II

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων δεν απαιτείται δημοσίευση)

ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 9ης Φεβρουαρίου 1987

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

(87/176/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας,

την πρόταση της Επιτροπής (1),

τη γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου (2),

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής (3),

Εκτιμώντας:

ότι το Συμβούλιο, στη σύστασή του 83/571/ΕΟΚ (4) σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους σε κυκλοφορία, εξέδωσε μια πρώτη σειρά επεξηγηματικών σημειώσεων προκειμένου να αποφεύγονται οι διαφορετικές εκτιμήσεις κατά τη διεξαγωγή και την αξιολόγηση των δοκιμών των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, που αναφέρονται στην οδηγία 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ης Μαΐου 1975 περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (5), όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 83/570/ΕΟΚ (6)·

ότι η έκδοση νέων επεξηγηματικών σημειώσεων, που συμπληρώνουν εκείνες που προσαρτώνται στη σύσταση 83/571/ΕΟΚ, θα ευνοήσει την ελεύθερη κυκλοφορία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων διευκολύνοντας τα κράτη μέλη να λαμβάνουν υπόψη άδειες κυκλοφορίας που έχουν ήδη χορηγηθεί από άλλα κράτη μέλη·

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

ΣΥΝΙΣΤΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ:

1. Να μεριμνούν ώστε όσοι ζητούν άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων να τηρούν, κατά τη διεξαγωγή των δοκιμών και κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τις αρχές και τη μεθοδολογία που περιγράφονται στις επεξηγηματικές σημειώσεις των παραρτημάτων.
2. Να εξετάζουν και να αξιολογούν τις αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με αυτές τις επεξηγηματικές σημειώσεις.

Βρυξέλλες, 9 Φεβρουαρίου 1987.

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

P. DE KEERSMAEKER

---

(1) ΕΕ αριθ. C 293 της 5. 11. 1984, σ. 8.
(2) ΕΕ αριθ. C 36 της 17. 2. 1986, σ. 152.
(3) ΕΕ αριθ. C 160 της 1. 7. 1985, σ. 18.
(4) ΕΕ αριθ. L 332 της 28. 11. 1983, σ. 11.
(5) ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 1.
(6) ΕΕ αριθ. L 332 της 28. 11. 1983, σ. 1.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ ΔΙ' ΕΦΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΣ

Οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ μέρος 2 κεφάλαιο Ι παράγραφος Β σημείο 1 με σκοπό τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας για ένα νέο φάρμακο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οδηγίες αυτές αφορούν την ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων και της συχνότητας εμφανίσεώς τους μετά την εφάπαξ χορήγηση μιας ουσίας ή συνδυασμού ουσιών.

Οι μελέτες αυτές είναι δυνατόν να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με τα αναμενόμενα αποτελέσματα μιας οξείας υπερβάσεως της δοσολογίας στον άνθρωπο και να χρησιμεύουν στην εκπόνηση διαφόρων μελετών για την εξέταση της τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση ουσίας στα κατάλληλα είδη ζώων.

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκαλύπτονται οι ενδείξεις της οξείας τοξικότητας και να προσδιορίζεται ο τρόπος θανάτου. Θα πρέπει επίσης να γίνεται σε κατάλληλα είδη ζώων μια ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως καθώς και των στοιχείων που αφορούν τη σχέση δόσεως-αποτελέσματος, χωρίς όμως να απαιτείται μεγάλη ακρίβεια.

Κατά την εκπόνηση των μελετών, οι τοξικολόγοι πρέπει να φροντίζουν ώστε, χρησιμοποιώντας το μικρότερο αριθμό ζώων, να λαμβάνεται η μεγαλύτερη δυνατή ποσότητα σχετικών πληροφοριών.

2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ

α) **Φαρμακευτική ουσία**

Η δραστική ουσία που χρησιμοποιείται στις δοκιμασίες πρέπει, εφόσον είναι δυνατόν, να περιέχει τον ίδιο τύπο ξένων ουσιών με το προϊόν που διατίθεται στο εμπόριο. Αν αποδειχτεί ότι η τελική μορφή χορηγήσεως παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με την παρτίδα στην οποία πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες, όσον αφορά την ποσότητα ή την ποιότητα των ξένων ουσιών, πρέπει να λαμβάνονται περαιτέρω μέτρα για την εξακρίβωση πιθανής τοξικότητάς τους. Επίσης πρέπει να εξετάζονται τα φυσικά χαρακτηριστικά των φαρμακευτικών ουσιών σε σχέση με την οδό χορηγήσεως, π.χ. το μέγεθος των σωματιδίων μιας ενώσεως που χορηγείται από το στόμα.

β) **Τελικό προϊόν**

Όταν η μελέτη της οξείας τοξικότητας γίνεται σε μεγάλα ζώα, είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται απευθείας η φαρμακοτεχνική μορφή που πρόκειται να διατεθεί στο εμπόριο. Αυτό είναι ιδιαίτερα επιθυμητό στην περίπτωση που η φαρμακοτεχνική διαμόρφωση ενδέχεται να μεταβάλει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του/των δραστικού/ών συστατικού/ών.

γ) **Έκδοχα**

Εφόσον ένα νέο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά πρέπει να εξετάζεται σαν να πρόκειται για μια νέα δραστική ουσία.

δ) **Προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό δραστικών ουσιών**

Στην περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών είναι απαραίτητο να μελετάται κάθε δραστική ουσία ξεχωριστά καθώς και ο συνδυασμός των δραστικών ουσιών στην ίδια αναλογία στην οποία βρίσκονται στο προτεινόμενο τελικό προϊόν προκειμένου να διαπιστώνεται αν υπάρχει αύξηση της τοξικότητας ή εμφάνιση νέων τοξικών ενεργειών. Τυχόν αποκλίσεις από το πρωτόκολλο αυτό θα πρέπει να οφείλονται σε τεκμηριωμένες φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ των μελετουμένων ζωικών ειδών και του ανθρώπου.

ε) **Προϊόντα αποικοδομήσεως**

Όταν οι συνθήκες αποθηκεύσεως οδηγούν στην εμφάνιση προϊόντων αποικοδομήσεως, η ενδεχόμενη τοξικότητά τους πρέπει να εξετάζεται αρχικά με τη βοήθεια δοκιμασιών οξείας τοξικότητας.

3. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΖΩΑ

α) οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών γνωστής καταγωγής και να χρησιμοποιείται ίσος αριθμός ζώων και από τα δύο φύλα. Τρωκτικά όπως ο ποντικός, ο αρουραίος και ο κρικετόμυς (hamster) είναι κατάλληλα για την ποιοτική μελέτη τοξικών συμπτωμάτων και τον ποσοτικό προσδιορισμό της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως. Αν δεν παρατηρηθούν διαφορές μεταξύ των αντιδράσεων των δύο φύλων των πρώτων τρωκτικών ειδών, τότε στις

άλλες μελέτες οξείας τοξικότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ζώα ενός μόνο φύλου. Οι τοξικές ενδείξεις πρέπει να παρατηρούνται και να καταγράφονται λεπτομερώς για κάθε χρησιμοποιούμενο ζώο στην περίπτωση των άλλων θηλαστικών·

β) για κάθε είδος ζώου που επιλέγεται πρέπει να παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες: ηλικία, φύλο, βάρος, καταγωγή, χρόνος παραμονής στο εργαστήριο πριν από τη δοκιμασία, αν το ζώο έχει χαρακτηριστεί ως απαλλαγμένο συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών ή όχι, αν το ζώο έχει εμβολιαστεί ή υποβληθεί σε άλλου είδους διαδικασία ή όχι. Επίσης πρέπει να παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με τη στέγαση και το περιβάλλον του ζώου, να αναφέρονται ο τρόπος και το είδος του ζώου, ο τρόπος και το είδος της διατροφής του καθώς και η τροφοδότησή του σε νερό. Είναι γνωστό ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την οξεία τοξικότητα των ουσιών.

4. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

α) **Οδός χορηγήσεως**

Στην περίπτωση των τρωκτικών εν γένει, πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο οδοί χορηγήσεως και εφόσον είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν εκείνες που προτείνονται για τον άνθρωπο. Μία τουλάχιστον από αυτές θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι το φάρμακο θα εισέλθει αναλλοίωτο στην κυκλοφορία του αίματος. Στην περίπτωση που η προτεινόμενη οδός χορηγήσεως είναι η ενδοφλέβιος, μόνο αυτή η οδός είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται κατά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας στα ζώα.

β) **Συνθήκες χορηγήσεως**

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση του προϊόντος στις οποίες να περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα χαρακτηριστικά των χρησιμοποιούμενων εκδοχών και βοηθητικών μέσων, οι μέθοδοι προετοιμασίας του εναιωρήματος, στην περίπτωση αδιάλυτων προϊόντων, η συγκέντρωση του χρησιμοποιουμένου διαλύματος και ο χορηγούμενος όγκος. Επίσης πρέπει να υποδεικνύονται σαφώς η οδός και η μέθοδος χορηγήσεως. Το pH και η ωσμωτική πίεση της φαρμακοτεχνικής μορφής πρέπει να προσεγγίζουν όσο το δυνατό περισσότερο τις φυσιολογικές τιμές.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην περίπτωση που το σκεύασμα είναι αλκαλικό, όξινο ή ενδεχομένως διαβρωτικό. Πρέπει να αποφεύγεται κάθε υπέρβαση του ανεκτού όγκου. Αν το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως πρέπει να αναφέρονται η ταχύτητα εγχύσεως (ml/min) καθώς και το pH και η θερμοκρασία του χορηγουμένου διαλύματος.

