισμός. Η θετική αξιολόγηση θα έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση πιστοποιητικού συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για το κύριο αρχείο πλάσματος, που θα συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το εκδοθέν πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Το κύριο αρχείο πλάσματος θα ενημερώνεται και θα επανεπικυρώνεται σε ετήσια βάση.

— Οι αλλαγές που θα πραγματοποιηθούν μεταγενέστερα στους όρους ενός κύριου αρχείου πλάσματος πρέπει να ακολουθούν τη διαδικασία αξιολόγησης που ορίζεται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 542/95([14]) της Επιτροπής σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων για τις άδειες κυκλοφορίες που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, της 22ας Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων([15]). Οι όροι για την αξιολόγηση των μεταβολών αυτών ορίζονται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής.

[14] ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 15.
[15] ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

— Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης και τρίτης περίπτωσης, η αρμόδια αρχή που θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας θα λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του κυρίου αρχείου πλάσματος για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

— Κατά παρέκκλιση από τους όρους της δεύτερης περίπτωσης του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο αρχείο πλάσματος αντιστοιχεί μόνο με φαρμακευτικά προϊόντα προερχόμενα από αίμα/πλάσμα των οποίων η άδεια κυκλοφορίας περιορίζεται σε ένα κράτος μέλος, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του προαναφερθέντος κυρίου αρχείου πλάσματος θα διενεργείται από την εθνική αρμόδια αρχή του εν λόγω κράτους μέλους.

1.2. **Εμβόλια**

Για τα εμβόλια για ανθρώπινη χρήση και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της ενότητας 3 για τις «δραστικές ουσίες», θα ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις όταν βασίζονται στη χρήση ενός συστήματος κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου.

Ο φάκελος αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλια εκτός από το εμβόλιο για την ανθρώπινη γρίπη θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου για κάθε αντιγόνο εμβολίου που είναι δραστική ουσία του εμβολίου αυτού.

α) Αρχές

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος:

— Κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου σημαίνει ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σχετικές πληροφορίες βιολογικής, φαρμακευτικής και χημικής φύσης που αφορούν κάθε μια από τις δραστικές ουσίες, που αποτελούν μέρος αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοσθενή και/ή συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

— Ένα εμβόλιο μπορεί να περιέχει ένα ή περισσότερα ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου. Υπάρχουν τόσες δραστικές ουσίες όσα είναι τα αντιγόνα εμβολίων που περιέχονται σε ένα εμβόλιο.

— Ένα συνδυασμένο εμβόλιο περιέχει δύο τουλάχιστον ξεχωριστά αντιγόνα εμβολίου που αποσκοπούν στην πρόληψη μίας ή περισσοτέρων μολυσματικών ασθενειών.

— Μονοσθενές εμβόλιο είναι ένα εμβόλιο, που περιέχει ένα αντιγόνο εμβολίου που αποσκοπεί στην πρόληψη μιας μόνο μολυσματικής ασθένειας.

β) Περιεχόμενο

Το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου πρέπει να περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες οι οποίες θα προέρχονται από το σχετικό μέρος (δραστική ουσία) της ενότητας 3 για τα «δεδομένα ποιότητας» όπως ορίζεται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος:

Δραστική ουσία

1. Γενικές πληροφορίες, περιλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη σχετική μονογραφία (τις σχετικές μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

2. Πληροφορίες για την παρασκευή της δραστικής ουσίας: ο τίτλος αυτός πρέπει να καλύπτει τη διεργασία παρασκευής, πληροφορίες για τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες, ειδικά μέτρα για τις ΜΣΕ και αυτοφυείς παράγοντες, αξιολόγηση ασφαλείας και εγκαταστάσεις και εξοπλισμό.

3. Χαρακτηρισμός της δραστικής ουσίας

4. Ποιοτικός έλεγχος της δραστικής ουσίας

5. Πρότυπα και υλικά αναφοράς

6. Περιέκτης και σύστημα κλεισίματος της δραστικής ουσίας

7. Σταθερότητα της δραστικής ουσίας.

γ) Αξιολόγηση και πιστοποίηση

— Για τα νέα εμβόλια, τα οποία περιέχουν ένα νέο αντιγόνο εμβολίου, ο αιτών πρέπει να υποβάλει στην αρμόδια αρχή έναν πλήρη φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας που θα περιλαμβάνει όλα τα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου που αντιστοιχούν σε κάθε επιμέρους αντιγόνο εμβολίου που αποτελεί μέρος του νέου εμβολίου όταν δεν υπάρχει ήδη κύριο αρχείο για το επιμέρους αντιγόνο εμβολίου. Ο Οργανισμός διενεργεί επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Η θετική αξιολόγηση θα έχει ως αποτέλεσμα ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου, που θα

συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Οι διατάξεις της πρώτης περίπτωσης ισχύουν επίσης για κάθε εμβόλιο που αποτελείται από έναν νέο συνδυασμό αντιγόνων εμβολίου, ασχέτως του εάν ένα ή περισσότερα από αυτά τα αντιγόνα εμβολίου αποτελούν μέρος εμβολίων που έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Κοινότητα.

— Οι μεταβολές του περιεχομένου ενός κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου για εμβόλιο εγκεκριμένο στην Κοινότητα πρέπει να υπόκεινται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον Οργανισμό σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 της Επιτροπής. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, ο Οργανισμός εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την κοινοτική νομοθεσία για το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Το εκδοθέν πιστοποιητικό θα ισχύει σε όλη την Κοινότητα.

— Κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης και τρίτης περίπτωσης του παρόντος σημείου (αξιολόγηση και πιστοποίηση), όταν ένα κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου αντιστοιχεί μόνο σε εμβόλιο που αποτελεί αντικείμενο άδειας κυκλοφορίας η οποία δεν έχει / δεν πρόκειται να χορηγηθεί σύμφωνα με μια κοινοτική διαδικασία και, με την προϋπόθεση ότι το εγκεκριμένο εμβόλιο περιλαμβάνει αντιγόνα εμβολίου τα οποία δεν έχουν αξιολογηθεί με μια κοινοτική διαδικασία, η επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση του σχετικού κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου και των μεταγενέστερων αλλαγών του πρέπει να διενεργούνται από την εθνική αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας.

— Ως δεύτερο βήμα μετά τις διατάξεις της πρώτης, δεύτερης, τρίτης και τέταρτης περίπτωσης, η αρμόδια αρχή που θα χορηγήσει ή χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας θα λαμβάνει υπόψη την πιστοποίηση, επαναπιστοποίηση ή τροποποίηση του κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου για το σχετικό φαρμακευτικό προϊόν ή προϊόντα.

2. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

2.1. **Ραδιοφάρμακα**

Για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου, οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 6 παράγραφος 2 και στο άρθρο 9 πρέπει να παρέχουν έναν πλήρη φάκελο στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες:

Ενότητα 3

α) Στο πλαίσιο ενός ραδιοφαρμακευτικού συνόλου, που πρόκειται να ραδιοσημανθεί μετά την παροχή από τον παρασκευαστή, η δραστική ουσία

θεωρείται ότι είναι το μέρος του σκευάσματος το οποίο προορίζεται να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλεΐδιο. Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής των ραδιοφαρμακευτικών συνόλων θα περιλαμβάνει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την παρασκευή του συνόλου και λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη τελική επεξεργασία του για την παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι απαραίτητες προδιαγραφές του ραδιονουκλεϊδίου πρέπει να περιγράφονται σύμφωνα, κατά περίπτωση, με τη γενική μονογραφία ή τις ειδικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Επιπλέον, πρέπει να περιγράφονται όλες οι ενώσεις που έχουν ουσιαστική σημασία για τη ραδιοσήμανση. Πρέπει επίσης να περιγράφεται η δομή της ραδιοσημασμένης ένωσης.

Για τα ραδιονουκλεΐδια, θα εξετάζονται οι σχετικές πυρηνικές αντιδράσεις.

Σε μία γεννήτρια, τόσο τα μητρικά όσο και τα θυγατρικά ραδιονουκλεΐδια πρέπει να θεωρούνται δραστικές ουσίες.

β) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη φύση του ραδιονουκλεϊδίου, την ταυτότητα του ισοτόπου, τις πιθανές προσμίξεις, το φορέα, τη χρήση και τη συγκεκριμένη δραστηριότητα.

γ) Στα αρχικά υλικά περιλαμβάνονται τα υλικά στόχου ακτινοβόλησης.

δ) Πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τη χημική/ραδιοχημική καθαρότητα και τη σχέση της με τη βιοδιανομή.

ε) Πρέπει να περιγράφεται η καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η συγκεκριμένη δραστηριότητα των ραδιονουκλεϊδίων.

στ) Για τις γεννήτριες, απαιτούνται πληροφορίες για τη δοκιμή των μητρικών και θυγατρικών ραδιονουκλεϊδίων. Για τα εκλούσματα γεννητριών, πρέπει να παρέχονται δοκιμές για μητρικά ραδιονουκλεΐδια και για άλλα συστατικά του συστήματος γεννήτριας.

ζ) Η απαίτηση έκφρασης του περιεχομένου των δραστικών ουσιών με τη μορφή της μάζας των δραστικών συστατικών ισχύει μόνο για τα κιτ ραδιοφαρμάκων. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια πρέπει να εκφράζεται σε Becquerels σε μια δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι απαραίτητο, ώρα με αναφορά στον ωροτομέα. Πρέπει να αναφέρεται ο τύπος της ακτινοβολίας.

η) Για τις διατάξεις, οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνουν δοκιμές των επιδόσεων των προϊόντων μετά τη

ραδιοσήμανση. Πρέπει να περιλαμβάνονται κατάλληλοι έλεγχοι για τη ραδιοχημική και ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα της ραδιοσημασμένης ένωσης. Κάθε υλικό απαραίτητο για τη ραδιοσήμανση πρέπει να επισημαίνεται και να αξιολογείται.

θ) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα όσον αφορά γεννήτριες ραδιονουκλεϊδίων, διατάξεις ραδιονουκλεϊδίων και ραδιοσημασμένα προϊόντα. Πρέπει να τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης των ραδιοφαρμάκων σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων.

Ενότητα 4

Εκτιμάται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με μια δόση ακτινοβολίας. Στη διάγνωση, αυτό είναι συνέπεια της χρήσης ραδιοφαρμάκων· στη θεραπεία είναι η επιθυμητή ιδιότητα. Επομένως, η αξιολόγηση της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμάκων πρέπει να καλύπτει απαιτήσεις για φαρμακευτικά προϊόντα και θέματα σχετικά με δοσιμετρία ακτινοβολίας. Πρέπει να τεκμηριώνεται η έκθεση οργάνων/ιστών σε ακτινοβολία. Οι εκτιμήσεις για την απορροφηθείσα δόση ακτινοβολίας πρέπει να υπολογίζονται σύμφωνα με ένα καθορισμένο, διεθνώς αναγνωρισμένο σύστημα με μια συγκεκριμένη οδό χορήγησης.

Ενότητα 5

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών πρέπει να παρέχονται, όπου χρειάζεται, και στις άλλες περιπτώσεις να αιτιολογούνται στις κλινικές επισκοπήσεις.

2.2. **Πρόδρομες ουσίες ραδιοφαρμάκων για σκοπούς ραδιοσήμανσης**

Στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης, ο κύριος στόχος πρέπει να είναι η παρουσίαση πληροφοριών που θα καλύπτουν τις πιθανές συνέπειες της χαμηλής αποτελεσματικότητας της ραδιοσήμανσης ή αποσύνδεση του ραδιοσημασμένου συμπλόκου in vivo, δηλαδή ζητήματα σχετικά με τα αποτελέσματα που παράγονται στον ασθενή από ελεύθερα ραδιονουκλεΐδια. Επιπλέον, είναι επίσης απαραίτητη η παρουσίαση σχετικών πληροφοριών που αφορούν επαγγελματικούς κινδύνους, δηλαδή έκθεση σε ραδιενέργεια για το νοσοκομειακό προσωπικό και το περιβάλλον.

Συγκεκριμένα, πρέπει να παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες, όπου χρειάζεται:

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της ενότητας 3 ισχύουν για την καταχώριση ραδιοφαρμακευτικών πρόδρομων ουσιών όπως ορίζονται παραπάνω [περιπτώσεις α) ως θ)], όπου είναι απαραίτητο.

Ενότητα 4

Όσον αφορά την τοξικότητα μεμονωμένης δόσης και επανειλημμένων δόσεων, θα πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών που διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις τις σχετικές με την ορθή εργαστηριακή πρακτική όπως ορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ και 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου, εκτός αν είναι αιτιολογημένη η παράλειψή τους.

Οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης για τα ραδιονουκλεΐδια δεν θεωρούνται χρήσιμες στη συγκεκριμένη περίπτωση.

Πρέπει να παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη χημική τοξικότητα και τη διάθεση του σχετικού «ψυχρού» νουκλεϊδίου.

Ενότητα 5

Οι κλινικές πληροφορίες που παράγονται από κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν την ίδια την πρόδρομη ουσία δεν θεωρούνται χρήσιμες στην ειδική περίπτωση μιας ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας που προορίζεται αποκλειστικά για σκοπούς ραδιοσήμανσης.

Εντούτοις, πρέπει να παρουσιάζονται πληροφορίες που θα αποδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα της ραδιοφαρμακευτικής πρόδρομης ουσίας όταν συνδέεται με τα σχετικά μόρια-φορείς.

3. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές διατάξεις για την εφαρμογή των ενοτήτων 3 και 4 στα ομοιοπαθητικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 5.

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της ενότητας 3 ισχύουν για τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 15 στην απλουστευμένη καταχώριση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας των λοιπών ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως αναφέρονται στο άρθρο 16 παράγραφος 1 με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

α) Ορολογία

Η λατινική ονομασία της ομοιοπαθητικής πρώτης ύλης που περιγράφεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να είναι σύμφωνος με το λατινικό τίτλο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, μιας επίσημης φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους. Όταν χρειάζεται, πρέπει να παρέχονται οι παραδοσιακές ονομασίες που χρησιμοποιούνται στο κάθε κράτος μέλος.

β) Έλεγχος των αρχικών υλικών

Τα πληροφοριακά στοιχεία για τα έγγραφα σχετικά με τα αρχικά υλικά, δηλαδή όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται περιλαμβανομένων των πρώτων υλών και των ενδιαμέσων υλικών μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, πρέπει να συμπληρώνονται από πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για όλα τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες καθώς και τις ενδιάμεσες βαθμίδες της διεργασίας παρασκευής μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Αν είναι δυνατόν, απαιτείται δοκιμασία αν υπάρχουν τοξικά συστατικά και αν δεν μπορεί να ελεγχθεί η ποιότητα της τελικής αραίωσης που θα ενσωματωθεί λόγω του υψηλού βαθμού αραίωσης. Η κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραίωση που θα ενσωματωθεί στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να περιγράφεται πλήρως.

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραίωσης θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε μια επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

γ) Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για τα ομοιοπαθητικά τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, ενώ κάθε εξαίρεση θα πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτούντα.

Πρέπει να διενεργείται ταυτοποίηση και δοκιμασία όλων των συστατικών που αφορούν την τοξικολογία. Εάν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση και/ή η δοκιμασία όλων των συστατικών που

αφορούν την τοξικολογία, π.χ. λόγω της αραίωσής τους στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, η ποιότητα πρέπει να αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραίωσης.

δ) Δοκιμές σταθερότητας

Η σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται. Τα δεδομένα σταθερότητας από τις ομοιοπαθητικές πηγές μπορούν γενικά να μεταφερθούν στις αραιώσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή η δοκιμασία της δραστικής ουσίας λόγω του βαθμού αραίωσης μπορούν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακευτικής μορφής.

Ενότητα 4

Οι διατάξεις της ενότητας 4 θα ισχύουν για την απλουστευμένη καταχώριση ομοιοπαθητικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 14 παράγραφος 1 με τις ακόλουθες προδιαγραφές.

Τυχόν ελλιπείς πληροφορίες πρέπει να αιτιολογούνται, π.χ. πρέπει να αιτιολογείται η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας αν και λείπουν ορισμένες μελέτες.

4. ΦΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Οι αιτήσεις για φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρη φάκελο στον οποίο πρέπει να περιλαμβάνονται οι ακόλουθες ειδικές πληροφορίες.

Ενότητα 3

Οι διατάξεις της Ενότητας 3, περιλαμβανόμενης της συμμόρφωσης με τη μονογραφία (τις μονογραφίες) της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, θα ισχύουν για τη χορήγηση άδειας για φαρμακευτικά ιατρικά προϊόντα. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αίτησης.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθες πτυχές που αφορούν ειδικά τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα:

1) Φυτικές ουσίες και φυτικά σκευάσματα

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος οι όροι «φυτικές ουσίες και σκευάσματα» θεωρούνται ισοδύναμοι με τους όρους «φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και φυτικά φαρμακευτικά σκευάσματα», όπως ορίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

Όσον αφορά την ονοματολογία της φυτικής ουσίας, πρέπει να παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης), και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός της φυτικής ουσίας, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Όσον αφορά την ονοματολογία του φυτικού σκευάσματος, πρέπει να παρέχονται η διωνυμική επιστημονική ονομασία του φυτού (γένος, είδος, ποικιλία και συντάκτης), και ο χημειότυπος (όπου ισχύει), τα μέρη των φυτών, ο ορισμός του φυτικού σκευάσματος, ο λόγος της φυτικής ουσίας ως προς το φυτικό σκεύασμα, οι διαλύτες εκχύλισης, οι άλλες ονομασίες (συνώνυμα που αναφέρονται σε άλλες φαρμακοποιίες) και ο κωδικός του εργαστηρίου.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα της δομής για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα όπου ισχύει, πρέπει να παρέχεται η φυσική μορφή, η περιγραφή των συστατικών με γνωστή θεραπευτική δραστηριότητα ή δείκτες (μοριακός τύπος, σχετική μοριακή μάζα, δομικός τύπος, περιλαμβανόμενης της σχετικής και της απόλυτης στερεοχημείας, ο μοριακός τύπος και η σχετική μοριακή μάζα) καθώς και άλλα συστατικά.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή της φυτικής ουσίας πρέπει να παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε προμηθευτή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση που υπεισέρχεται στην παραγωγή/συλλογή και τη δοκιμή της φυτικής ουσίας.

Για να τεκμηριώνεται το τμήμα για τον παρασκευαστή του φυτικού σκευάσματος πρέπει να παρέχεται, όπου χρειάζεται, η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του κάθε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενος τόπος ή εγκατάσταση παραγωγής που υπεισέρχεται στην παρασκευή και τη δοκιμή του φυτικού σκευάσματος.

Όσον αφορά την περιγραφή της διεργασίας παραγωγής και τους ελέγχους διεργασίας για τη φυτική ουσία, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα περιγράφουν καταλλήλως την παραγωγή φυτών και τη συλλογή φυτών, περιλαμβανομένης της γεωγραφικής πηγής του φαρμακευτικού φυτού και τις συνθήκες καλλιέργειας, συγκομιδής, ξήρανσης και αποθήκευσης.

Όσον αφορά την περιγραφή της διεργασίας παρασκευής και τους ελέγχους διεργασίας για το φυτικό σκεύασμα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες που θα περιγράφουν καταλλήλως τη διεργασία παρασκευής του φυτικού

σκευάσματος, όπου θα περιλαμβάνεται περιγραφή της επεξεργασίας, των διαλυτών και αντιδραστηρίων, των βαθμίδων καθαρισμού και της τυποποίησης.

Όσον αφορά την ανάπτυξη της διεργασίας παρασκευής, πρέπει να παρέχεται σύντομη σύνοψη που θα περιγράφει την ανάπτυξη των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου χρειάζεται, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Πρέπει να εξετάζονται, κατά περίπτωση, αποτελέσματα που θα συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται όπως εμφανίζονται στα δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και πρέπει να εξετάζονται, όπου χρειάζεται, οι φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχονται ως δραστικές ουσίες στο φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών της φυτικής ουσίας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τον βοτανολογικό, μακροσκοπικό, μικροσκοπικό και φυτοχημικό χαρακτηρισμό και τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Όσον αφορά τη διασαφήνιση της δομής και άλλων χαρακτηριστικών του φυτικού σκευάσματος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τον φυτοχημικό και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό και για τη βιολογική δραστηριότητα, αν είναι απαραίτητο.

Πρέπει να παρέχονται οι προδιαγραφές για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει.

Πρέπει να παρέχονται οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά την επικύρωση των αναλυτικών διαδικασιών, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για την αναλυτική επικύρωση, όπου περιλαμβάνονται πειραματικά δεδομένα για τις αναλυτικές διαδικασίες που θα χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όσον αφορά τις αναλύσεις παρτίδων, πρέπει να παρέχονται περιγραφές των παρτίδων και αποτελέσματα των αναλύσεων παρτίδων για τις φυτικές ουσίες και τα φυτικά σκευάσματα, όπου ισχύει, περιλαμβανομένων και αυτών που αφορούν ουσίες που εμπίπτουν στη φαρμακοποιία.

Πρέπει να παρέχεται αιτιολόγηση για τις προδιαγραφές των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για τα πρότυπα αναφοράς ή τα υλικά αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή των φυτικών ουσιών και των φυτικών σκευασμάτων, όπου ισχύει.

Όταν το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας, ο αιτών μπορεί κατά προτίμηση να υποβάλει αίτηση για πιστοποιητικό καταλληλότητας που χορηγήθηκε από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων.

2) Φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Όσον αφορά την ανάπτυξη του τύπου, θα πρέπει να παρέχεται μια σύντομη σύνοψη που θα περιγράφει την ανάπτυξη του φυτικού φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη την προτεινόμενη οδό χορήγησης και τη χρήση. Θα πρέπει να εξετάζονται τα αποτελέσματα που συγκρίνουν τη φυτοχημική σύνθεση των προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε δικαιολογητικά βιβλιογραφικά δεδομένα και το φυτικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αφορά η αίτηση.

5. ΟΡΦΑΝΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

— Στην περίπτωση ενός ορφανού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000, μπορούν να εφαρμοστούν οι γενικές διατάξεις του μέρους II-6 (εξαιρετικές περιστάσεις). Ο αιτών πρέπει να αιτιολογεί στις μη κλινικές και κλινικές συνόψεις τους λόγους για τους οποίους δεν είναι δυνατή η παροχή των πλήρων πληροφοριών και πρέπει να παρέχει αιτιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους για το σχετικό ορφανό φαρμακευτικό προϊόν.

— Όταν ένας αιτών άδεια κυκλοφορίας για ένα ορφανό φαρμακευτικό προϊόν επικαλείται τις διατάξεις του άρθρου 10 παράγραφος 1 στοιχείο α) σημείο ii) και του μέρους II-1 του παρόντος παραρτήματος (καθιερωμένη ιατρική χρήση), η συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση την εν λόγω ουσίας μπορεί να αναφέρεται —κατά παρέκκλιση— στη χρήση της ουσίας αυτής σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 5 της παρούσας οδηγίας.

ΜΕΡΟΣ IV

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο στοιχείο α) του άρθρου 2 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, πρέπει να ακολουθούν τις απαιτήσεις

μορφοτύπου (ενότητες 1, 2, 3, 4 και 5) που περιγράφονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος.

Όσον αφορά τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν οι τεχνικές απαιτήσεις των ενοτήτων 3, 4 και 5, όπως περιγράφονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος. Οι συγκεκριμένες απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιγράφονται στα τμήματα 3, 4 και 5 του παρόντος μέρους εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους Ι στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Επιπλέον, εφόσον χρειάζεται και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Εξαιτίας της ιδιαίτερης φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, μπορεί να εφαρμόζεται μια προσέγγιση με βάση τους κινδύνους προκειμένου να καθορίζονται τα ποιοτικά, μη κλινικά και κλινικά δεδομένα που πρέπει να περιλαμβάνονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις επιστημονικές προδιαγραφές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο σημείο 4 του τμήματος «Εισαγωγή και γενικές αρχές».

Η ανάλυση των κινδύνων μπορεί να καλύπτει ολόκληρη την ανάπτυξη. Οι παράγοντες κινδύνου που πρέπει να εξετάζονται περιλαμβάνουν: την προέλευση των κυττάρων (αυτόλογα, αλλογενή, ξενογενή), την ικανότητα πολλαπλασιασμού και/ή διαφοροποίησης, καθώς και την ικανότητα να επάγουν ανοσολογική απόκριση, τον βαθμό τροποποίησης των κυττάρων, τον συνδυασμό κυττάρων με βιοδραστικά μόρια ή δομικά υλικά, τη φύση των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας, τον βαθμό της ικανότητας πολλαπλασιασμού των ιών και των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται in vivo, τον βαθμό ενσωμάτωσης αλληλουχιών νουκλεϊνικού οξέος ή γονιδίων στο γονιδίωμα, τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα, τον κίνδυνο ογκογένεσης, καθώς και τον τρόπο χορήγησης ή χρήσης.

Κατά την ανάλυση των κινδύνων μπορούν επίσης να λαμβάνονται υπόψη σχετικά διαθέσιμα μη κλινικά και κλινικά δεδομένα ή πείρα αναφορικά με άλλα συναφή φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας.

Κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος πρέπει να αιτιολογείται επιστημονικά στην ενότητα 2 του φακέλου αίτησης. Στην ενότητα 2 πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται και να περιγράφεται η ανάλυση των κινδύνων που περιγράφεται παραπάνω, εφόσον πραγματοποιείται. Σ' αυτήν την περίπτωση, για το πρόγραμμα ανάπτυξης και αξιολόγησης πρέπει να εξετάζονται η ακολουθηθείσα μεθοδολογία, η φύση των προσδιοριζόμενων κινδύνων και οι συνέπειες της προσέγγισης με βάση τους κινδύνους και πρέπει να περιγράφεται κάθε παρέκκλιση από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος η οποία είναι απόρροια της ανάλυσης των κινδύνων.

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, και επιπλέον από τους ορισμούς που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, εφαρμόζονται οι ορισμοί που παρατίθενται στα τμήματα 2.1 και 2.2.

2.1. **Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας**

Ως φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) περιέχει μια δραστική ουσία που περιέχει ή αποτελείται από ανασυνδυασμένο νουκλεϊνικό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους με σκοπό τη ρύθμιση, την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση, την προσθήκη ή τη διαγραφή μιας γενετικής αλληλουχίας·

β) ο θεραπευτικός, προφυλακτικός ή διαγνωστικός του σκοπός έχει άμεση σχέση με την αλληλουχία ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος που περιέχει, ή με το προϊόν γενετικής έκφρασης αυτής της αλληλουχίας.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας δεν περιλαμβάνουν τα εμβόλια κατά λοιμωδών νοσημάτων.

2.2. **Θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων**

Ως θεραπευτικό φαρμακευτικό προϊόν σωματικών κυττάρων νοείται ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

α) περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποστεί σημαντική τροποποίηση, έτσι ώστε να έχουν αλλοιωθεί βιολογικά χαρακτηριστικά, φυσιολογικές λειτουργίες ή δομικές ιδιότητες που έχουν σημασία για την προβλεπόμενη κλινική χρήση του προϊόντος, ή το οποίο περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την ίδια ουσιώδη λειτουργία/-ες στον λήπτη με αυτή που επιτελούν στον δότη·

β) παρουσιάζεται να έχει ιδιότητες, ή χρησιμοποιείται, ή χορηγείται σε ανθρώπους για την αγωγή, την πρόληψη ή τη διάγνωση νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση των κυττάρων ή των ιστών του.

Για τους σκοπούς του στοιχείου α), οι τροποποιήσεις που παρατίθενται στο παράρτημα Ι του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007, ειδικότερα, δεν θεωρούνται ουσιώδεις τροποποιήσεις.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 3

3.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή του συστήματος ιχνηλασιμότητας, το οποίο ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σκοπεύει να καθιερώσει και να διατηρήσει προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι το συγκεκριμένο προϊόν καθώς και τα αρχικά υλικά και οι πρώτες ύλες του, συμπεριλαμβανομένων όλων των ουσιών που έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα ή τους ιστούς που ενδέχεται να περιέχει, μπορούν να ιχνηλατηθούν κατά την προμήθεια, την παρασκευή, τη συσκευασία, την αποθήκευση, τη μεταφορά και την παράδοση στο νοσοκομείο, στο ίδρυμα ή στο ιδιωτικό ιατρείο όπου χρησιμοποιείται το προϊόν.

Το σύστημα ιχνηλασιμότητας είναι συμπληρωματικό και συνάδει με τις απαιτήσεις που ορίζονται στην οδηγία 2004/23/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ([16]), όσον αφορά τους ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα εκτός από τα έμμορφα συστατικά του αίματος, καθώς και στην οδηγία 2002/98/ΕΚ, όσον αφορά τα έμμορφα συστατικά του ανθρώπινου αίματος.

3.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

3.2.1. *Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά*

3.2.1.1. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει αλληλουχία/-ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/-ους μικροοργανισμό/-ούς ή ιό/-ούς.

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει αλληλουχία/ες ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος ή γενετικώς τροποποιημένο/ους μικροοργανισμό/ούς ή ιό/ούς που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από αλληλουχία/ες νουκλεϊνικού οξέος ή από γενετικώς τροποποιημένο μικροοργανισμό/-ούς ή ιό/-ούς.

3.2.1.2. Φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα.

[16] ΕΕ L 102 της 7.4.2004, σ. 48.

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα που έχουν μορφοποιηθεί στον άμεσο τελικό τους περιέκτη για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να συνδυάζεται με ιατροτεχνολογικό προϊόν ή με ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα που έχουν υποστεί γενετική τροποποίηση από ένα από τα προϊόντα που περιγράφονται στο τμήμα 3.2.1.1 ανωτέρω.

3.2.1.3. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν ιούς ή ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά από τα οποία λαμβάνεται ο ιικός φορέας, ήτοι το πρότυπο δείγμα σπόρων του ιού/του ιικού φορέα, ή τα πλασμίδια που χρησιμοποιούνται για τη διαμόλυνση των κυττάρων συσκευασίας και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων της κυτταρικής σειράς συσκευασίας.

3.2.1.4. Στην περίπτωση προϊόντων που περιέχουν πλασμίδια, μη ιικούς φορείς και γενετικώς τροποποιημένο μικροοργανισμό/-ούς εκτός από ιούς και ιικούς φορείς, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του παραγωγού κυττάρου, ήτοι το πλασμίδιο, τα βακτήρια-ξενιστές και η τράπεζα πρότυπου δείγματος κυττάρων των ανασυνδυασμένων μικροβιακών κυττάρων.

3.2.1.5. Στην περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, τα αρχικά υλικά είναι τα συστατικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθούν τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, ήτοι τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για να ληφθεί ο φορέας, ο ίδιος ο φορέας και τα ανθρώπινα ή ζωικά κύτταρα. Σε όλα τα στάδια της διαδικασίας, από το σύστημα τράπεζας που χρησιμοποιείται για να ληφθεί ο φορέας και μετά, ισχύουν οι αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

3.2.2. *Ειδικές απαιτήσεις*

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με όλα τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που απαιτούνται για τη γενετική τροποποίηση των ανθρώπινων ή των ζωικών κυττάρων και, κατά περίπτωση, της επακόλουθης καλλιέργειας και διατήρησης των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, λαμβανομένης υπόψη της πιθανής απουσίας σταδίων κάθαρσης·

β) όσον αφορά τα προϊόντα που περιέχουν μικροοργανισμό ή ιό, πρέπει να παρέχονται δεδομένα σχετικά με τη γενετική τροποποίηση, την ανάλυση των αλληλουχιών, την εξασθένιση της λοιμοτοξικότητας, τον τροπισμό προς συγκεκριμένα είδη ιστών και κυττάρων, την εξάρτηση του μικροοργανισμού ή του ιού από τον κυτταρικό κύκλο, την παθογονικότητα και τα χαρακτηριστικά του μητρικού στελέχους·

γ) οι σχετικοί με τη διεργασία και το προϊόν επιμολυντές πρέπει να περιγράφονται στα κατάλληλα τμήματα του φακέλου, και ειδικότερα οι επιμολυντές που συνίστανται από ικανούς προς πολλαπλασιασμό ιούς, εάν ο φορέας πρόκειται να είναι ανίκανος προς πολλαπλασιασμό·

δ) όσον αφορά τα πλασμίδια, πρέπει να πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός των διαφόρων πλασμιδιακών μορφών καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος·

ε) όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, πρέπει να διενεργούνται δοκιμές για τα χαρακτηριστικά των κυττάρων πριν και μετά τη γενετική τροποποίηση, καθώς και πριν και μετά από κάθε επακόλουθη διαδικασία κατάψυξης/αποθήκευσης.

Όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, εφαρμόζονται και οι απαιτήσεις για την ποιότητα των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων και των προϊόντων ιστομηχανικής (βλέπε τμήμα 3.3).

3.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

3.3.1. *Εισαγωγή: τελικό προϊόν, δραστική ουσία και αρχικά υλικά*

Το τελικό φαρμακευτικό προϊόν συνίσταται από τη δραστική ουσία μορφοποιημένη στον άμεσο περιέκτη της για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση και στον τελικό της συνδυασμό που προβλέπεται ως συνδυασμένο φαρμακευτικό προϊόν προηγμένης θεραπείας.

Η δραστική ουσία συνίσταται από κύτταρα και/ή ιστούς που λαμβάνονται με γενετική μηχανική.

Οι πρόσθετες ουσίες (π.χ. ικριώματα, μήτρες, τεχνολογικά προϊόντα, βιοϋλικά, βιομόρια και/ή άλλα συστατικά) οι οποίες συνδυάζονται με τα τροποποιημένα κύτταρα των οποίων αποτελούν αναπόσπαστο μέρος θεωρούνται αρχικά υλικά, ακόμη και αν δεν είναι βιολογικής προέλευσης.

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας (π.χ. θρεπτικά μέσα, αυξητικοί παράγοντες) και τα οποία δεν πρόκειται να αποτελέσουν τμήμα της δραστικής ουσίας θεωρούνται πρώτες ύλες.

3.3.2. *Ειδικές απαιτήσεις*

Εκτός από τις απαιτήσεις που ορίζονται στα τμήματα 3.2.1 και 3.2.2 του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος, εφαρμόζονται και οι ακόλουθες απαιτήσεις:

3.3.2.1. Αρχικά υλικά

α) Πρέπει να παρέχονται συνοπτικές πληροφορίες σχετικά με τη δωρεά, την προμήθεια και τη διεξαγωγή δοκιμών επί ανθρώπινων ιστών και κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά και πραγματοποιούνται σύμφωνα με την οδηγία 2004/23/ΕΚ. Εάν ως αρχικά υλικά χρησιμοποιούνται μη υγιή κύτταρα ή ιστοί (π.χ. καρκινικοί ιστοί), η χρήση αυτή πρέπει να αιτιολογείται.

β) Εάν ομαδοποιούνται πληθυσμοί αλλογενών κυττάρων, πρέπει να περιγράφονται οι στρατηγικές ομαδοποίησης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για την εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας.

γ) Η πιθανή ποικιλομορφία που εισάγεται μέσω των ανθρώπινων ή ζωικών ιστών και κυττάρων εξετάζεται ως μέρος της επικύρωσης της διαδικασίας παρασκευής, του χαρακτηρισμού της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, της ανάπτυξης των δοκιμών και του προσδιορισμού των προδιαγραφών και της σταθερότητας.

δ) Όσον αφορά προϊόντα με βάση ξενογενή κύτταρα, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την πηγή προέλευσης των ζώων (π.χ. γεωγραφική προέλευση, ζωοτεχνία, ηλικία), τα ειδικά κριτήρια αποδοχής, τα μέτρα για την πρόληψη και την παρακολούθηση λοιμώξεων στα ζώα-πηγές/δότες, τις δοκιμασίες που διεξάγονται στα ζώα για λοιμογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των καθέτως μεταδιδόμενων μικροοργανισμών και ιών, και τα αποδεικτικά στοιχεία καταλληλότητας των εγκαταστάσεων ζώων.

ε) Όσον αφορά τα προϊόντα με βάση κύτταρα που παράγονται από γενετικώς τροποποιημένα ζώα, πρέπει να περιγράφονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των κυττάρων που έχουν σχέση με τη γενετική τροποποίηση. Επίσης πρέπει να παρέχεται διεξοδική περιγραφή της μεθόδου δημιουργίας καθώς και του χαρακτηρισμού του διαγονιδιακού ζώου.

στ) Όσον αφορά τη γενετική τροποποίηση των κυττάρων, εφαρμόζονται οι τεχνικές απαιτήσεις που καθορίζονται στο τμήμα 3.2.

ζ) Πρέπει να περιγράφεται και να αιτιολογείται το πρόγραμμα των δοκιμών κάθε πρόσθετης ουσίας (ικριωμάτων, μητρών, τεχνολογικών προϊόντων, βιοϋλικών, βιομορίων ή άλλων συστατικών) που συνδυάζεται με κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί με γενετική μηχανική των οποίων αποτελεί αναπόσπαστο μέρος.

η) Όσον αφορά τα ικριώματα, τις μήτρες και τα τεχνολογικά προϊόντα που εμπίπτουν στον ορισμό των ιατροτεχνολογικών προϊόντων ή των ενεργών εμφυτεύσιμων ιατρικών βοηθημάτων, πρέπει να παρέχονται οι πληροφορίες που προβλέπονται στο τμήμα 3.4 για την αξιολόγηση των συνδυασμένων φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας.