Αν κατά την παρεντερική χορήγηση είναι αναγκαίο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα του ενός σημεία ενέσεως, αυτό πρέπει επίσης να αναφέρεται.

γ) **Δόσεις**

Σε όλα τα χρησιμοποιούμενα είδη ζώων ο αριθμός των χορηγουμένων δόσεων πρέπει να είναι αρκετός ώστε να δίδει το φάσμα της τοξικότητας. Στα τρωκτικά, πρέπει να επιτυγχάνεται ο υπολογισμός της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως καθώς και η εκτίμηση δόσεως-αποτελέσματος.

5. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Τα ζώα πρέπει να παρατηρούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα και να σημειώνονται όλες οι ενδείξεις τοξικότητας, ο χρόνος πρωτοεμφανίσεώς τους, η σοβαρότητα, η διάρκεια και η εξέλιξή τους. Τα στοιχεία που αφορούν το χρόνο και τον τρόπο ενδεχομένου θανάτου πρέπει να καταγράφονται ξεχωριστά για κάθε ζώο.

Η παρακολούθηση του ζώου διαρκεί συνήθως 14 ημέρες αλλά συνεχίζεται εφόσον τα συμπτώματα παραμένουν, π.χ. εφόσον παρατηρείται προοδευτική απώλεια βάρους ή αναστολή της αναπτύξεως.

6. ΑΥΤΟΨΙΑ

Τα ζώα που επιζούν μέχρι το τέλος της μελέτης καθώς και τα ζώα που πεθαίνουν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως πρέπει να υποβάλλονται σε αυτοψία. Τα όργανα που παρουσιάζουν μακροσκοπικές μεταβολές (εκτός των μεταβολών που οφείλονται στην επιθανάτιο αγωνία) πρέπει να υποβάλλονται σε ιστοπαθολογική εξέταση εκτός αν οι μεταβολές αυτές είναι καλά τεκμηριωμένες και μπορούν να εξηγηθούν επαρκώς βάσει προηγούμενης πείρας στο χρησιμοποιούμενο στέλεχος του ζώου.

7. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Τα αποτελέσματα που οδήγησαν σε υπολογισμούς πρέπει να παρέχονται λεπτομερώς και να αναφέρονται οι μέθοδοι υπολογισμού.

Οι τοξικές, ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της νοσηρότητας, πρέπει να περιγράφονται ξεχωριστά για κάθε είδος, για κάθε οδό χορηγήσεως και για κάθε δόση.

Ο ερευνητής πρέπει να μπορεί να συνάγει όλα τα απαραίτητα συμπεράσματα από τα στοιχεία που παρέχουν οι μελέτες αυτές.

Κάθε σημαντική παρέκκλιση από τις οδηγίες αυτές πρέπει να αιτιολογείται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΙΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετάλλαξη συνίσταται στις μεταβολές του γενετικού υλικού ατόμων ή κυττάρων που λαμβάνουν χώρα αυτογενώς ή με χημικά ή φυσικά μέσα, με αποτέλεσμα οι απόγονοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και κληρονομικό. Τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα παρέχουν αναμφισβήτητες αποδείξεις ότι πολλά χημικά προϊόντα έχουν μεταλλαξιογόνες ιδιότητες οι οποίες συνιστούν δυνητικό γενετικό κίνδυνο για τις μέλλουσες γενιές, καθώς και δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης για τη σημερινή. Είναι επομένως απαραίτητο να προσδιοριστούν τα χημικά προϊόντα που έχουν τέτοιες ιδιότητες και να περιοριστεί η έκθεση των ανθρώπων σ' αυτά. Κατά την εκτίμηση των κινδύνων καρκινογένεσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδείξεις μεταλλαξιογένεσης (οδηγία 75/318/ΕΟΚ). Ωστόσο, ο κύριος στόχος των επεξηγηματικών αυτών σημειώσεων είναι να εντοπισθεί η πιθανή ύπαρξη κινδύνων μεταλλαξιογένεσης.

Η βλάβη του συστήματος αναπαραγωγής μπορεί να συμβεί στο επίπεδο των μεμονωμένων γονιδίων (σημειακές μεταλλάξεις-point mutations). Μπορεί όμως η παρέμβαση να είναι γενικοτέρου χαρακτήρα, με μεταβολή της δομής των χρωματοσωμάτων (χρωμοσωμικές μεταλλάξεις) ή τον αριθμό τους (μεταλλάξεις που αφορούν το συνολικό γενετικό υλικό-genome mutations). Στην περίπτωση που η δομική μεταβολή είναι μικρή και έχει ως αποτέλεσμα την εξάλειψη ενός ή μερικών γονιδίων, είναι δύσκολο να γίνει διάκριση από σημειακή μετάλλαξη (point mutations). Έχει επινοηθεί ένα ευρύ φάσμα μεθόδων για να δοκιμάζεται η ικανότητα ενός χημικού προϊόντος να προκαλεί τις διάφορες αυτές μεταλλάξεις σε οργανισμούς με την απλούστερη διάταξη του μορίου του δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) σε βακτήρια (προκαρυωτικά), σε οργανισμούς στους οποίους η διάταξη του DNA με τις πρωτεΐνες και τα ενζυμικά συστήματα (χρωματίνη) είναι συνθετότερη προκειμένου να σχηματισθεί το χρωμοσωμικό σύστημα που απαντάται σε ευκαρυωτικά κύτταρα από τους απλούς οργανισμούς όπως οι μύκητες, τα έντομα και τέλος τα θηλαστικά.

2. ΣΤΟΧΟΙ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ

Η οδηγία 75/318/ΕΟΚ ορίζει ότι κάθε νέα ουσία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα πρέπει να διερευνάται από πλευράς μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων πριν κυκλοφορήσει. Στόχος των σημειώσεων αυτών είναι να δοθούν ορισμένες κατευθύνσεις για τον τρόπο διεξαγωγής των δοκιμασιών αυτών. Κατά το σχεδιασμό της δοκιμασίας για τον εντοπισμό μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων τα ακόλουθα σημεία είναι πρωταρχικής σημασίας:

α) η μέθοδος πρέπει να επιτρέπει τον προσδιορισμό χημικών προϊόντων με μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, με τη μέγιστη ακρίβεια και με λογικό κόστος. Κατά συνέπεια, πρέπει να γίνεται συγκεκριμένη επιλογή από ευρύ φάσμα διαθέσιμων δοκιμασιών·

β) η μέθοδος πρέπει να επιτρέπει τον εντοπισμό των κύριων κατηγοριών σχετικής γενετικής βλάβης, ιδίως τη μετάλλαξη γονιδίων, τη μετάλλαξη χρωματοσωμάτων και —όποτε αυτό είναι δυνατό— τη μετάλλαξη γενωμάτων.

γ) παρά το γεγονός ότι το DNA είναι κοινό για τα προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα, η οργάνωση του γενετικού υλικού διαφέρει πολύ στους δύο αυτούς τύπους οργανισμών. Η μέθοδος πρέπει να το λαμβάνει υπόψη·

δ) οι δυνατότητες μεταβολισμού «ξενοβιωτικών» (xenobiotic) ουσιών διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ οργανισμών και μεταξύ συστημάτων δοκιμασίας. Σε μεθόδους in vitro ο μεταβολισμός των θηλαστικών προσομοιούται με την προσθήκη ενός ή περισσοτέρων εξωγενών συστημάτων μεταβολικής ενεργοποίησης. Τα συστήματα αυτά ωστόσο μπορεί να αποτύχουν όσον αφορά την προσομοίωση της in vivo κατάστασης σε κρίσιμα σημεία. Είναι επομένως αναγκαίο να περιλαμβάνεται μια δοκιμασία in vivo. Σε όλες τις δοκιμασίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά του μεταβολισμού της ουσίας.

3. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Αναγνωρίζεται γενικά ότι οι ανωτέρω απαιτήσεις και προβληματισμοί δεν καλύπτονται από μία και μοναδική δοκιμασία αλλά μόνο από έναν καλά επιλεγμένο συνδυασμό διαδικασιών. Ωστόσο ο συνδυασμός των εφαρμοζομένων δοκιμασιών πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξαρτάται από τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της υπό δοκιμασία ουσίας.