3.3.2.2. Διαδικασία παρασκευής

α) Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να επικυρώνεται ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα των παρτίδων και της διαδικασίας, η λειτουργική αρτιότητα των κυττάρων καθ' όλη τη διάρκεια της παρασκευής και της μεταφοράς μέχρι τη στιγμή της εφαρμογής ή της χορήγησης, καθώς και το κατάλληλο επίπεδο διαφοροποίησης.

β) Εάν τα κύτταρα καλλιεργούνται άμεσα εντός ή επί μήτρας, ικριώματος ή τεχνολογικού προϊόντος, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την επικύρωση της διαδικασίας της κυτταρικής καλλιέργειας όσον αφορά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη λειτουργία και την αρτιότητα του συνδυασμού.

3.3.2.3. Χαρακτηρισμός και στρατηγική ελέγχου

α) Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το χαρακτηρισμό του κυτταρικού πληθυσμού ή του μείγματος κυττάρων όσον αφορά την ταυτότητα, την καθαρότητα (π.χ. σχετικά με τυχαίους μικροβιακούς παράγοντες και επιμολυντές κυτταρικής προέλευσης), τη βιωσιμότητα, την ισχύ, την ανάλυση του καρυοτύπου, το ογκογόνο δυναμικό και την καταλληλότητα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Πρέπει επίσης να καταδεικνύεται η γενετική σταθερότητα των κυττάρων.

β) Πρέπει να παρέχονται ποιοτικές και, όταν είναι δυνατόν, ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τους επιμολυντές που σχετίζονται με το προϊόν και την ακολουθούμενη διαδικασία, καθώς και σχετικά με κάθε υλικό εξαιτίας του οποίου μπορεί να εισαχθούν προϊόντα αποδόμησης κατά την παραγωγή. Ο βαθμός προσδιορισμού των επιμολυντών πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Εάν δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν ορισμένες δοκιμασίες αποδέσμευσης επί της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος, αλλά οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να διεξαχθούν μόνον για βασικά ενδιάμεσα προϊόντα και/ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, πρέπει να παρέχεται η σχετική αιτιολόγηση.

δ) Όταν ως συστατικά του προϊόντος με βάση κύτταρα υπάρχουν βιολογικώς δραστικά μόρια (όπως αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες), πρέπει να χαρακτηρίζονται ο αντίκτυπος και η αλληλεπίδρασή τους με άλλα συστατικά της δραστικής ουσίας.

ε) Όταν στην προβλεπόμενη λειτουργία συμμετέχει μια τρισδιάστατη δομή, το στάδιο διαφοροποίησης, η δομική και λειτουργική οργάνωση των κυττάρων και, κατά περίπτωση, η παραγόμενη εξωκυττάρια μήτρα αποτελούν τμήμα του χαρακτηρισμού αυτών των προϊόντων με βάση κύτταρα. Όποτε χρειάζεται, ο φυσικοχημικός χαρακτηρισμός πρέπει να συμπληρώνεται με μη κλινικές διερευνήσεις.

3.3.2.4. Έκδοχα

Όσον αφορά το ή τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση κύτταρα ή ιστούς (π.χ. στα συστατικά του μέσου μεταφοράς), εφαρμόζονται οι απαιτήσεις για τα νέα έκδοχα, όπως ορίζονται στο μέρος Ι του παρόντος παραρτήματος, εκτός εάν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων ή των ιστών και των εκδόχων.

3.3.2.5. Μελέτες επί της ανάπτυξης

Η περιγραφή του προγράμματος μελετών επί της ανάπτυξης πρέπει να εξετάζει την επιλογή των υλικών και των διαδικασιών. Ειδικότερα, πρέπει να εξετάζεται η αρτιότητα του κυτταρικού πληθυσμού στο τελικό προϊόν.

3.3.2.6. Υλικά αναφοράς

Πρέπει να τεκμηριώνεται και να χαρακτηρίζεται ένα πρότυπο αναφοράς το οποίο θα είναι σχετικό και ειδικό για τη δραστική ουσία και/ή για το τελικό προϊόν.

3.4. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατρικά προϊόντα**

3.4.1. *Φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας που περιέχουν ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως αναφέρονται στο άρθρο 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των φυσικών χαρακτηριστικών και της απόδοσης του προϊόντος καθώς και περιγραφή των μεθόδων σχεδιασμού του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχεται περιγραφή των αλληλεπιδράσεων και της συμβατότητας των γονιδίων, κυττάρων και/ή ιστών με τα δομικά συστατικά.

3.4.2. *Συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007*

Όσον αφορά το τμήμα του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας που αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς, εφαρμόζονται οι ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και για τα προϊόντα ιστομηχανικής που ορίζονται στο τμήμα 3.3 καθώς επίσης και, σε περίπτωση γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, οι ειδικές απαιτήσεις που ορίζονται στο τμήμα 3.2 για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας.

Το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα μπορεί να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση που κατά τη στιγμή της παρασκευής ή της εφαρμογής ή της χορήγησης των τελικών προϊόντων, το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα συνδυάζεται με κύτταρα, τα κύτταρα αυτά θεωρούνται αναπόσπαστο μέρος του τελικού προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το ιατροτεχνολογικό προϊόν ή το ενεργό εμφυτεύσιμο ιατρικό βοήθημα (το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος) οι οποίες έχουν σημασία για την αξιολόγηση του συνδυασμένου φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν:

α) πληροφορίες σχετικά με την επιλογή και την προβλεπόμενη λειτουργία του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος καθώς και τεκμηρίωση της συμβατότητας του ιατρικού προϊόντος με τα λοιπά συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος·

β) αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 93/42/ΕΟΚ του Συμβουλίου([17]), ή της συμμόρφωσης του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί τμήμα του φαρμακευτικού προϊόντος με τις ουσιώδεις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα 1 της οδηγίας 90/385/ΕΟΚ του Συμβουλίου([18]) ·

γ) εάν χρειάζεται, αποδεικτικά στοιχεία της συμμόρφωσης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος ή του εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος με τις απαιτήσεις σχετικά με τη ΣΕΒ/τις ΜΣΕ που καθορίζονται στην οδηγία 2003/32/ΕΚ της Επιτροπής([19])·

[17] ΕΕ L 169 της 12.7.1993, σ. 1.
[18] ΕΕ L 189 της 20.7.1990, σ. 17.
[19] ΕΕ L 105 της 26.4.2003, σ. 18.

δ) τα αποτελέσματα, εάν υπάρχουν, κάθε αξιολόγησης του ιατροτεχνολογικού προϊόντος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος ή του ενεργού εμφυτεύσιμου ιατρικού βοηθήματος που αποτελεί μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος στην οποία έχει προβεί ένας κοινοποιημένος οργανισμός, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ.

Ο κοινοποιημένος οργανισμός ο οποίος διενήργησε την αξιολόγηση που αναφέρεται στο στοιχείο δ) του παρόντος τμήματος πρέπει να παρέχει, έπειτα από αίτημα της οικείας για την αξιολόγηση της αίτησης αρχής, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης, σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ ή την οδηγία 90/385/ΕΟΚ. Στις εν λόγω πληροφορίες μπορεί να περιλαμβάνονται πληροφορίες και έγγραφα που περιέχονται στις σχετικές αιτήσεις αξιολόγησης της συμμόρφωσης, εφόσον αυτό απαιτείται για την αξιολόγηση του συνδυασμένου προϊόντος προηγμένης θεραπείας ως συνόλου.

4. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 4

4.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

Οι απαιτήσεις του μέρους Ι, ενότητα 4 του παρόντος παραρτήματος σχετικά με τις φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμές των φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί μην είναι πάντοτε οι κατάλληλες εξαιτίας των μοναδικών και ποικίλων δομικών και βιολογικών ιδιοτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας. Οι τεχνικές απαιτήσεις που περιγράφονται στα τμήματα 4.1, 4.2 και 4.3 κατωτέρω εξηγούν τον τρόπο με τον οποίο εφαρμόζονται οι απαιτήσεις του μέρους Ι του παρόντος παραρτήματος στα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας. Όταν χρειάζεται, και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, ορίζονται πρόσθετες απαιτήσεις.

Η λογική για τη μη κλινική ανάπτυξη και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την επιλογή των σχετικών ειδών και μοντέλων (in vitro και in vivo) πρέπει να εξετάζονται και να αιτιολογούνται στη μη κλινική επισκόπηση. Το ή τα επιλεγέντα ζωικά μοντέλα μπορεί να περιλαμβάνουν ανοσοκατεσταλμένα ζώα, ζώα στα οποία έχει ανασταλεί η έκφραση ενός γονιδίου (ζώα knockout), ανθρωποποιημένα ή διαγονιδιακά ζώα. Πρέπει επίσης να εξετάζεται η χρήση ομόλογων μοντέλων (π.χ. κύτταρα ποντικού που αναλύονται σε ποντικούς) ή μοντέλων προσομοίωσης νοσημάτων, ιδίως όσον αφορά τις μελέτες ανοσογονικότητας και ανοσοτοξικότητας.

Εκτός από τις απαιτήσεις του μέρους Ι, πρέπει να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια, την καταλληλότητα και τη βιοσυμβατότητα όλων των δομικών συστατικών (όπως μήτρες, ικριώματα και τεχνολογικά προϊόντα) καθώς και κάθε πρόσθετης ουσίας (όπως κυτταρικά προϊόντα, βιομόρια, βιοϋλικά και χημικές ουσίες) που υπάρχουν στο τελικό προϊόν και θα λαμβάνονται υπόψη οι φυσικές, μηχανικές, χημικές και βιολογικές τους ιδιότητες.

4.2. **Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας**

Για να προσδιοριστεί η έκταση και το είδος των μη κλινικών μελετών που απαιτούνται για τον προσδιορισμό του κατάλληλου επιπέδου των μη κλινικών δεδομένων ασφάλειας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο σχεδιασμός και το είδος του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

4.2.1. *Φαρμακολογία*

α) Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες in vitro και in vivo για τις δράσεις που έχουν σχέση με την προτεινόμενη θεραπευτική χρήση (ήτοι μελέτες απόδειξης της ορθότητας των εικαζόμενων φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών) με τη χρήση μοντέλων και σχετικών ειδών ζώων, προκειμένου να καταδεικνύεται ότι η αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος επιτυγχάνει τον επιδιωκόμενο στόχο (όργανο-στόχος ή κύτταρα-στόχοι) και επιτελεί την προβλεπόμενη λειτουργία της (επίπεδο έκφρασης και λειτουργική δραστηριότητα). Στις κλινικές μελέτες πρέπει επίσης να αναφέρονται η διάρκεια λειτουργίας της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος και το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.

β) Επιλεκτικότητα ως προς το στόχο: όταν το φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρόκειται να έχει επιλεκτική λειτουργικότητα ή περιορισμένη με βάση το στόχο λειτουργικότητα, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες για την επιβεβαίωση της ειδικότητας καθώς της διάρκειας της λειτουργικότητας και της δραστηριότητάς του στα κύτταρα και ιστούς-στόχους.

4.2.2. *Φαρμακοκινητική*

α) Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει να περιλαμβάνουν διερεύνηση της παραμονής, της κάθαρσης και της κινητοποίησης. Οι μελέτες κατανομής στον οργανισμό πρέπει επίσης να εξετάζουν τον κίνδυνο μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

β) Μαζί με αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων, πρέπει να υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση λοιμογόνων στοιχείων από τον οργανισμό και τον κίνδυνο μετάδοσης σε τρίτους, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση με βάση το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

4.2.3. *Τοξικολογία*

α) Πρέπει να αξιολογείται η τοξικότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας. Επιπλέον, και ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμές της δραστικής ουσίας και των εκδόχων, και να αξιολογείται η in vivo δράση των προϊόντων που σχετίζονται με την εκφραζόμενη αλληλουχία νουκλεϊνικού οξέος και τα οποία δεν έχουν σχέση με τη φυσιολογική λειτουργία του προϊόντος.

β) Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης μπορούν να συνδυάζονται με φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας και μελέτες φαρμακοκινητικής, π.χ. για τη διερεύνηση της παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος.

γ) Όταν προβλέπεται η χορήγηση πολλαπλών δόσεων στον άνθρωπο, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Ο τρόπος και το σχήμα χορήγησης πρέπει να αντανακλούν πιστά τη σχεδιασθείσα κλινική δοσολογία. Όταν η χορήγηση εφάπαξ δόσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη λειτουργικότητα στον άνθρωπο της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης. Η διάρκεια των μελετών αυτών μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας, ανάλογα με τη διάρκεια παραμονής του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας και τους προβλεπόμενους δυνητικούς κινδύνους. Η διάρκεια των μελετών πρέπει επίσης να αιτιολογείται.