Με βάση το σημερινό επίπεδο των σχετικών γνώσεων, προτείνεται ένα σύστημα από τέσσερις κατηγορίες δοκιμασιών προκειμένου να καλύπτονται οι στόχοι που ορίζονται στο σημείο 2 στοιχεία α), β), γ) και δ). Ωστόσο αυτό δεν σημαίνει ότι άλλες δοκιμασίες είναι ακατάλληλες, ή ότι δεδομένα από άλλες δοκιμασίες δεν μπορούν να γίνονται δεκτά ως εναλλακτικά στοιχεία σε μέρος του συνόλου. Τυχόν παρεκκλίσεις από τις διαδικασίες αυτές θα ήταν δυνατόν να υπαγορευθούν, π.χ. από την ύπαρξη ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της υπό μελέτη

ένωσης ή από κάποια ιδιαιτερότητα του μεταβολισμού της. Λόγου χάριν, μπορεί να μην κρίνεται σκόπιμο να αξιολογείται ένας ισχυρός αντιβακτηριακός παράγοντας σε βακτηριακή δοκιμασία. Αντίθετα, όταν μελέτες τοξικότητας αποκαλύπτουν κάποια επίδραση στο σύστημα αναπαραγωγής, μπορεί να ενδείκνυται η χρησιμοποίηση αρχέγονων γενετικών κυττάρων (germ cells) που αναφέρονται στο στοιχείο δ). Εναπόκειται πάντως στον αιτούντα να δικαιολογεί τους λόγους επιλογής μεμονωμένων δοκιμασιών καθώς και τη συνολική στρατηγική που διέπει το σύστημα των επιλεγομένων δοκιμασιών. Κανονικά πρέπει να επιλέγεται μια δοκιμασία από καθεμιά από τις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες:

α) **Δοκιμασία μεταλλάξεων των γονιδίων σε βακτήρια**

Αυτές είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες για την αξιολόγηση των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων των χημικών προϊόντων. Διεξάγονται δοκιμασίες όπου χρησιμοποιούνται πολλά γνωστά βακτηριακά στελέχη προκειμένου να εντοπίζονται διάφορα είδη γενετικών μεταβολών, συμπεριλαμβανομένων των οριακών παρεκκλίσεων (frame shift) και των μεταλλάξεων που οφείλονται σε αλλαγή των βάσεων (base change mutations). Διεξάγονται δοκιμασίες με και χωρίς εξωγενή μεταβολική ενεργοποίηση.

β) **Δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε κύτταρα θηλαστικών in vitro**

Για τη διαδικασία αυτή είναι δυνατό να χρησιμοποιούνται ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, όπως επίσης και πολλές σειρές κυττάρων θηλαστικών. Οι βλάβες αξιολογούνται με μικροσκοπική εξέταση των χρωματοσωμάτων σε μιτωτική μετάφραση. Οι δοκιμασίες διεξάγονται με ή χωρίς εξωγενή μεταβολική ενεργοποίηση.

γ) **Δοκιμασία μετάλλαξης γονιδίων σε ευκαρυωτικό σύστημα**

Η σημασία της δοκιμασίας αυτής έγκειται στο γεγονός ότι ένα θετικό αποτέλεσμα που διαπιστώθηκε σε βακτήρια μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω μελέτης σε σύστημα με τη σύνθετη δομή των χρωματοσωμάτων των ευκαρυωτικών κυττάρων. Επίσης η δομική αυτή συνθετικότητα παρέχει τη δυνατότητα εντοπισμού μεταλλάξεων που προκαλούνται από μηχανισμούς που δεν μπορούν να ενεργοποιηθούν στο απλό βακτηριακό γένωμα. Κατάλληλες είναι οι δοκιμασίες που περιλαμβάνουν κύτταρα θηλαστικών που προορίζονται για τον εντοπισμό μεταλλαξιογένεσης σε ειδικές θέσεις (loci) όπως αυτές που παρέχουν την πληροφορία για την παραγωγή των ενζύμων υποξανθίνη-γουανίνη-phosphoribosyl-τρανσφεράση ή θυμιδινοκινάση. Άλλα ευκαρυωτικά κύτταρα, όπως αυτά των μυκήτων και των εντόμων, μπορούν να χρησιμοποιούνται. Η εξωγενής μεταβολική ενεργοποίηση μπορεί να ενσωματωθεί κατάλληλα στη δοκιμασία αυτή.

δ) **Δοκιμασία in vivo για την επισήμανση γενετικής βλάβης**

Ο κύριος ρόλος της δοκιμασίας in vivo στις τέσσερις κατηγορίες δοκιμασιών συνίσταται στο να διαπιστώνεται κατά πόσον κάποια μεταλλαξιογόνος ουσία έχει διαφύγει από τις δοκιμασίες in vitro εξ αιτίας των ακατάλληλων συστημάτων μεταβολικής ενεργοποίησης που χρησιμοποιήθηκαν. Οι δοκιμασίες με τη μεγαλύτερη βαρύτητα είναι αυτές που καταλήγουν σε χρωμοσωμική βλάβη, π.χ. η μετάφαση του μυελού των οστών και τα μικροπυρηνικά τεστ (micronucleous tests), καθώς και οι δοκιμασίες που αφορούν μεταλλάξεις όπου το υπερισχύον γονίδιο είναι θανατηφόρο (dominant lethal test). Το mouse spot test χρησιμοποιείται ολοένα και σε μεγαλύτερο βαθμό ως δοκιμασία in vivo για μεταλλάξεις σωματικών γονιδίων (somatic gene mutations).

Πρέπει όλες οι δοκιμασίες να είναι της δέουσας βαρύτητας και να διεξάγονται σύμφωνα με έγκυρες διαδικασίες που ορίζει η σύγχρονη διεθνής βιβλιογραφία.

Υπάρχει μια σημαντική παράλειψη στη συνιστώμενη δέσμη δοκιμασιών όπως αυτή περιγράφεται παραπάνω, και συνίσταται στο γεγονός ότι η δέσμη δεν περιλαμβάνει μια δοκιμασία που να προορίζεται κατά κύριο λόγο για τον εντοπισμό μετάλλαξης γενώματος (non-disjunction, aneuploidy). Οι ειδικές μέθοδοι που αναπτύσσονται τώρα δεν είναι επαρκώς βαρύνουσες ώστε να τις ενσωματώσουν.

Οι παρούσες επεξηγηματικές σημειώσεις συντάσσονται με βάση τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα. Πρέπει να αναμένεται ότι στο μέλλον θα εμφανιστούν νέες και τροποποιημένες μέθοδοι δοκιμασίας οι οποίες θα εφαρμόζονται στην πράξη. Υπό το φως των μελλοντικών αυτών εξελίξεων, οι επεξηγηματικές αυτές σημειώσεις πρέπει να ενημερώνονται κατά διαστήματα.

4. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στόχος των μεθόδων δοκιμασίας που αφορούν τη μεταλλαξιογένεση είναι να εξακριβωθεί —με κάποια λογική βεβαιότητα— κατά πόσον μια ουσία διαθέτει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες ή όχι. Πέραν τούτου εξετάζεται κατά πόσον τα λαμβανόμενα αποτελέσματα υποδηλώνουν την ύπαρξη γενετικών κινδύνων για τον άνθρωπο. Στην περίπτωση που όλα τα αποτελέσματα πείθουν ότι η ουσία δεν εμφανίζει επιδράσεις σε καμία από τις δοκιμασίες, τότε φαίνεται λογικό να συνάγεται το συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος μετάλλαξης είναι σε χαμηλά επίπεδα τα οποία είναι αποδεκτά (αν και μπορεί να θεωρηθεί ανεπαρκής απόδειξη απουσίας καρκινογόνου επίδρασης).

Στην περίπτωση που όλα τα αποτελέσματα, τόσο στις in vitro όσο και στις in vivo δοκιμασίες, δείχνουν ότι η ένωση έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις για την ύπαρξη κινδύνου για τον άνθρωπο. Συχνά συμβαίνει να μην είναι ομοιόμορφα τα αποτελέσματα. Κάτι τέτοιο πρέπει να αναμένεται, δεδομένου ότι οι δοκιμασίες προβλέπεται να έχουν διαφορετικές καταλήξεις ή/και διαφορετικά χαρακτηριστικά για τη μεταβολική ενεργοποίηση. Στις περιπτώσεις αυτές η σημασία των θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων πρέπει να κρίνεται όχι από τον αριθμό τους αλλά από τη φύση τους. Για παράδειγμα, στην ανωτέρω δέσμη δοκιμασιών, ένα θετικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία in vivo έχει μεγαλύτερη βαρύτητα από μια θετική βακτηριακή δοκιμασία. Αυτή η διαφορά δεν ισχύει προκειμένου περί αρνητικών αποτελεσμάτων, δεδομένου ότι μια αρνητική δοκιμα-

σία in vivo δεν αποδυναμώνει κατ' ανάγκη τη σειρά των θετικών αποτελεσμάτων που ελήφθησαν in vitro. Οι γονιδιοτοξικές ιδιότητες της ουσίας μπορούν να διερευνούνται καλύτερα με τη διεξαγωγή συμπληρωματικών ερευνών. Εναπόκειται στον κατασκευαστή να κρίνει εάν χρειάζονται συμπληρωματικές δοκιμασίες και ποιες πρέπει να επιλεγούν. Η εν λόγω εκλογή πρέπει να εξαρτάται από τα αποτελέσματα που είναι ήδη διαθέσιμα, από τις άλλες ιδιότητες της ουσίας, καθώς και από τη χρήση για την οποία προορίζεται. Μπορεί επίσης να ενδείκνυται η διενέργεια διαβουλεύσεων με τις αρμόδιες αρχές.

5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΙ/ΟΦΕΛΗ

Όταν αποδεικνύεται ότι κάποια ουσία έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι η ουσία αντιπροσωπεύει κίνδυνο γενετικής βλάβης στον άνθρωπο (και ταυτόχρονα κίνδυνο δημιουργίας όγκου).