δ) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες γονιδιοτοξικότητας. Ωστόσο, συνήθεις μελέτες γονιδιοτοξικότητας διεξάγονται μόνον όταν οι μελέτες αυτές είναι απαραίτητες για τη δοκιμασία συγκεκριμένης επιμόλυνσης ή συγκεκριμένου συστατικού του συστήματος αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας.

ε) Πρέπει να διεξάγονται μελέτες καρκινογένεσης. Δεν απαιτείται η διεξαγωγή των συνήθων μελετών διά βίου καρκινογένεσης σε τρωκτικά. Ωστόσο, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να αξιολογείται το ογκογόνο δυναμικό σε σχετικά μοντέλα in vivo/in vitro.

στ) Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στην ανάπτυξη: Πρέπει να υποβάλλονται μελέτες σχετικά με τα αποτελέσματα επί της γονιμότητας και της γενικής αναπαραγωγικής λειτουργίας. Εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος, πρέπει να υποβάλλονται και μελέτες εμβρυϊκής και περιγεννητικής τοξικότητας καθώς και μελέτες μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

ζ) *Πρόσθετες μελέτες τοξικότητας*

— Μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου: για κάθε φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας πρέπει να υποβάλλονται μελέτες ενσωμάτωσης του γονιδίου, εκτός εάν η μη διεξαγωγή τους μπορεί να δικαιολογηθεί επιστημονικά, π.χ. επειδή οι αλληλουχίες νουκλεϊνικού οξέος δεν εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας τα οποία δεν αναμένεται να διαθέτουν ικανότητα ενσωμάτωσης, πρέπει να διεξάγονται μελέτες ενσωμάτωσης εάν από τα δεδομένα σχετικά με την κατανομή στον οργανισμό προκύπτει ότι υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων.

— Ανοσογονικότητα και ανοσοτοξικότητα: πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

4.3. Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής

4.3.1. *Φαρμακολογία*

α) Οι πρωτεύουσες φαρμακολογικές μελέτες πρέπει να μπορούν να αποδεικνύουν την ορθότητα της αρχής. Πρέπει επίσης να μελετώνται οι αλληλεπιδράσεις των προϊόντων με βάση κύτταρα με τους περιβάλλοντες ιστούς.

β) Πρέπει να προσδιορίζεται η ποσότητα του προϊόντος που απαιτείται για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος/η αποτελεσματική δόση και, ανάλογα με το είδος του προϊόντος, πρέπει να προσδιορίζεται και η συχνότητα χορήγησης των δόσεων.

γ) Για την αξιολόγηση των δυνητικών φυσιολογικών αποτελεσμάτων τα οποία δεν έχουν σχέση με το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα του θεραπευτικού φαρμακευτικού προϊόντος σωματικών κυττάρων, του προϊόντος ιστομηχανικής ή πρόσθετων ουσιών, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη δευτερεύουσες φαρμακολογικές μελέτες, επειδή μπορεί να εκκρίνονται βιολογικώς δραστικά μόρια, εκτός από τις πρωτεΐνες που αποτελούν το αντικείμενο ενδιαφέροντος, ή επειδή οι εν λόγω πρωτεΐνες μπορεί να στοχεύουν μη επιθυμητά σημεία.

4.3.2. *Φαρμακοκινητική*

α) Δεν απαιτείται η διεξαγωγή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής για τη διερεύνηση της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της αποβολής. Ωστόσο, πρέπει να διερευνώνται παράμετροι όπως η βιωσιμότητα, η μακροβιότητα, η κατανομή, η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση και η μετανάστευση, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως διαφορετικά στην αίτηση ανάλογα με το είδος του συγκεκριμένου προϊόντος.

β) Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων και τα προϊόντα ιστομηχανικής τα οποία παράγουν βιομόρια με συστημική δράση, πρέπει να μελετώνται η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός έκφρασης των μορίων αυτών.

4.3.3. *Τοξικολογία*

α) Πρέπει να γίνεται εκτίμηση της τοξικότητας του τελικού προϊόντος και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεμονωμένες δοκιμασίες της ή των

δραστικών ουσιών, των εκδόχων, των πρόσθετων ουσιών και κάθε επιμολυντή που έχει σχέση με τη διαδικασία.

β) Η διάρκεια των παρατηρήσεων μπορεί να είναι μεγαλύτερη από τη διάρκεια των συνήθων μελετών τοξικότητας και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προβλεπόμενη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος, μαζί με τα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά του χαρακτηριστικά. Η διάρκεια των παρατηρήσεων πρέπει να αιτιολογείται.

γ) Με εξαίρεση ό,τι αφορά το ογκογόνο δυναμικό του προϊόντος, δεν απαιτούνται συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης και γονιδιοτοξικότητας.

δ) Πρέπει να μελετάται η δυνητική ανοσογόνος και ανοσοτοξική δράση.

ε) Σε περίπτωση προϊόντων με βάση κύτταρα που περιέχουν ζωικά κύτταρα, πρέπει να εξετάζονται τα σχετικά ειδικά προβλήματα ασφάλειας, όπως η μετάδοση ξενογενών παθογόνων στον άνθρωπο.

5. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΕΝΟΤΗΤΑ 5

5.1. **Ειδικές απαιτήσεις για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας**

5.1.1. Οι ειδικές απαιτήσεις που παρατίθενται στο παρόν τμήμα του μέρους IV είναι συμπληρωματικές εκείνων που παρατίθενται στην ενότητα 5 του μέρους I του παρόντος παραρτήματος.

5.1.2. Όταν η κλινική εφαρμογή των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας προϋποθέτει την πραγματοποίηση ειδικής συνοδού θεραπείας και χειρουργικών επεμβάσεων, πρέπει να διερευνάται και να περιγράφεται η θεραπευτική διαδικασία ως σύνολο, πρέπει δε να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την τυποποίηση και τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών αυτών κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Όταν κατά τις χειρουργικές διαδικασίες για την εφαρμογή, την εμφύτευση ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας χρησιμοποιούνται ιατροτεχνολογικά προϊόντα που μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος προηγμένης θεραπείας, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα εν λόγω ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Πρέπει να καθορίζεται η ειδική εμπειρογνωμοσύνη που απαιτείται για την εκτέλεση της εφαρμογής, της εμφύτευσης, της χορήγησης ή των δραστηριοτήτων παρακολούθησης. Όταν χρειάζεται, πρέπει να υποβάλλονται το πρόγραμμα κατάρτισης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας στις

διαδικασίες χρήσης, εφαρμογής, εμφύτευσης ή χορήγησης των προϊόντων αυτών.

5.1.3. Δεδομένου ότι, λόγω της φύσης των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας, κατά την κλινική ανάπτυξη των προϊόντων η διαδικασία παρασκευής τους μπορεί να τροποποιείται, μπορεί να απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την απόδειξη της συγκρισιμότητας.

5.1.4. Κατά την κλινική ανάπτυξη πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι που προκύπτουν από δυνητικούς λοιμογόνους παράγοντες ή τη χρήση υλικών ζωικής προέλευσης καθώς και τα μέτρα που λαμβάνονται για τη μείωση αυτών των κινδύνων.

5.1.5. Η επιλογή της δόσης και το σχήμα χρήσης πρέπει να καθορίζονται σε μελέτες προσδιορισμού της δόσης.

5.1.6. Η αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων ενδείξεων πρέπει να υποστηρίζεται με σχετικά αποτελέσματα κλινικών μελετών στις οποίες θα έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικώς σημαντικά τελικά σημεία για την προβλεπόμενη χρήση. Για ορισμένες κλινικές συνθήκες μπορεί να απαιτείται και η απόδειξη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υποβάλλεται και η στρατηγική για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.

5.1.7. Στο σχέδιο διαχείρισης των κινδύνων πρέπει να περιλαμβάνεται στρατηγική για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

5.1.8. Όσον αφορά τα συνδυασμένα φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας, οι μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πρέπει να σχεδιάζονται και να διενεργούνται για το συνδυασμένο προϊόν ως σύνολο.

5.2. Ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας

5.2.1. *Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο*

Οι μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο θα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πτυχές:

α) μελέτες απέκκρισης για τη μελέτη της αποβολής των φαρμακευτικών προϊόντων γονιδιακής θεραπείας·

β) μελέτες κατανομής στον οργανισμό·

γ) μελέτες φαρμακοκινητικής του φαρμακευτικού προϊόντος και των λειτουργικών ομάδων που είναι υπεύθυνες για τη γονιδιακή έκφραση (π.χ. εκφραζόμενες πρωτεΐνες ή γονιδιακές υπογραφές).

5.2.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο*

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής στον άνθρωπο πρέπει να εξετάζουν την έκφραση και τη λειτουργία της αλληλουχίας νουκλεϊνικού οξέος μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος γονιδιακής θεραπείας.

5.2.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:

α) την εμφάνιση ικανού προς πολλαπλασιασμό φορέα·

β) την εμφάνιση νέων στελεχών·

γ) την ανακατάταξη υφιστάμενων γονιδιωματικών αλληλουχιών·

δ) τη νεοπλασματική εξεργασία που οφείλεται στο μεταλλαξιογόνο δυναμικό του ενσωματωθέντος γενετικού υλικού.

5.3. **Ειδικές απαιτήσεις για τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων**

5.3.1. *Θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων, ο τρόπος δράσης των οποίων βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων*

Όσον αφορά τα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα σωματικών κυττάρων των οποίων ο τρόπος δράσης βασίζεται στην παραγωγή συγκεκριμένων δραστικών βιομορίων, πρέπει να εξετάζονται, εάν είναι εφικτό, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά (και ειδικότερα η κατανομή, η διάρκεια και ο βαθμός της έκφρασης) αυτών των μορίων.

5.3.2. *Κατανομή στον οργανισμό, παραμονή και μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων*

Η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η μακροχρόνια εμφύτευση των συστατικών των θεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων σωματικών κυττάρων πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.3.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Οι μελέτες ασφάλειας πρέπει να εξετάζουν:

α) την κατανομή και την εμφύτευση μετά τη χορήγηση·

β) την έκτοπη εμφύτευση·

γ) τον ογκογόνο μετασχηματισμό και την πιστότητα της κυτταρικής/ιστικής σειράς.

5.4. **Ειδικές απαιτήσεις για τα προϊόντα ιστομηχανικής**

5.4.1. *Μελέτες φαρμακοκινητικής*

Όταν οι συμβατικές μελέτες φαρμακοκινητικής δεν είναι κατάλληλες για τα προϊόντα ιστομηχανικής, η κατανομή στον οργανισμό, η παραμονή και η αποδόμηση των συστατικών του προϊόντος ιστομηχανικής πρέπει να εξετάζονται κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του προϊόντος.

5.4.2. *Μελέτες φαρμακοδυναμικής*

Οι μελέτες φαρμακοδυναμικής πρέπει να σχεδιάζονται και να προσαρμόζονται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες των προϊόντων ιστομηχανικής. Πρέπει να αποδεικνύεται η ορθότητα της αρχής και να παρέχονται στοιχεία σχετικά με την κινητική του προϊόντος, προκειμένου να επιτευχθεί η προβλεπόμενη αναγέννηση, επιδιόρθωση ή αντικατάσταση. Πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη κατάλληλοι φαρμακοδυναμικοί δείκτες που έχουν σχέση με την προβλεπόμενη λειτουργία ή λειτουργίες και τη δομή του προϊόντος.

5.4.3. *Μελέτες ασφάλειας*

Εφαρμόζονται τα προβλεπόμενα στο τμήμα 5.3.3.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟ ΠΡΟΣΩΠΟ

1. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να είναι κάτοχος πανεπιστημιακού τίτλου σε έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, βιολογία.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει αποκτήσει πρακτική πείρα πλήρους απασχόλησης επί τουλάχιστον δύο έτη, σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις που είναι εγκεκριμένοι παρασκευαστές, αποκτώντας επαρκείς γνώσεις όσον αφορά την παρασκευή, τις δοκιμές, τις αλυσίδες εφοδιασμού, την ορθή παρασκευαστική πρακτική και τα συστήματα ποιότητας των φαρμάκων, καθώς και τις κανονιστικές διαδικασίες και το περιεχόμενο του φακέλου για τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να κατέχει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλον τίτλο που να πιστοποιεί την ολοκλήρωση πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης ή κύκλου εκπαίδευσης ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το οικείο κράτος μέλος, τετραετούς τουλάχιστον θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε έναν από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, βιολογία.

   Παρά ταύτα η ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης δύναται να είναι τριάμισι έτη όταν ο κύκλος εκπαίδευσης ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης, ελάχιστης διαρκείας ενός έτους, η οποία περιλαμβάνει πρακτική άσκηση τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοικτό στο κοινό και επικυρώνεται από εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

   Όταν σε κράτος μέλος συνυπάρχουν δύο πανεπιστημιακοί ή δύο αναγνωρισμένοι ως ισότιμοι από το κράτος αυτό κύκλοι εκπαίδευσης, από τους οποίους ο ένας καλύπτει τέσσερα έτη και ο άλλος τρία έτη, θεωρείται ότι το δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος που πιστοποιεί τον πανεπιστημιακό ή τον αναγνωρισμένο ως ισότιμο κύκλο εκπαίδευσης διάρκειας τριών ετών εκπληρώνει την προϋπόθεση διάρκειας που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο υπό τον όρο ότι τα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που πιστοποιούν την ολοκλήρωση και των δύο κύκλων εκπαίδευσης αναγνωρίζονται ως ισότιμοι από το εν λογω κράτος μέλος.

   Ο κύκλος εκπαίδευσης περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία τουλάχιστον στα κατωτέρω βασικά μαθήματα:

   α) φυσική πειραματική,

   β) γενική και ανόργανη χημεία,

   γ) οργανική χημεία,

   δ) αναλυτική χημεία,

   ε) φαρμακευτική χημεία, συμπεριλαμβανομένης και της ανάλυσης των φαρμάκων,

   στ) γενική και εφαρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,

   ζ) φυσιολογία,

   η) μικροβιολογία,

   θ) φαρμακολογία,

   ι) φαρμακευτική τεχνολογία,

   ια) τοξικολογία,

ιβ) φαρμακογνωσία (μελέτη της σύνθεσης και των αποτελεσμάτων των δραστικών φυσικών ουσιών φυτικής ή ζωικής προέλευσης).

Η διδασκαλία των μαθημάτων αυτών πρέπει να παρέχεται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στο άρθρο 153.

Εάν ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι που απαριθμούνται στην παρούσα παράγραφο δεν τηρούν τα ανωτέρω καθορισμένα κριτήρια, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους διασφαλίζει ότι ο ενδιαφερόμενος αποδεικνύει ότι κατέχει επαρκείς γνώσεις όσον αφορά τα εν λόγω μαθήματα.

4. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει αποκτήσει διετή τουλάχιστον πρακτική εμπειρία σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις ή μη κερδοσκοπικές οντότητες, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής φαρμάκων, σε δραστηριότητες στον τομέα της ποιοτικής ανάλυσης φαρμάκων, της ποσοτικής ανάλυσης δραστικών ουσιών, και των δοκιμών και των ελέγχων που χρειάζονται για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

5. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος, κατά τη στιγμή της έναρξης εφαρμογής της δεύτερης οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου[20], τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 152, χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος παραρτήματος, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να συνεχίσει να ασκεί στην Ένωση τις εν λόγω δραστηριότητες.

6. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου που πιστοποιεί την ολοκλήρωση πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης ή κύκλου εκπαίδευσης ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το οικείο κράτος μέλος, σε επιστημονικό κλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 48, σύμφωνα με τη νομοθεσία του κράτους μέλους αυτού, δύναται, αν άρχισε την εκπαίδευσή του πριν από την 21η Μαΐου 1975, να θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος μέλος αυτό τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 152, υπό την προϋπόθεση ότι έχει ήδη ασκήσει πριν από την 21η Μαΐου 1985 και μετά τη δημοσιοποίηση της παρούσας οδηγίας, τουλάχιστον επί δύο έτη σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις ή μη κερδοσκοπικούς φορείς, στις/στους οποίες/οποίους έχει χορηγηθεί άδεια παρασκευής, τις ακόλουθες δραστηριότητες: εποπτεία της παραγωγής ή ποιοτική και ποσοτική ανάλυση δραστικών ουσιών, και τις αναγκαίες δοκιμές και ελέγχους υπό την άμεση εποπτεία του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 152 με σκοπό τη διασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

[20] Δεύτερη οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (ΕΕ L 147 της 9.6.1975, σ. 13). Η οδηγία δεν ισχύει πλέον.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ

Η εξωτερική συσκευασία ή, εφόσον δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, η στοιχειώδης συσκευασία κάθε φαρμάκου πρέπει να φέρει τις ακόλουθες ενδείξεις:

α) την ονομασία του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου σε γραφή Braille, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή και, ενδεχομένως, αν το φάρμακο προορίζεται για βρέφη, παιδιά ή ενήλικες. Εάν το φάρμακο περιέχει μέχρι τρεις δραστικές ουσίες, πρέπει να αναγράφεται η διεθνής κοινόχρηστη ονομασία ή, ελλείψει αυτής, η κοινή ονομασία·

β) την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες ανά μονάδα λήψης ή, ανάλογα με τη μορφή χορήγησης, για καθορισμένο όγκο ή βάρος, με χρήση των κοινών ονομασιών·

γ) τη φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες λήψης·

δ) κατάλογο των εκδόχων με γνωστή δράση ή αποτέλεσμα, τα οποία περιλαμβάνονται στις λεπτομερείς ενδείξεις που δημοσιεύονται δυνάμει του άρθρου 68·

ε) τον τρόπο και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης. Πρέπει να προβλέπεται χώρος που να επιτρέπει την αναγραφή της συνταγογραφημένης δόσης·

στ) ειδική προειδοποίηση σύμφωνα με την οποία το φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά·

ζ) ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο·

η) την ημερομηνία λήξης με τρόπο σαφή (μήνας/έτος)·

θ) τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου, αν υπάρχουν·

ι) ειδικές προφυλάξεις ως προς την απόρριψη των μη χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων ή των αποβλήτων που προκύπτουν από φάρμακα, εφόσον απαιτείται, καθώς και μνεία των καταλλήλων υπαρχόντων συστημάτων συλλογής·

ια) το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, εφόσον συντρέχει περίπτωση, το όνομα του αντιπροσώπου του κατόχου, ο οποίος ορίζεται από τον κάτοχο·

ιβ) τον αριθμό της άδειας κυκλοφορίας για τη θέση του φαρμάκου σε κυκλοφορία στην αγορά·

ιγ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·

ιδ) όταν πρόκειται για φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή, τις οδηγίες χρήσης·

ιε) για φάρμακα εκτός από τα ραδιοφάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 67 παράγραφος 1, τα χαρακτηριστικά ασφαλείας που επιτρέπουν στους διανομείς χονδρικής και σε εγκεκριμένα ή εξουσιοδοτημένα πρόσωπα να προμηθεύουν φάρμακα στο κοινό:

i) να επαληθεύουν τη γνησιότητα του φαρμάκου και

ii) να εξακριβώνουν την ταυτότητα μεμονωμένων συσκευασιών,

καθώς και μηχανισμό που επιτρέπει να εξακριβώνεται κατά πόσο έχει παραποιηθεί η εξωτερική συσκευασία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει, με την κατωτέρω σειρά, τα ακόλουθα στοιχεία:

1) Ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή.

2) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και σε έκδοχο, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμάκου. Χρησιμοποιούνται οι συνήθεις κοινές ονομασίες ή οι χημικές περιγραφές.

3) Φαρμακοτεχνική μορφή.

4) Κλινικές πληροφορίες:

   α) θεραπευτικές ενδείξεις,

   β) δοσολογία και τρόπος χορήγησης για τους ενήλικες, καθώς και για τα παιδιά, όπου χρειάζεται,

   γ) αντενδείξεις,

   δ) ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και, για τα ανοσολογικά φάρμακα, ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνουν τα άτομα που χειρίζονται το ανοσολογικό φάρμακο και το χορηγούν σε ασθενείς και προφυλάξεις που πρέπει ενδεχομένως να ληφθούν από τον ασθενή,

   ε) αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες αλληλεπιδράσεις,

   στ) χρήση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού,

   ζ) επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων,

   η) ανεπιθύμητες ενέργειες,

   θ) υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα).

5) Φαρμακολογικές ιδιότητες:

   α) φαρμακοδυναμικές ιδιότητες,

   β) φαρμακοκινητικές ιδιότητες,

   γ) μη κλινικά δεδομένα ασφάλειας.

6) Φαρμακευτικές πληροφορίες:

   α) κατάλογος εκδόχων,

   β) σημαντικές ασυμβατότητες,

   γ) διάρκεια ζωής, αν απαιτείται μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή όταν η στοιχειώδης συσκευασία ανοίγεται για πρώτη φορά,

   δ) ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,

   ε) φύση και περιεχόμενο του δοχείου,

   στ) ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη χρησιμοποιηθέντος φαρμάκου ή των αποβλήτων του φαρμάκου αυτού, εφόσον συντρέχει λόγος. Στην περίπτωση αντιμικροβιακών φαρμάκων, εκτός από τις προφυλάξεις, προειδοποίηση ότι η ακατάλληλη απόρριψη του φαρμάκου επιτείνει την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

7) Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας.

8) Αριθμός/-οί της άδειας κυκλοφορίας.

9) Ημερομηνία της πρώτης άδειας ή της ανανέωσης της άδειας.

10) Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου.

11) Για τα ραδιοφάρμακα, λεπτομερή και πλήρη στοιχεία της εσωτερικής δοσιμετρίας της ακτινοβολίας.

12) Για τα ραδιοφάρμακα, συμπληρωματικές λεπτομερείς οδηγίες για την επί τόπου παρασκευή και τον έλεγχο ποιότητας του παρασκευάσματος αυτού και, κατά περίπτωση, για τη μέγιστη περίοδο αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της οποίας κάθε ενδιάμεσο παρασκεύασμα, όπως ένα έκλουσμα, ή το έτοιμο προς χρήση ραδιοφάρμακο πληροί τις προδιαγραφές του.

Για τις άδειες κυκλοφορίας βάσει των άρθρων 9 και 12 και μεταγενέστερων τροποποιήσεων, τα τμήματα της περίληψης των χαρακτηριστικών του φαρμάκου αναφοράς που αναφέρονται στις ενδείξεις ή στις φαρμακοτεχνικές μορφές τα οποία εξακολουθούν να καλύπτονται από τη νομοθεσία περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας όταν το γενόσημο φάρμακο ή βιοομοειδές φάρμακο τίθεται σε κυκλοφορία στην αγορά δεν χρειάζεται να περιλαμβάνονται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Το φύλλο οδηγιών χρήσης περιλαμβάνει, με την κατωτέρω σειρά, τα ακόλουθα στοιχεία:

1) Για τον προσδιορισμό του φαρμάκου:

   α) την ονομασία του φαρμάκου ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή και, ενδεχομένως, αν προορίζεται για βρέφη, παιδιά ή ενήλικες. Η κοινή ονομασία αναγράφεται εάν το φάρμακο περιέχει μία μόνο δραστική ουσία και η ονομασία του είναι επινοημένη,

   β) τη φαρμακοθεραπευτική κατηγορία ή τον τύπο δραστηριότητας, σε διατύπωση εύκολα κατανοητή για τον ασθενή·

2) τις θεραπευτικές ενδείξεις·

3) απαρίθμηση των πληροφοριών που είναι αναγκαίες πριν από τη λήψη του φαρμάκου:

   α) αντενδείξεις,

   β) κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση,

   γ) αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες περιπτώσεις αλληλεπίδρασης (π.χ. οινόπνευμα, καπνός, τρόφιμα) που μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του φαρμάκου,

   δ) ειδικές προειδοποιήσεις·

4) τις αναγκαίες και συνήθεις οδηγίες για τη σωστή χρήση, και ιδίως:

   α) τη δοσολογία,

   β) τον τρόπο και, αν απαιτείται, την οδό χορήγησης,

   γ) τη συχνότητα χορήγησης, καθορίζοντας, αν είναι αναγκαίο, και τη χρονική στιγμή στην οποία μπορεί ή πρέπει να χορηγείται το φάρμακο·

   και, κατά περίπτωση, ανάλογα με τη φύση του φαρμακευτικού προϊόντος:

   δ) τη διάρκεια της θεραπείας, όταν θα πρέπει να είναι περιορισμένη,

   ε) τις αναγκαίες ενέργειες σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας (π.χ. συμπτώματα, αγωγή επείγουσας ανάγκης),

   στ) τις αναγκαίες ενέργειες σε περίπτωση που παραλειφθεί η χορήγηση μίας ή περισσότερων δόσεων,

   ζ) ένδειξη, εφόσον είναι αναγκαίο, του κινδύνου να προκληθεί στερητικό σύνδρομο,

   η) ειδική σύσταση να συμβουλεύεται ο χρήστης ιατρό ή φαρμακοποιό, εάν χρειάζεται, για οποιαδήποτε διευκρίνιση της χρήσης του φαρμάκου·

5) περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να εκδηλωθούν κατά την κανονική χρήση του φαρμάκου και, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, των ενεργειών που πρέπει να πραγματοποιηθούν σε αυτή την περίπτωση·

6) αναφορά στα ακόλουθα:

α) την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία, με προειδοποίηση για τη χρήση του φαρμάκου μετά την ημερομηνία αυτή,

β) εφόσον απαιτείται, τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση του φαρμάκου,

γ) κατά περίπτωση, προειδοποίηση για ορισμένα ορατά σημεία αλλοίωσης,

δ) την πλήρη ποιοτική σύνθεση (σε δραστικές ουσίες και έκδοχα) και την ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, με χρήση των κοινών ονομασιών, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,

ε) τη φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή μονάδες λήψης, για κάθε παρουσίαση του φαρμάκου,

στ) πληροφορίες σχετικά με το πού είναι διαθέσιμο το φύλλο οδηγιών σε μορφότυπους προσβάσιμους από άτομα με αναπηρία,

ζ) το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση, το όνομα των αντιπροσώπων του που έχουν οριστεί στα κράτη μέλη,

η) το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή·

7) την ημερομηνία της τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών χρήσης·

8) για τα αντιμικροβιακά, προειδοποίηση ότι η ακατάλληλη χρήση και απόρριψη του φαρμάκου επιτείνει την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

Στην απαρίθμηση που αναφέρεται στο σημείο 3 πρέπει:

α) να λαμβάνεται υπόψη η ιδιαίτερη κατάσταση ορισμένων κατηγοριών χρηστών (παιδιά, εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες, ηλικιωμένοι, άτομα με ειδικές παθήσεις και άτομα με αναπηρία),

β) να γίνεται μνεία, εφόσον απαιτείται, των πιθανών συνεπειών της θεραπείας ως προς την ικανότητα του ατόμου να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα,

γ) να περιλαμβάνεται κατάλογος των εκδόχων των οποίων η γνώση είναι αναγκαία για την αποτελεσματική και ασφαλή χρήση του φαρμάκου και τα οποία περιλαμβάνονται στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΤΟΜΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 28

Φάρμακα που περιέχουν φάγους, σε περιπτώσεις όπου το φάρμακο έχει μεταβλητή σύνθεση ανάλογα με το συγκεκριμένο κλινικό πλαίσιο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Οδηγία 2001/83/ΕΚ	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1901/2006	Παρούσα οδηγία
Άρθρο 2 παράγραφος 1		Άρθρο 1 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 2 παράγραφος 2		Άρθρο 1 παράγραφος 4
Άρθρο 2 παράγραφος 3		Άρθρο 1 παράγραφος 3 και άρθρο 142 παράγραφος 1
Άρθρο 3 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 1 παράγραφος 5 στοιχεία α), β) και γ)
Άρθρο 3 παράγραφος 7		Άρθρο 2 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 4 παράγραφος 4		Άρθρο 1 παράγραφος 10 στοιχείο α)
Άρθρο 110		Άρθρο 1 παράγραφος 7
Άρθρο 4 παράγραφος 3		Άρθρο 1 παράγραφος 9
Άρθρο 4 παράγραφος 5		Άρθρο 1 παράγραφος 8
Άρθρο 5 παράγραφος 1		Άρθρο 3 παράγραφος 1
Άρθρο 5 παράγραφος 2		Άρθρο 3 παράγραφος 2
Άρθρο 5 παράγραφος 3		Άρθρο 3 παράγραφος 3
Άρθρο 5 παράγραφος 4		Άρθρο 3 παράγραφος 4
Άρθρο 6 παράγραφος 1		Άρθρο 5
Άρθρο 6 παράγραφος 2		Άρθρο 16 παράγραφος 1
Άρθρο 7		Άρθρο 16 παράγραφος 2
Άρθρο 6 παράγραφος 1		Άρθρο 5 παράγραφος 1
Άρθρο 8 παράγραφος 3		Άρθρο 6 παράγραφος 2 και παράρτημα I
Άρθρο 8 παράγραφος 3 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 6 παράγραφοι 3 και 4
	Άρθρα 7 και 8	Άρθρο 6 παράγραφος 5

	Άρθρο 9	Άρθρο 6 παράγραφος 6
Άρθρο 12		Άρθρο 7
Άρθρο 10 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 9 παράγραφος 1
Άρθρο 10 παράγραφος 2 στοιχείο β) τρίτη περίοδος		Άρθρο 9 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 10 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 9 παράγραφος 3
Άρθρο 10 παράγραφος 2 στοιχείο β) δεύτερη περίοδος		Άρθρο 9 παράγραφος 4
Άρθρο 10 παράγραφος 3		Άρθρο 10
Άρθρο 10 παράγραφος 4		Άρθρο 11
Άρθρο 10α		Άρθρο 13
Άρθρο 10γ		Άρθρο 14
Άρθρο 17 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 30
Άρθρο 17 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 33 παράγραφοι 1 και 2 και άρθρο 35
Άρθρο 17 παράγραφος 2		Άρθρο 33 παράγραφος 3
Άρθρο 18		Άρθρο 33 παράγραφος 4
Άρθρο 19 παράγραφος 1		Άρθρο 29 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και γ)
	Άρθρο 23 παράγραφος 1	Άρθρο 48 παράγραφοι 1 και 2
	Άρθρο 23 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)	Άρθρο 48 παράγραφος 3
	Άρθρο 23 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 48 παράγραφος 4
	Άρθρο 23 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 48 παράγραφος 5
	Άρθρο 24	Άρθρο 48 παράγραφος 6
	Άρθρο 28 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο	Άρθρο 49 παράγραφος 1
	Άρθρο 28 παράγραφος 2	Άρθρο 49 παράγραφος 2
	Άρθρο 28 παράγραφος 3 πρώτη περίοδος	Άρθρο 49 παράγραφος 3

	Άρθρο 29 τρίτο εδάφιο	Άρθρο 49 παράγραφος 4
Άρθρο 20 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 8
Άρθρο 21		Άρθρο 43
Άρθρο 21α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 44 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως στ)
Άρθρο 21α δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 44 παράγραφος 2
Άρθρο 22		Άρθρο 45 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 26 παράγραφος 1		Άρθρο 47 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και γ)
Άρθρο 26 παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 47 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 6 παράγραφος 1α		Άρθρο 56 παράγραφος 1
Άρθρο 23α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 56 παράγραφος 2
Άρθρο 8 παράγραφος 2		Άρθρο 56 παράγραφος 6
Άρθρο 23α τρίτο εδάφιο		Άρθρο 56 παράγραφος 9
Άρθρο 25		Άρθρο 61
Άρθρο 70		Άρθρο 50
Άρθρο 71 παράγραφος 1		Άρθρο 51 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως δ)
Άρθρο 71 παράγραφος 2		Άρθρο 51 παράγραφος 3
Άρθρο 71 παράγραφος 3		Άρθρο 51 παράγραφος 4
Άρθρο 71 παράγραφοι 4 και 5		Άρθρο 51 παράγραφοι 5 και 6
Άρθρο 72		Άρθρο 52
Άρθρο 73		Άρθρο 53
Άρθρο 74		Άρθρο 54
Άρθρο 74α		Άρθρο 55
Άρθρο 11 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος		Άρθρο 62 παράγραφος 1
Άρθρο 11 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 62 παράγραφος 2

Άρθρο 11 τέταρτο εδάφιο		Άρθρο 62 παράγραφος 3
Άρθρο 58		Άρθρο 63 παράγραφος 1
Άρθρο 63 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος		Άρθρο 63 παράγραφος 2
Άρθρο 58		Άρθρο 63 παράγραφος 4
Άρθρο 59 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος		Άρθρο 64 παράγραφος 1
Άρθρο 59 παράγραφος 1 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 64 παράγραφος 2
Άρθρο 59 παράγραφος 3		Άρθρο 64 παράγραφος 3
Άρθρο 54 δεύτερη περίοδος		Άρθρο 65 παράγραφος 1
Άρθρο 54α		Άρθρο 67
Άρθρο 66		Άρθρο 68 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 67		Άρθρο 68 παράγραφος 4
Άρθρο 56		Άρθρο 70
Άρθρο 56α		Άρθρο 71
Άρθρο 57		Άρθρο 72
Άρθρο 62		Άρθρο 73
Άρθρο 63 παράγραφος 1 πρώτο και δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 74 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 63 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος		Άρθρο 74 παράγραφος 3
Άρθρο 63 παράγραφος 3 δεύτερη περίοδος		Άρθρο 74 παράγραφος 4
Άρθρο 63 παράγραφος 3 πρώτη περίοδος		Άρθρο 75 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)
Άρθρο 61		Άρθρο 76
Άρθρο 60		Άρθρο 78
Άρθρο 64		Άρθρο 79
Άρθρο 65		Άρθρο 77

Άρθρο 10 παράγραφος 5		Άρθρο 81 παράγραφος 2 στοιχείο δ)
Άρθρο 10 παράγραφος 6		Άρθρο 85
Άρθρο 27		Άρθρο 37
Άρθρο 28 παράγραφος 1		Άρθρο 34 παράγραφοι 1 και 2, άρθρο 36 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 28 παράγραφος 2		Άρθρο 36 παράγραφοι 5 και 6
Άρθρο 28 παράγραφος 3		Άρθρο 34 παράγραφος 5
Άρθρο 28 παράγραφοι 4 και 5		Άρθρο 34 παράγραφοι 6 και 7, άρθρο 36 παράγραφοι 6 και 8
Άρθρο 29 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 38 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 29 παράγραφος 4 πρώτη περίοδος		Άρθρο 38 παράγραφος 4
Άρθρο 29 παράγραφος 6		Άρθρο 38 παράγραφος 5
Άρθρο 30 παράγραφος 1		Άρθρο 39
Άρθρο 30 παράγραφος 2		Άρθρο 40
Άρθρο 32 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 41 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 32 παράγραφος 4 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως δ)		Άρθρο 41 παράγραφος 4 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως δ)
Άρθρο 32 παράγραφος 4 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 41 παράγραφος 4 δεύτερο και τρίτο εδάφιο
Άρθρο 32 παράγραφος 5		Άρθρο 41 παράγραφος 5
Άρθρο 33		Άρθρο 42
Άρθρο 81 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 56 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο
	Άρθρο 33	Άρθρο 59
	Άρθρο 35	Άρθρο 60
Άρθρο 34		Άρθρο 42
	Άρθρο 36 παράγραφος 1	Άρθρο 86 παράγραφος 1
	Άρθρο 36 παράγραφος 2	Άρθρο 86 παράγραφος 2

	Άρθρο 36 παράγραφος 3	Άρθρο 86 παράγραφος 3
	Άρθρο 36 παράγραφος 5	Άρθρο 86 παράγραφος 4
Άρθρο 22α πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)		Άρθρο 87 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) και β)
Άρθρο 22α δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 87 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 22α παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 87 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 22β		Άρθρο 88
Άρθρο 22γ		Άρθρο 89
Άρθρο 23 παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 90 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 23 παράγραφος 4 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 90 παράγραφος 4 πρώτη περίοδος
Άρθρο 23 παράγραφος 4 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 90 παράγραφος 5
Άρθρο 23β παράγραφος 1		Άρθρο 92 παράγραφος 2
Άρθρο 23β παράγραφος 2		Άρθρο 92 παράγραφος 3 πρώτη και δεύτερη περίοδος
Άρθρο 23β παράγραφος 2α		Άρθρο 92 παράγραφος 4 εισαγωγική περίοδος και
Άρθρο 35		Άρθρο 93
	Άρθρο 45 παράγραφος 1	Άρθρο 94 παράγραφος 1
	Άρθρο 46 παράγραφος 3	Άρθρο 94 παράγραφος 3
	Άρθρο 46 παράγραφος 4	Άρθρο 94 παράγραφος 4
	Άρθρο 46 παράγραφος 5	Άρθρο 94 παράγραφος 5
Άρθρο 31 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 95 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος
		Άρθρο 95 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος
Άρθρο 31 παράγραφος 1 δεύτερο έως πέμπτο εδάφιο		Άρθρο 95 παράγραφος 1 δεύτερο έως πέμπτο εδάφιο
Άρθρο 31 παράγραφοι 2, 3 και 4		Άρθρο 95 παράγραφοι 2, 3 και 4