Οι δοκιμασίες σε θηλαστικά, όπως η δοκιμασία συγγενούς διαμετάθεσης (heritable translocation test) ή οι δοκιμασίες ή τα τεστ που εντοπίζουν μια συγκεκριμένη γονιδιακή θέση στο χρωμόσωμα (specific locus test), μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση του γενετικού κινδύνου στους ανθρώπους. Οι δοκιμασίες αυτές είναι πολυδάπανες και απαιτούν μεγάλο αριθμό ζώων και, ως εκ τούτου, η υιοθέτησή τους σε ορισμένες περιπτώσεις πρέπει να είναι απόλυτα δικαιολογημένη.

Στη συνολική εκτίμηση κίνδυνοι/οφέλη κάποιου μεταλλαξιογόνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όχι μόνο τα αποτελέσματα των δοκιμασιών για τον εντοπισμό μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων, αλλά επίσης και η φαρμακοκινητική, ο μεταβολισμός και η συνολική τοξικολογική συμπεριφορά. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη η χρήση για την οποία προορίζεται το ιδιοσκεύασμα, ο βαθμός εκθέσεώς του, η ηλικία και η κατάσταση του ασθενούς από πλευράς δυνατοτήτων αναπαραγωγής, καθώς και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι που η χρησιμοποίηση κάποιας εναλλακτικής ουσίας συνεπάγεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΚΑΡΔΙΟΤΟΝΩΤΙΚΟΙ ΓΛΥΚΟΖΙΤΕΣ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Οι παρακάτω επεξηγηματικές σημειώσεις χρησιμεύουν στην κλινική αξιολόγηση των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών και επίσης μπορούν να ισχύουν και για άλλα φάρμακα που έχουν τις ίδιες φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιά, δηλαδή θετική ινότροπο και αρνητική χρονότροπο και δρομότροπο επενέργεια.

Οι παρούσες επεξηγηματικές σημειώσεις κινούνται στο πλαίσιο των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων (οδηγία 75/318/ΕΟΚ), και αποβλέπουν αποκλειστικά στο να βοηθούν τους αιτούντες στην ερμηνεία της τελευταίας όσον αφορά τα συγκεκριμένα προβλήματα που παρουσιάζουν οι καρδιοτονωτικοί γλυκοζίτες και τα συναφή φάρμακα.

Κατά την αντιμετώπιση με τα εν λόγω φάρμακα καρδιακών παθήσεων στην κλινική πρακτική (και με βάση την πρακτική αυτή στην αξιολόγηση τέτοιων φαρμάκων όταν χορηγούνται στις καταστάσεις αυτές) συναντώνται πολλές δυσκολίες, οι οποίες, για παράδειγμα, πηγάζουν από:

— τη χαμηλή αναλογία θεραπευτικής/τοξικής δόσης των εν λόγω ουσιών,

— προβλήματα φαρμακοκινητικής, όπως η τάση να συσσωρεύονται,

— προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας,

— την πλειάδα των εξωγενών και ενδογενών παραγόντων που επηρεάζουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητά τους,

— το γεγονός ότι αναπόφευκτα, οι μελέτες για τα φάρμακα αυτά αφορούν ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση των οποίων η εξέλιξη της πάθησης δεν είναι δεδομένη, και η αιτιολογία ποικίλλει.

2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΝΑΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΑΜΗΛΗ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ/ΤΟΞΙΚΗΣ ΔΟΣΗΣ

α) **Γενικές παρατηρήσεις**

Όχι σπάνια, η μέτρια υπέρβαση της ενδεδειγμένης θεραπευτικής δόσης προκαλεί εξωκαρδιακά συμπτώματα τοξικότητας, χωρίς ένδειξη καρδιακής τοξικότητας. Επιπλέον είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η υποδοσολόγηση. Οι μέθοδοι προσδιορισμού των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα έχουν διευρύνει κάπως τις σχετικές γνώσεις, χωρίς όμως να έχει κατανοηθεί πλήρως η σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής και θεραπευτικών και τοξικών αποτελεσμάτων.

β) **Συστάσεις**

Παρά τα προβλήματα που αφορούν τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα και τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω, οι εν λόγω προσδιορισμοί πρέπει να διενεργούνται, δεδομένου ότι μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για τη σχέση απρόβλεπτων παρενεργειών με τοξικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του στους υποδοχείς ή σε άλλα όργανα-στόχους και για τη σχέση της αποτυχίας μιας θεραπείας με απρόσμενα χαμηλές τιμές. Χρήσιμο θα ήταν να παρέχονται, εφόσον αυτό είναι δυνατό, πληροφορίες ποσοτικής φύσεως για την αναλογία θεραπευτικής/τοξικής συγκέντρωσης στο πλάσμα καθώς και για τη σχέση της με τη δόση.

3. ΤΑΣΗ ΠΡΟΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ

α) **Γενικές παρατηρήσεις**

Οι καρδιοτονωτικοί γλυκοζίτες απορροφούνται με σχετικά βραδείς ρυθμούς από τους ιστούς, προσηλώνονται σε αυτούς σε ευρεία έκταση, ενώ ο χρόνος ημισείας ζωής τους είναι μακρύς και η διάρκεια επενέργειας μεγάλη. Ως εκ τούτου, οι φαρμακοκινητικοί και φαρμακοδυναμικοί παράγοντες πρέπει να προσδιορίζονται με ακρίβεια.

β) **Συστάσεις**

Προκειμένου να αποφεύγεται η υπερβολική συσσώρευση πρέπει να προσδιορίζονται σαφώς τα δοσολογικά όρια. Πρέπει να παρέχονται κλινικά και αν είναι δυνατό φαρμακοκινητικά στοιχεία, που να στηρίζουν τα δοσολογικά σχήματα χρόνιας θεραπείας, τόσο με (εφόσον κρίνεται αναγκαίο) όσο και χωρίς δόση(εις) φορτίσεως σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται η χορήγηση τέτοιων φαρμάκων, συνοδευόμενα από στοιχεία που αφορούν το χρόνο που αναμένεται να διαρρεύσει από την έναρξη της θεραπείας μέχρι τις πρώτες ενδείξεις κλινικού αποτελέσματος. Έτσι, ακόμη και αρχικές κλινικές μελέτες της επενέργειας του φαρμάκου πρέπει να συνεχίζονται περισσότερο από όσο είναι αναγκαίο για να λαμβάνονται σταθερά επίπεδα στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η διάρκεια της βασικής έρευνας εξαρτάται από τη φαρμακοκινητική του συγκεκριμένου γλυκοζίτη. Επιπλέον, όπως συμβαίνει με άλλα φάρμακα μακροχρόνιας χορήγησης, πρέπει να εξετάζονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα η αποτελεσματικότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδίως οι πιθανές κλινικές ενδείξεις συσσώρευσης, και κατά τη διάρκεια των μελετών αυτών να αναζητούνται περαιτέρω στοιχεία που να τεκμηριώνουν τον αποκλεισμό του κινδύνου συσσώρευσης.

Στην ανάλυση των δεδομένων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κλινικοί παράγοντες, όπως αυτοί που αναφέρονται στην παράγραφο 4, οι οποίοι μπορούν να μεταβάλουν ριζικά τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου.

4. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

α) **Γενικές παρατηρήσεις**

Η ύπαρξη σχετικά μικρών φαρμακοτεχνικών διαφορών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικών διακυμάνσεων των συγκεντρώσεων στο πλάσμα μεταξύ διαφορετικών ατόμων, λόγω των διαφορών στο ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών σε χορήγηση από το στόμα. Λόγω του στενού θεραπευτικού πλαισίου των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών, οι εν λόγω διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα μπορούν να είναι επιβλαβείς. Έχει δειχθεί σαφώς ότι ο παράγοντας αυτός είναι βασικής σημασίας για τους περισσότερους καρδιοτονωτικούς γλυκοζίτες. Στην κλινική πρακτική απαντώνται διάφοροι βαθμοί βιοδιαθεσιμότητας που κυμαίνονται από 3 % περίπου για την από του στόματος λαμβανόμενη ουαβαΐνη, μέχρι 90 % περίπου στην περίπτωση της διγιτοξίνης. Όσο μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα, οι διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, στο ίδιο και σε διαφορετικά άτομα, αυξάνονται.

Η από του στόματος απορρόφηση εξαρτάται από τις φαρμακοχημικές ιδιότητες του γλυκοζίτη και τη φαρμακοτεχνική μορφή του.

β) **Συστάσεις**

Στην περίπτωση που το φάρμακο διατίθεται τόσο σε ενέσιμα και ενδοφλέβια χορήγηση, όσο και σε φαρμακοτεχνικές μορφές για λήψη από το στόμα, ο ιδεώδης υπολογισμός της επί τοις εκατό βιοδιαθεσιμότητας του δισκίου, της κάψουλας ή του διαλύματος που προορίζονται για χορήγηση από το στόμα γίνεται με τη σύγκριση των φαρμακοκινητικών στοιχείων που προκύπτουν μετά από χορήγηση από το στόμα με αυτά που λαμβάνονται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Πρέπει να παρέχεται πλήρης περιγραφή των ραδιοχημικών ή άλλων βιοχημικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται σε τέτοιες μελέτες για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου ή/και των μεταβολιτών του στο πλάσμα ή τα ούρα, καθώς και η ακρίβεια, ευαισθησία και αξιοπιστία της προτεινόμενης μεθόδου. Στον υπολογισμό της υπό την καμπύλη συγκεντρώσεως-χρόνου περιοχής της σχετικής γραφικής παράστασης (AUC), πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αρκετά μακρόχρονη φάση κατανομής των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών στους διάφορους ιστούς, καθώς και η περιοχή της γραφικής παράστασης που υπολογίζεται από την παρέκταση της φάσης της αδρανοποίησης στο άπειρο.

Η ύπαρξη βιοδιαθεσιμότητας πέραν του 50 % είναι απίθανο να γίνει αποδεκτή για οποιονδήποτε καρδιοτονωτικό γλυκοζίτη. Οι ατομικές διακυμάνσεις πρέπει να προσδιορίζονται και να είναι όσο το δυνατόν μικρότερες.

Για κάθε νέο γλυκοζίτη πρέπει να προσδιορίζεται ο βαθμός διαλυτότητας in vitro. Σε περίπτωση που υπάρξουν μεταγενέστερες μεταβολές στη φαρμακοτεχνική μορφή ή επεξεργασία, πρέπει να υποβληθούν νέες και επαρκείς μελέτες του in vitro ρυθμού διαλυτότητας. Σε ορισμένες τέτοιες περιπτώσεις, ανάλογα με τα στοιχεία των in vitro μελετών και την έκταση της μεταβολής, πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης in vivo του ρυθμού και της έκτασης της απορρόφησης της νέας φαρμακοτεχνικής μορφής με την παλιά, χρησιμοποιώντας μελέτες συγκεντρώσεων στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόσεις ή πολλαπλές δόσεις.

Συνιστάται να υποβάλλονται μελέτες σταθερών επιπέδων πλάσματος κατά τη χρόνια από του στόματος χορήγηση (μελέτες πολλαπλών δόσεων).

Εφόσον καταδεικνύεται ότι ένα γνωστό και σημαντικό ποσοστό φαρμάκου απεκκρίνεται από τα ούρα χωρίς να έχει υποστεί μεταβολισμό, οι προσδιορισμοί στα ούρα μπορούν να γίνονται δεκτοί για συγκριτικές μελέτες βιοδιαθεσιμότητας.

5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

α) **Γενικές παρατηρήσεις**

Η κλινική αποτελεσματικότητα ενός γλυκοζίτη πρέπει να καταδεικνύεται σε ομάδες ασθενών με επαρκή αριθμό μελών, με κλινικά σύνδρομα που συνιστούν την κυριότερη ένδειξη των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών, π.χ. ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και ταχεία μαρμαρυγή του κόλπου. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες που αφορούν τους συγκεκριμένους ασθενείς, και στοιχεία που έχουν ληφθεί από τη χορήγηση του γλυκοζίτη σε υγιείς εθελοντές δεν ισχύουν παρουσία ενός ή περισσοτέρων από τους εν λόγω παράγοντες. Ενώ η επίδραση παραγόντων όπως το νεαρό ή το προχωρημένο της ηλικίας, η ύπαρξη νεφρικής και ηπατικής δυσλειτουργίας, μπορεί συνήθως να αξιολογείται σωστά με τη βοήθεια φαρμακοκινητικών μελετών, δεν συμβαίνει το ίδιο με παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοδυναμική, όπως η υποκαλιαιμία και η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

β) **Συστάσεις**

Είναι αναγκαίο να γίνεται πλήρης αξιολόγηση των κλινικώς σημαντικών επιδράσεων του γλυκοζίτη σε ασθενείς με μαρμαρυγή του κόλπου, καθώς και προσδιορισμός των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Παρά το γεγονός ότι είναι δυσκολότερο, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο και ίσως απαραίτητο να παρέχονται ποσοτικά στοιχεία για την καρδιακή λειτουργία (π.χ. καρδιακός δείκτης) ορισμένων τουλάχιστον ασθε-

νών με καρδιακή ανεπάρκεια και κανονικό φλεβοκομβικό ρυθμό, στους οποίους χορηγούνται καρδιακοί γλυκοζίτες με σκοπό να υπάρξει ένα θετικό ινότροπο αποτέλεσμα ή να προληφθεί η εμφάνιση ταχυαρρυθμιών. Πρέπει επίσης, εφόσον αυτό είναι δυνατό, να παρέχονται στοιχεία για τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Για τα νέα φάρμακα πρέπει να εξετάζεται η ενδεχόμενη συσχέτιση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στις μελέτες αυτές πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών. Μολονότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών αποτελούν συμπτώματα υπερδοσολογίας, τόσο οι εξωκάρδιες όσο και οι ενδεχόμενες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες (αρρυθμίες) πρέπει να περιγράφονται με ακρίβεια. Δεν είναι απαραίτητο να είναι μεγάλος ο αριθμός των ασθενών που εξετάζονται για τα ανωτέρω, όμως ο σχεδιασμός και η εκτέλεση των εξετάσεων, καθώς και η καταγραφή και ανάλυση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται με προσοχή. Είναι προτιμότερο να γίνονται οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς χωρίς τους παράγοντες περιπλοκής που προαναφέρθηκαν (4. 1),δεν πρέπει όμως να αποκλείονται αυτομάτως τα στοιχεία που λαμβάνονται από ασθενείς με επιπλοκές.

6. ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ ΑΚΡΙΒΟΥΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Οι οποιεσδήποτε δοσολογικές προτάσεις (συμπεριλαμβανομένων και των δόσεων φορτίσεως) πρέπει να τεκμηριώνονται σε έγκυρα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η σύσταση δοσολογικών σχημάτων τα οποία διαφέρουν από τα συνήθη πρέπει να βασίζεται σε τεκμηριωμένες παρατηρήσεις, σε κατάλληλα κλινικά σύνδρομα όπως η ταχεία μαρμαρυγή του κόλπου, η νεφρική, ηπατική ή θυρεοειδική δυσλειτουργία, ή σε παρατηρήσεις κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού (ανάταξη). Στην περίπτωση που οι αιτούντες προβάλλουν ειδικά χαρακτηριστικά ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις, τα παραπάνω πρέπει να τεκμηριώνονται σε κατάλληλες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες.

7. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΔΕΛΤΙΑ (DATA SHEETS) ΚΑΙ ΤΑ ΕΝΤΥΠΑ ΟΔΗΓΙΩΝ (DIRECTIONS FOLDERS)

α) **Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα**

Πάντοτε πρέπει να προτείνονται δοσολογικά σχήματα για τα παιδιά, τους ηλικιωμένους ασθενείς και άλλες ομάδες για τις οποίες απαιτούνται ειδικά δοσολογικά σχήματα. Δεδομένου ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα των καρδιακών γλυκοζιτών μπορεί να επηρεάζεται από πλήθος ενδογενών και εξωγενών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραγόντων, και οι περισσότεροι από αυτούς εμφανίζονται σε σοβαρές κλινικές καταστάσεις, πρέπει να γίνονται δοσολογικές συστάσεις (μεταβολές της δόσης ή των μεσοδιαστημάτων μεταξύ διαδοχικών δόσεων, ή άλλα θεραπευτικά μέτρα) για τις επόμενες καταστάσεις, ανεξάρτητα από το αν οι συστάσεις βασίζονται σε κλινικά στοιχεία:

— νεφρική υπολειτουργία,

— υπατική ανεπάρκεια,

— υπο- και υπερθυρεοειδισμός,

— νέα και ηλικιωμένα άτομα.

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή στη χορήγηση καρδιακών γλυκοζιτών στις εξής καταστάσεις:

— υποκαλιαιμία,

— υπερασβεστιαιμία,

— υπομαγνησιαιμία,

— αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού (ανάταξη),

— καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

β) **Αλληλεπιδράσεις**

Εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχουν αλληλεπιδράσεις και ότι αυτές είναι κλινικώς σημαντικές, αυτές πρέπει να μελετώνται διεξοδικά και να αναφέρονται στο έντυπο οδηγιών (directions folder).

γ) **Προφυλάξεις**

Πρέπει να παρέχεται κάθε πληροφορία σχετικά με τα θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση ατυχημάτων υπερβολικής λήψεως δόσεων ή ηθελημένης (αυτο) δηλητηρίασης.

8. ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

Λόγω του στενού θεραπευτικού πλαισίου των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών και της ανάγκης για προσεκτική εξατομίκευση της δοσολογίας, είναι εξαιρετικά απίθανο να ανταποκρίνονται οι ειδικοί φαρμακευτικοί συνδυασμοί καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών στα πρότυπα που ορίζουν οι προδιαγραφές και πρωτόκολλα (βλέπε τις επεξηγηματικές σημειώσεις για τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Οι παρούσες επεξηγηματικές σημειώσεις κινούνται στο πλαίσιο των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων (οδηγία 75/318/ΕΟΚ) καθώς και της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ [1], και αποβλέπουν αποκλειστικά στο να βοηθούν τους αιτούντες στην ερμηνεία των εν λόγω κειμένων όσον αφορά τα ειδικά κλινικά προβλήματα που συνδέονται με την τεκμηρίωση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των αντισυλληπτικών από του στόματος.