Άρθρο 101		Άρθρο 96
Άρθρο 102 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) έως ε)		Άρθρο 97 παράγραφος 1
Άρθρο 102 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 97 παράγραφος 2
Άρθρο 103		Άρθρο 98
Άρθρο 104 παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 99 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 104 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 99 παράγραφος 4
Άρθρο 104 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 99 παράγραφος 5
Άρθρο 104 παράγραφος 4		Άρθρο 99 παράγραφος 6
Άρθρο 104α		Άρθρο 100
Άρθρο 105		Άρθρο 101
Άρθρο 106		Άρθρο 102 παράγραφος 1 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α) έως γ) και ε)
Άρθρο 107ιβ		Άρθρο 103
Άρθρο 106α		Άρθρο 104
Άρθρο 107		Άρθρο 105 παράγραφοι 1 έως 5
Άρθρο 107α παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος		Άρθρο 106 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο πρώτη περίοδος
Άρθρο 107α παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο δεύτερη περίοδος		Άρθρο 106 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο τρίτη περίοδος
Άρθρο 107α παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 106 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 107α παράγραφοι 2 έως 6		Άρθρο 106 παράγραφοι 2 έως 6
Άρθρο 107β παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 107 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο
Άρθρο 107β παράγραφος 1 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 107 παράγραφος 2
Άρθρο 107β παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 107 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 107γ		Άρθρο 108
Άρθρο 107δ		Άρθρο 109

Άρθρο 107ε		Άρθρο 110
Άρθρο 107στ		Άρθρο 111
Άρθρο 107ζ		Άρθρο 112
Άρθρο 107η		Άρθρο 113
Άρθρο 107θ		Άρθρο 114
Άρθρο 107ι		Άρθρο 115
Άρθρο 107ια		Άρθρο 116
Άρθρο 107ιγ		Άρθρο 117
Άρθρο 107ιδ		Άρθρο 118
Άρθρο 107ιε		Άρθρο 119
Άρθρο 107ιστ		Άρθρο 120
Άρθρο 107ιζ		Άρθρο 121
Άρθρο 108		Άρθρο 122
Άρθρο 108α		Άρθρο 123
Άρθρο 108β		Άρθρο 124
Άρθρο 13		Άρθρο 125
Άρθρο 14		Άρθρο 126
Άρθρο 15		Άρθρο 127
Άρθρο 39		Άρθρο 128
Άρθρο 68		Άρθρο 129
Άρθρο 69		Άρθρο 130
Άρθρο 100		Άρθρο 131
Άρθρο 124		Άρθρο 132
Άρθρο 16 παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 133
Άρθρο 16 παράγραφος 3 και άρθρα 53, 85 και 119		Άρθρο 133 παράγραφος 3

Άρθρο 16α		Άρθρο 134
Άρθρο 16β		Άρθρο 135
Άρθρο 16γ		Άρθρο 136
Άρθρο 16δ		Άρθρο 137
Άρθρο 16ε		Άρθρο 138
Άρθρο 16στ		Άρθρο 139
Άρθρο 16ζ		Άρθρο 140
Άρθρο 16η παράγραφος 1		Άρθρο 141 παράγραφος 1
Άρθρο 16η παράγραφος 2		Άρθρο 141 παράγραφος 2 πρώτο και δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 16η παράγραφος 2 πέμπτο εδάφιο		Άρθρο 141 παράγραφος 2 τρίτο εδάφιο
Άρθρο 16η παράγραφοι 3 και 4		Άρθρο 141 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 40 παράγραφος 1		Άρθρο 142 παράγραφος 1
Άρθρο 40 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 142 παράγραφος 2
Άρθρο 40 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 142 παράγραφος 3 εισαγωγική περίοδος και
Άρθρο 40 παράγραφος 3		Άρθρο 142 παράγραφος 4
Άρθρο 40 παράγραφος 4		Άρθρο 142 παράγραφος 5
Άρθρο 41 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 143 παράγραφος 1 εισαγωγική περίοδος και στοιχεία α), β) και γ)
Άρθρο 41 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 143 παράγραφος 2
Άρθρο 42		Άρθρο 144 παράγραφος 1 πρώτο εδάφιο, άρθρο 144
Άρθρο 43		Άρθρο 144 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 44		Άρθρο 145
Άρθρο 45		Άρθρο 146
Άρθρο 46		Άρθρο 147 παράγραφοι 1 και 2

Άρθρο 47α		Άρθρο 149
Άρθρο 52β παράγραφος 1		Άρθρο 150 παράγραφος 1
Άρθρο 118β		Άρθρο 150 παράγραφος 2
Άρθρο 52β παράγραφος 2		Άρθρο 150 παράγραφος 3
Άρθρο 48 παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 151 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 49 παράγραφος 1		Άρθρο 152 παράγραφος 1
Άρθρο 51		Άρθρο 153 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 52		Άρθρο 154
Άρθρο 52α		Άρθρο 157
Άρθρο 47 πρώτο έως τέταρτο εδάφιο		Άρθρο 160
Άρθρο 47 πέμπτο εδάφιο		Άρθρο 161
Άρθρο 127		Άρθρο 155
Άρθρο 46α		Άρθρο 156
Άρθρο 52α		Άρθρο 157
Άρθρο 46β παράγραφοι 1, 2 και 3		Άρθρο 158 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 46β παράγραφος 4		Άρθρο 158 παράγραφος 4
Άρθρο 111β		Άρθρο 159
Άρθρο 76		Άρθρο 162
Άρθρο 77		Άρθρο 163
Άρθρο 78		Άρθρο 165 παράγραφος 1 δεύτερη περίοδος
Άρθρο 79		Άρθρο 164
Άρθρο 80		Άρθρο 166 παράγραφοι 1 έως 4
Άρθρο 81		Άρθρο 167
Άρθρο 82		Άρθρο 168
Άρθρο 83		Άρθρο 169

Άρθρο 85α		Άρθρο 170
Άρθρο 85β παράγραφος 1		Άρθρο 171 παράγραφος 1
Άρθρο 85β παράγραφος 2 πρώτο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 171 παράγραφος 2
Άρθρο 85β παράγραφοι 3 και 4		Άρθρο 171 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 85γ παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 172 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 85γ παράγραφος 6		Άρθρο 172 παράγραφος 3
Άρθρο 85γ παράγραφος 3		Άρθρο 173 παράγραφοι 1 και 2
Άρθρο 85γ παράγραφος 4		Άρθρο 174 παράγραφος 1
Άρθρο 85γ παράγραφος 5		Άρθρο 174 παράγραφος 2
Άρθρο 85δ		Άρθρο 174 παράγραφος 3
Άρθρο 86		Άρθρο 175
Άρθρο 87		Άρθρο 176 παράγραφοι 1, 2 και 3
Άρθρο 88		Άρθρο 177
Άρθρο 89		Άρθρο 178
Άρθρο 90		Άρθρο 179
Άρθρο 91		Άρθρο 180
Άρθρο 92		Άρθρο 181
Άρθρο 93		Άρθρο 182
Άρθρο 94		Άρθρο 183
Άρθρο 95		Άρθρο 184
Άρθρο 96 παράγραφος 1		Άρθρο 185 παράγραφος 1
Άρθρο 96 παράγραφος 2		Άρθρο 185 παράγραφος 3
Άρθρο 97		Άρθρο 186
Άρθρο 98		Άρθρο 187
Άρθρο 111 παράγραφος 1		Άρθρο 188 παράγραφοι 1, 2 και 6

Άρθρο 111 παράγραφος 1α		Άρθρο 188 παράγραφος 3 στοιχείο α)
Άρθρο 111 παράγραφος 1β πρώτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 3 στοιχείο β)
Άρθρο 111 παράγραφος 1β δεύτερο εδάφιο στοιχεία α) και β)		Άρθρο 188 παράγραφος 5 στοιχεία β), δ) και στ)
Άρθρο 111 παράγραφος 1γ		Άρθρο 188 παράγραφος 6
Άρθρο 111 παράγραφος 1δ		Άρθρο 188 παράγραφος 5 στοιχείο ζ)
Άρθρο 111 παράγραφος 1ζ		Άρθρο 188 παράγραφος 7
Άρθρο 111 παράγραφος 1η		Άρθρο 188 παράγραφος 8
Άρθρο 111 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 9
Άρθρο 111 παράγραφος 3 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 10
Άρθρο 111 παράγραφος 3 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 11
Άρθρο 111 παράγραφος 4		Άρθρο 188 παράγραφος 12
Άρθρο 111 παράγραφος 5 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 188 παράγραφος 13
Άρθρο 111 παράγραφος 6		Άρθρο 188 παράγραφος 15
Άρθρο 111 παράγραφος 7		Άρθρο 188 παράγραφος 16
Άρθρο 111 παράγραφος 8		Άρθρο 188 παράγραφος 17
Άρθρο 111α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 190 παράγραφος 1
Άρθρο 111α δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 190 παράγραφος 2
Άρθρο 112		Άρθρο 191
Άρθρο 113		Άρθρο 192
Άρθρο 114		Άρθρο 193
Άρθρο 115		Άρθρο 194
Άρθρο 116 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 195 παράγραφος 1
Άρθρο 116 δεύτερο και τρίτο εδάφιο		Άρθρο 195 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 118 παράγραφος 1		Άρθρο 195 παράγραφος 5

Άρθρο 117 παράγραφος 1		Άρθρο 196 παράγραφος 1 εισαγωγική περίοδος και
Άρθρο 117 παράγραφοι 2 και 3		Άρθρο 196 παράγραφοι 2 και 3
Άρθρο 117α παράγραφοι 1 έως 3		Άρθρο 197
Άρθρο 118 παράγραφος 2		Άρθρο 198
Άρθρο 126		Άρθρο 199
Άρθρο 118α		Άρθρο 206
Άρθρο 118 στοιχείο γ)		Άρθρο 201 παράγραφος 2
Άρθρο 122		Άρθρο 202
Άρθρο 123		Άρθρο 203
Άρθρο 125		Άρθρο 204
Άρθρο 126α παράγραφοι 1 έως 4		Άρθρο 205
Άρθρο 126β		Άρθρο 208
Άρθρο 127β		Άρθρο 207
Άρθρο 5α		Άρθρο 209 παράγραφος 1
Άρθρο 8 παράγραφος 2α και παράγραφος 2β πρώτο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο
Άρθρο 8 παράγραφος 2β δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο
Άρθρο 18α παράγραφοι 1 και 2		Άρθρο 209 παράγραφοι 3 και 4
Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 5
Άρθρο 40 παράγραφος 1α πρώτο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 6
Άρθρο 40 παράγραφος 3α		Άρθρο 209 παράγραφος 7
Άρθρο 48 παράγραφος 3		Άρθρο 209 παράγραφος 8
Άρθρο 104 παράγραφος 3 τρίτο εδάφιο		Άρθρο 209 παράγραφος 9
Άρθρο 127δ παράγραφος 1		Άρθρο 209 παράγραφος 10
Άρθρο 111γ		Άρθρο 210
Άρθρο 8 παράγραφος 2β		Άρθρο 211 παράγραφος 1

Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο		Άρθρο 211 παράγραφος 2
Άρθρο 40 παράγραφος 1α		Άρθρο 211 παράγραφος 3
Άρθρο 40 παράγραφος 3α		Άρθρο 211 παράγραφος 4
Άρθρο 126γ		Άρθρο 211 παράγραφος 5
Άρθρο 127δ		Άρθρο 211 παράγραφος 9
Άρθρο 127γ		Άρθρο 212
Άρθρο 120		Άρθρο 213
Άρθρο 121 παράγραφος 1		Άρθρο 214 παράγραφος 1
Άρθρο 121 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 214 παράγραφος 2
Άρθρο 121 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Άρθρο 214 παράγραφος 3
Άρθρο 121 παράγραφος 4		Άρθρο 214 παράγραφος 4
Άρθρο 121α		Άρθρο 215
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως γ)		Παράρτημα I σημεία 1, 2 και 3
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία δ) έως θ)		Παράρτημα I σημεία 6 έως 12
Άρθρο 8 παράγραφος 3 στοιχεία θα) έως ια)		Παράρτημα I σημεία 14) έως 20)
Άρθρο 9		Παράρτημα I σημείο 22
Παράρτημα I		Παράρτημα II
Άρθρο 49 παράγραφος 2		Παράρτημα IV σημείο 1
Άρθρο 49 παράγραφος 2		Παράρτημα IV σημείο 4
Άρθρο 49 παράγραφος 3 πρώτο εδάφιο		Παράρτημα IV σημείο 5
Άρθρο 50 παράγραφος 1		Παράρτημα IV σημείο 6
Άρθρο 50 παράγραφος 2 πρώτο εδάφιο		Παράρτημα IV σημείο 7
Άρθρο 54		Άρθρο 65· Παράρτημα V
Άρθρο 11		Παράρτημα VI
Άρθρο 59		Παράρτημα VII σημεία 1 έως 7