Οι παρούσες σημειώσεις αφορούν κυρίως τα αντισυλληπτικά που έχουν ορμονική δράση και χορηγούνται στις γυναίκες από το στόμα. Εξυπακούεται ότι, όσον αφορά άλλα αντισυλληπτικά που υπόκεινται στις νομοθετικές διατάξεις περί φαρμάκων, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας γίνεται με ανάλογες αλλά όχι αναγκαστικά τις ίδιες μεθόδους.

Για τα αντισυλληπτικά σκευάσματα που περιλαμβάνουν δύο ή περισσότερες δραστικές ουσίες πρέπει να διερευνούνται τα σημεία που αναφέρονται στις επεξηγηματικές σημειώσεις για τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς, δηλαδή οι ιδιότητες των μεμονωμένων δραστικών ουσιών και η συμβολή τους στο συνολικό αποτέλεσμα.

Στις περιπτώσεις όπου ένα νέο αντισυλληπτικό μπορεί να θεωρηθεί ως τροποποίηση κάποιου άλλου με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ιδίως στις περιπτώσεις όπου μεταβάλλεται ελαφρά η δοσολογία ή αντικαθίσταται ένα οιστρογόνο από κάποιο άλλο αποδεκτό οιστρογόνο), είναι δυνατό να απλοποιηθούν οι δοκιμασίες, εφόσον η θεωρητική βάση στην οποία στηρίζεται το νέο σκεύασμα είναι τεκμηριωμένη.

2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ-ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι κλινικές-φαρμακολογικές μελέτες που διεξάγονται με κάποιο αντισυλληπτικό από του στόματος (και στην περίπτωση ειδικού φαρμακευτικού συνδυασμού με καθεμία από τις δραστικές ουσίες του) πιθανότατα θα ανταποκρίνονται στα πρότυπα που καθορίζονται στο τρίτο μέρος των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων, κεφάλαιο ΙΙ στοιχείο Α σημεία 1 έως 4, εφόσον προβλέπεται να παρέχουν στοιχεία για:

α) τη φαρμακολογική ενέργεια ή ενέργειες στον άνθρωπο, μέσω της οποίας (των οποίων) επιτυγχάνεται το αντισυλληπτικό αποτέλεσμα·

β) άλλες φαρμακολογικές επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα και στη διαδικασία αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στη δραστηριότητα του υποθαλάμου και της υπόφυσης, στην ενδοκρινή δραστηριότητα των ωοθηκών, στην ωορρηξία, στην ιστολογία και τη βιοχημική δραστηριότητα του ενδομητρίου, στη βλέννη του τραχήλου της μήτρας και στην εκκριτική δραστηριότητα και την κυτταρολογία του κόλπου. Οι επιδράσεις στη λειτουργία των σαλπίγγων, οι οποίες δεν είναι δυνατό σήμερα να μελετηθούν στον άνθρωπο, μπορούν να διερευνηθούν σε ζώα·

γ) την έκταση της προγεσταγόνου, οιστρογόνου, ανδρογόνου, κορτικοστεροειδικής επίδρασης και των άλλων ορμονικών και αντιορμονικών επιδράσεων που έχει το προϊόν και καθεμία από τις δραστικές ουσίες του στον άνθρωπο. Η ποσοτική μελέτη ορισμένων από τις επιδράσεις αυτές (ιδίως της ανδρογόνου και αντιανδρογόνου), από κλινική-φαρμακολογική άποψη, μπορεί να είναι δύσκολη, είναι όμως δυνατό να συναχθούν συμπεράσματα για τα παραπάνω από μελέτες σε ζώα και από τις παρενέργειες που εμφανίζονται κατά τις δοκιμασίες αποτελεσματικότητας·

δ) τη φύση της ορμονικής δραστηριότητας των κυρίων μεταβολιτών·

ε) τις ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που είναι δυνατό να παραβλάψουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος·

ζ) τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να εμφανιστούν με προϊόντα του τύπου αυτού ακόμη και σε πολύ μικρό αριθμό ατόμων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αφορούν την ηπατική λειτουργία, τη δραστηριότητα των επινεφριδίων, το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων, τον αιμοστατικό μηχανισμό και τη θυρεοειδική λειτουργία.

3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Οι κλινικές μελέτες που αφορούν ένα αντισυλληπτικό από του στόματος πιθανότατα θα ανταποκρίνονται στα πρότυπα που καθορίζονται στο τρίτο μέρος των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων, κεφάλαιο ΙΙ στοιχείο Β, εφόσον διέπονται από τις εξής αρχές:

(1) ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.

α) **Πληθυσμιακές ομάδες που συμμετέχουν στη δοκιμασία**

Οι πληθυσμιακές ομάδες επί των οποίων διεξάγεται η μελέτη πρέπει να είναι συγκρίσιμες με αυτές της χώρας ή των χωρών όπου προτείνεται η θέση σε κυκλοφορία του προϊόντος. Παράγοντες όπως οι διαιτητικές συνθήκες, οι ενδημικές νόσοι, το βάρος του σώματος, ο αναλφαβητισμός, κά. μπορούν να αλλοιώσουν σε σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα κάποιας αντισυλληπτικής μεθόδου.

β) **Απαιτούμενη ευρύτητα των δοκιμασιών**

Οι κλινικές δοκιμασίες πρέπει να έχουν το απαιτούμενο εύρος ώστε να επιτρέπουν την έγκυρη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας [βάσει του Pearl Index και της μεθόδου του Πίνακα Ζωής (Life Table)] και της συχνότητας εμφανίσεως ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην πράξη απαιτείται η μελέτη 20 000 περίπου κύκλων θεραπείας όταν πρόκειται για κάποιο εντελώς νέο αντισυλληπτικό προϊόν (π.χ. όταν το προγεσταγόνο του είναι νέο). Όταν οι δοκιμασίες αφορούν κάποιο προϊόν που αποτελεί τροποποίηση υφισταμένου, είναι δυνατό μερικές φορές να συνάγονται έγκυρα συμπεράσματα από μικρότερο αριθμό κύκλων θεραπείας.

Δεδομένου ότι τόσο τα αποτελέσματα του προϊόντος, όσο και η συνέπεια με την οποία λαμβάνεται, μπορούν να μεταβάλλονται σε συνθήκες μακροχρόνιας λήψεως, ένα σημαντικό μέρος του συνολικού πληθυσμού υπό μελέτη πρέπει να έχει χρησιμοποιήσει το αντισυλληπτικό για διάστημα όχι μικρότερο των δώδεκα μηνών, δηλαδή το ένα τέταρτο περίπου του συνόλου των διαθέσιμων στοιχείων πρέπει να προέρχεται από παρατεταμένη λήψη.

Μολονότι η ευρείας κλίμακας μελέτη ενός αντισυλληπτικού από του στόματος πρέπει κατά κανόνα νά διεξάγεται σε πολλά κέντρα, μόνο τα στοιχεία που παρέχονται από τα κέντρα που απέκτησαν σημαντική εμπειρία με το συγκεκριμένο προϊόν πρέπει να περιλαμβάνονται στη συνολική ανάλυση.

γ) **Παράγοντες που πρέπει να εξετάζονται κατά την εισδοχή ατόμων σε μελέτη που αφορά το αντισυλληπτικό προϊόν**

Κατά τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση που πραγματοποιούνται κατά την εισδοχή ατόμων στη δοκιμασία, πρέπει να γίνεται λεπτομερής καταγραφή των παραγόντων κινδύνου, των σχετικών αντενδείξεων και άλλων στοιχείων που ενδέχεται να έχουν σημασία στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι εξής:

— ηλικία,

— παχυσαρκία,

— κάπνισμα (ποσότητα-συνήθειες κλπ.),

— κατανάλωση οινοπνευματωδών,

— καρδιαγγειακές παθήσεις,

— ψυχικές διαταραχές ή συμπτώματα,

— ημικρανίες,

— ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές,

— επιληψία,

— αναιμία,

— διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού,

— διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας,

— ηπατικές διαταραχές,

— νεοπλάσματα.

Πρέπει να διερευνάται το μαιευτικό, γυναικολογικό και αντισυλληπτικό ιστορικό και να καταγράφεται η πρόσφατη ή η τρέχουσα λήψη φαρμάκων.

Οπωσδήποτε τα στοιχεία που θα προκύψουν όσον αφορά ορισμένα από τα παραπάνω στοιχεία θα αποκλείουν έναν αριθμό ατόμων από τη δοκιμασία.

δ) **Καταγραφή των στοιχείων**

Σε μια μελέτη αντισυλληπτικών συνιστάται τα στοιχεία που αφορούν τον κάθε ασθενή να καταγράφονται σε κατάλληλα έντυπα, όπως αυτό που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Τα άτομα που λαμβάνουν μέρος στη δοκιμασία πρέπει να εξετάζονται ανά διαστήματα όχι μεγαλύτερα των τριών μηνών.

Όλα τα άτομα που συμμετέχουν σε τέτοιες μελέτες πρέπει να υφίστανται περιοδικά γυναικολογική εξέταση η οποία θα περιλαμβάνει τη λήψη κολπικού επιχρίσματος, καθώς και εξέταση του μαστού, του βάρους και της πίεσης του αίματος, δοκιμασία σακχαρουρίας, τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού των καταμηνίων κύκλων και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες υπάρχουν υπόνοιες. Οι παρεμπίπτουσες νόσοι καθώς και οι διαταραχές που διαπιστώνει ο ασθενής, όπως και οι μεταβολές του libido, πρέπει να καταγράφονται.

Στις υποομάδες πρέπει να διεξάγονται διεξοδικές εργαστηριακές εξετάσεις για τον εντοπισμό τυχόν αποκλίσεων από τα φυσιολογικά επίπεδα όσον αφορά την κατάσταση του ενδομητρίου, την ηπατική λειτουργία, το μεταβολισμό των λιπιδίων, τις αιματολογικές παραμέτρους, την ποσοστιαία αναλογία λευκωματι-

νών και σφαιρινών, τους ηλεκτρολύτες του ορού, τη σύσταση των ούρων, τη λειτουργία των επινεφριδίων, το μεταβολισμό των υδατανθράκων και κάθε παράμετρο που τα φαρμακολογικά και τοξικολογικά ευρήματα μπορεί να αφορούν. Στις περιπτώσεις εντοπισμού σαφών ανωμαλιών, ο ασθενής πρέπει να υφίσταται κλινική εξέταση και να καταγράφονται τα ευρήματα, ανεξάρτητα με το κατά πόσον το συγκεκριμένο άτομο εξακολουθεί να συμμετέχει στη δοκιμασία.

Οι ασθενείς που έγιναν δεκτοί στη μελέτη παρά το γεγονός ότι παρουσίαζαν κατά την εκδοχή τους ορισμένους παράγοντες κινδύνου ή λειτουργικές διαταραχές, πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, και μάλιστα στους τομείς που παρουσίαζαν τα προβλήματα αυτά.

Στις περιπτώσεις αποτυχίας της αντισύλληψης πρέπει να καταγράφονται στοιχεία για την εγκυμοσύνη και την κατάσταση του βρέφους ή του εμβρύου και να αξιολογείται η πιθανότητα της μη συμμόρφωσης του ασθενούς στις οδηγίες εφαρμογής της αντισύλληψης.

Όταν κάποιο άτομο αποχωρεί από τη μελέτη πρέπει να καταγράφονται οι λόγοι της αποχώρησης, και, εφόσον είναι δυνατό, πρέπει να παρακολουθείται το άτομο μετά την αποχώρηση προκειμένου να προσδιορισθεί ο χρόνος της επανάληψης της εμμηνορρυσίας και της γονιμότητας καθώς και οι τυχόν επιπτώσεις σε επακόλουθη εγκυμοσύνη.

Συνέχιση της παρακολούθησης. Για τα άτομα που παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές των μεταβολικών λειτουργιών, πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση, προκειμένου να διερευνάται το κατά πόσον και το πότε οι λειτουργίες αυτές επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την περάτωση της δοκιμασίας.

ε) **Ανάλυση των στοιχείων**

i) *Γενικά*

Τα στοιχεία που αφορούν την αποτελεσματικότητα, τον έλεγχο του κύκλου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα, πρέπει να παρουσιάζονται τόσο σε επίπεδο συνολικού προγράμματος δοκιμασιών όσο και σε επίπεδο μεμονωμένων μελετών και να αναλύονται, προκειμένου να εντοπισθεί η ενδεχόμενη σχέση τους με παράγοντες που είναι δυνατό να επηρεάουν τα ευρήματα.

ii) *Αποτελεσματικότητα*

Στην περίπτωση που σημειώθηκαν εγκυμοσύνες κατά τη διάρκεια της μελέτης, πρέπει να υποβάλλεται λεπτομερής ανάλυση κάθε περίπτωσης.

iii) *Έλεγχος κύκλου*

Τα στοιχεία που αφορούν τον έλεγχο του κύκλου πρέπει να καταγράφονται και να παρουσιάζονται κατά τρόπον ώστε να είναι σαφής η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των εμμηνορρυσιακών διαταραχών, των κηλιδώσεων, των ενδιάμεσων αιμορραγιών και της αμηνόρροιας και έτσι να διακρίνεται κάθε διαφορά μεταξύ ατόμων ή για κάποιο χρονικό διάστημα. Είναι χρήσιμο να προσδιορίζεται σε ποιο βαθμό τέτοιου είδους γεγονότα θεωρήθηκαν αποδεκτά από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και τα άτομα που τους παρακολουθούσαν.

iv) *Εργαστηριακά ευρήματα*

Τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα πρέπει να αναλύονται επίσης προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενο να συσχετίζονται με κλινικά ευρήματα στα συγκεκριμένα άτομα.

ζ) **Απόλυτη και σχετική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια**

Ένα αντισυλληπτικό από του στόματος θεωρείται αποτελεσματικό εφόσον ο βαθμός της αντισύλληψης που επιτυγχάνεται, όταν το προϊόν χρησιμοποιείται από ένα φυσιολογικό πληθυσμό υπό πραγματικές συνθήκες, δεν είναι μικρότερος από αυτόν που επιτυγχάνεται με άλλες αντισυλληπτικές μεθόδους ευρείας αποδοχής. Το ενδεχόμενο μικρότερου βαθμού αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι ανεκτό, εφόσον αντισταθμίζεται από πλεονεκτήματα όσον αφορά την ασφάλεια και την ανοχή, και εφόσον οι πιθανότητες αποτυχίας της αντισύλληψης μπορούν να προσδιορίζονται ποσοτικά και να εξηγούνται με σαφήνεια στα κείμενα που προορίζονται για τον χρήστη.

Ένα αντισυλληπτικό από του στόματος θεωρείται μη επιβλαβές εφόσον οι ανεπιθύμητες ενέργειές του δεν είναι σοβαρότερες ή μεγαλύτερης διάρκειας από αυτές των αντισυλληπτικών από του στόματος που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως, και εφόσον δεν προκαλεί επίμονες διαταραχές της εμμηνορρυσίας κατά τη μακροχρόνια λήψη, ή επίμονες μεταβολές μετά την διακοπή λήψεως.

η) **Μελέτες μετά τη θέση σε κυκλοφορία**

Μολονότι οι οδηγίες 65/65/ΕΟΚ και 75/318/ΕΟΚ δεν απαιτούν τη διενέργεια μελετών μετά τη θέση σε κυκλοφορία, καλούνται αυτοί που προτείνουν τη θέση σε κυκλοφορία ενός νέου τύπου αντισυλληπτικού από του στόματος να εξετάζουν τη δυνατότητα εξακολούθησης μακροπρόθεσμων κλινικών δοκιμασιών και ελέγχων μετά τη θέση σε κυκλοφορία του προϊόντος. Κάτι τέτοιο θα διευκόλυνε σε μεγάλο βαθμό την αξιολόγηση των εκθέσεων σχετικά με τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΟΥ ΧΡΗΣΤΗ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Η παρούσα σημείωση δίδει τις πληροφορίες για τα αντισυλληπτικά από του στόματος οι οποίες θα έπρεπε να παρέχονται στο χρήστη των προϊόντων αυτών στο έντυπο (άρθρο 6 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ).

Πρέπει να σημειωθεί ότι:

α) Η παρούσα σημείωση απευθύνεται αποκλειστικά στη γυναίκα που χρησιμοποιεί το προϊόν, και ως εκ τούτου τα θέματα που διαλαμβάνει είναι επιλεγμένα και γραμμένα σε μη τεχνική γλώσσα. Εάν οι εσωτερικές οδηγίες προορίζονται να παρέχουν πληροφορίες στο γιατρό ή το φαρμακοποιό, θα πρέπει να είναι πολύ εκτενέστερες. Στην περίπτωση αυτή, είναι σκόπιμο να διαχωρίζονται οι τεχνικές πληροφορίες από αυτές που απευθύνονται στο χρήστη του φαρμάκου.

β) Η παρούσα σημείωση αντανακλά το σημερινό επίπεδο γνώσεων και αναφέρεται στα αντισυλληπτικά από του στόματος τα οποία περιέχουν προγεστογόνες ουσίες και οιστρογόνα, που χρησιμοποιούνται για την αναστολή της ωορρηξίας. Για αντισυλληπτικά άλλου τύπου ίσως να απαιτείται κάποια τροποποίηση του παρόντος κειμένου.

γ) Η παρούσα σημείωση κινείται σε γενικά πλαίσια. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι σκοπιμότερη η παροχή λεπτομερέστερων ή εκτενέστερων λεπτομερειών, ή η παράλειψη σημείων τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην εκάστοτε εθνική πραγματικότητα.

δ) Το κείμενο πρέπει να είναι εύκολα κατανοητό από το μέσο χρήστη αντισυλληπτικών.

ε) Η σειρά παροχής των πληροφοριών δεν χρειάζεται οπωσδήποτε να είναι αυτή του παρόντος επεξηγηματικού σημειώματος.

2. ΦΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Πρέπει να προσδιορίζεται η φύση του προϊόντος και ο(οι) σκοπός(οί) για τον(τους) οποίο(ους) προορίζεται. Στις περιπτώσεις λοιπόν που κάποιο προϊόν προορίζεται να χρησιμοποιηθεί τόσο ως αντισυλληπτικό όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς, αυτό πρέπει να διευκρινίζεται.

3. Η ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ

Το τμήμα αυτό είναι σκόπιμο να περιλαμβάνει ενδείξεις του ακόλουθου τύπου:

α) «πρέπει να συμβουλευθείτε το γιατρό σας προτού αρχίσετε να παίρνετε το ιδιοσκεύασμα αυτό. Μόνο εκείνος μπορεί να κρίνει αν είναι κατάλληλο για σας. Πρέπει επίσης να συμβουλεύεστε το γιατρό σας προτού αλλάξετε ένα αντισυλληπτικό από του στόματος με κάποιο άλλο·

β) σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι γενικά σκόπιμο να καταφεύγετε στα αντισυλληπτικά από του στόματος. Έχει μεγάλη σημασία να αναφέρετε στο γιατρό σας αν είχατε ποτέ κάποια από τις εξής παθήσεις:

— θρόμβους στα πόδια ή τους πνεύμονες,

— εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιακές προσβολές ή στηθάγχη,

— καρκίνο ή όγκο, ή υπόνοια για ενδεχόμενη ύπαρξή τους,

— ασυνήθιστη αιμορραγία του κόλπου, χωρίς να έχει εξακριβωθεί η αιτιολογία της,

— ίκτερο.

Για τον ίδιο λόγο πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας αν υπάρχουν λόγοι που σας κάνουν να πιστεύετε ότι είστε ήδη έγκυος·

γ) σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό ο γιατρός να θέλει να πάρει ορισμένες ιδιαίτερες προφυλάξεις ή να σας συμβουλεύσει να χρησιμοποιήσετε άλλο είδος αντισύλληψης. Βεβαιωθείτε ότι όντως γνωρίζει εάν είχατε ποτέ:

— κάποια ανωμαλία στο μαστό η απέκκριση από το μαστό,

— διαβήτη,

— υψηλή πίεση του αίματος,

— υψηλά επίπεδα λίπους στο αίμα,

— ημικρανία,

— καρδιακή πάθηση,

— πάθηση των νεφρών,

— επιληψία,

— κώφωση,

— κατάθλιψη,

— ινώματα της μήτρας,

— πάθηση της χοληδόχου κύστεως.

Για τον ίδιο λόγο πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας αν και πόσο καπνίζετε, (το πολύ κάπνισμα αυξάνει τις πιθανότητες να εμφανιστούν ορισμένες παρενέργειες), καθώς και για τυχόν φάρμακα στα οποία χρειάζεται να καταφεύγετε συχνά, συμπεριλαμβανομένων των αναλγητικών.».

4. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ ΤΟ ΠΡΟΪΟΝ ΑΥΤΟ

Το τμήμα αυτό πρέπει να περιλαμβάνει:

α) σαφείς οδηγίες όσον αφορά:

— την ημέρα λήψεως του πρώτου δισκίου,

— την ώρα που πρέπει να λαμβάνεται το δισκίο (εφόσον έχει σημασία),

— τη διάρκεια της λήψεως σε κάθε κύκλο,

— τη σειρά με την οποία πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα δισκία (στην περίπτωση που η τοποθέτησή τους στη συσκευασία ακολουθεί μία συγκεκριμένη σειρά),

— την ημέρα κατά την οποία πρέπει να αρχίσει πάλι η θεραπεία κατά το δεύτερο και τους επόμενους κύκλους·

β) σαφείς οδηγίες για το τι πρέπει να κάνει ο χρήστης σε περίπτωση που:

— ξεχάσει να πάρει έγκαιρα ένα ή περισσότερα δισκία,

— εμφανίζεται αιμορραγία εκ διακοπής («withrawal bleeding»)·

γ) πρέπει να επισημαίνονται οι συνθήκες υπό τις οποίες επηρεάζεται η αξιοπιστία του σκευάσματος. Αυτές μεταβάλλονται ανάλογα με τη φύση και τη δοσολογία του προϊόντος, μπορεί όμως να περιλαμβάνουν τον πρώτο κύκλο θεραπείας (ιδιαίτερα στην περίπτωση που έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως σκεύασμα με μεγαλύτερη δόση δραστικής ουσίας), την ταυτόχρονη λήψη ορισμένων άλλων φαρμάκων, και την εμφάνιση εμέτων και σοβαρής διάρροιας.

5. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

α) πρέπει να αναφέρεται σε γενικές γραμμές η αξιοπιστία (αποτελεσματικότητα) του σκευάσματος·

β) πρέπει να συνιστάται στο χρήστη να ενημερώνει τους άλλους γιατρούς ή χειρούργους τους οποίους συμβουλεύεται για οποιαδήποτε αιτία, για το γεγονός ότι παίρνει αντισυλληπτικά από του στόματος, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να είναι σημαντικό για τη διάγνωση ή τη θεραπεία·

γ) πρέπει να συνιστάται στο χρήστη να επισκέπτεται πάλι το γιατρό που του συνέστησε να παίρνει το φαρμακευτικό προϊόν, ανά τακτά διαστήματα, σε χρόνο που θα συμφωνήσουν από κοινού, και ιδίως:

— στην περίπτωση που εμφανίζονται σοβαρά συμπτώματα στο διάστημα που παίρνει το φάρμακο,

— στην περίπτωση που έχει κάποιο λόγο να υποψιάζεται ότι συνέλαβε,

— πριν από την επανέναρξη της θεραπείας που ακολουθεί τη διακοπή της,

— πριν από την επανέναρξη της θεραπείας μετά από εγκυμοσύνη ή κατά τη γαλουχία·

δ) πρέπει να γίνεται ενημέρωση του χρήστη για το τι ενδέχεται να επακολουθήσει όταν διακόψει τη λήψη του σκευάσματος (π.χ. το χρόνο εμφάνισης του επόμενου κύκλου και την ανάκτηση της γονιμότητας) και να συνιστάται σ' αυτόν να επισκεφθεί εκ νέου τον γιατρό στην περίπτωση που συμβεί κάτι ασυνήθιστο μετά τη διακοπή·

ε) πρέπει να συνιστάται στη γυναίκα που επιθυμεί να καταστεί έγκυος να αποφεύγει τη σύλληψη επί τρίμηνο μετά τη διακοπή της αντισύλληψης από του στόματος, κατά τρόπον ώστε η αναπαραγωγική λειτουργία να επανέλθει πλήρως στο φυσιολογικό ρυθμό της.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

α) πρέπει να αναφέρονται οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και ορισμένες ενδείξεις για το κατά πόσον είναι συχνότερες κατά την έναρξη της θεραπείας. Μεταξύ των ενεργειών αυτών πρέπει να αναφέρονται τα γαστρεντερικά συμπτώματα, οι ελαφρείς πονοκέφαλοι, οι ενοχλήσεις και οι εξοιδήσεις του μαστού, η ελαφρά αύξηση του βάρους, το χλόασμα και η ελαφρά κατάθλιψη. Πρέπει να περιγράφονται επίσης οι επιπτώσεις του συγκεκριμένου προϊόντος στον καταμήνιο κύκλο·

β) πρέπει να αναφέρονται οι λιγότερο συχνές αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως η θρόμβωση και η χολόσταση, και να επισημαίνονται οι προειδοποιητικές ενδείξεις των οποίων η εμφάνιση πρέπει να οδηγήσει σε άμεση επαφή με το γιατρό, όπως:

— απεκκρίσεις του μαστού και σχηματισμός οζιδίων στο μαστό,

— σημαντικές μεταβολές των χαρακτηριστικών του καταμηνίου κύκλου,

— εμφάνιση έντονων κολπικών εκκριμάτων,

— ίλιγγοι, τάση προς λιποθυμία,

— ίκτερος,

— ξαφνική εξασθένιση της όρασης,

— ξαφνικός πόνος στο θώρακα ή την κοιλιά,

— πόνος ή οίδημα στα κάτω άκρα,

— σοβαρός πονοκέφαλος ή ημικρανία,

— οποιοδήποτε μη αναμενόμενο σύμπτωμα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΔΕΛΤΙΑ ΓΙΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Λόγω της ευρύτητας του φάσματος των διαθέσιμων αντιμικροβιακών προϊόντων και της συνθετότητας των πληροφοριών που απαιτούνται για καθένα από αυτά, προκειμένου να γίνει η καλύτερη δυνατή επιλογή και χρήση προϊόντος για κάθε περίπτωση, η μέχρι κάποιου βαθμού τυποποίηση της παρουσίασης των τεχνικών στοιχείων για προϊόντα του εν λόγω τύπου προσφέρει πλεονεκτήματα.

Με το παρόν έγγραφο δεν επιδιώκεται η αντικατάσταση ή η τροποποίηση κάποιου υφιστάμενου ή μελλοντικού εθνικού ή διεθνούς οδηγού για την παρουσίαση «πληροφοριακών δελτίων» (data sheets), «τεχνικών δελτίων» (fiche techniques) ή «πληροφοριακού ένθετου» (package inserts) παρά μόνο επισημαίνονται τα σημεία στα οποία πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη σύνταξη τέτοιων εγγράφων που αφορούν αντιμικροβιακά φάρμακα και προτείνονται τρόποι καλύτερης διατύπωσης των πληροφοριακών στοιχείων.

Οι παρούσες οδηγίες αφορούν όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα, ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης ή τη φαρμακοτεχνική μορφή.

Στην παρουσίαση των στοιχείων που αφορούν ένα αντιμικροβιακό φάρμακο, οι συγκρίσεις με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να αναφέρονται με την κοινή ονομασία, είναι σκόπιμες μόνον εφόσον αποτελούν σημαντικό παράγοντα κατανόησης των ιδιοτήτων του φαρμάκου.

Λόγω της πιθανότητας μεταβολών της αντοχής μικροοργανισμών, τα πληροφοριακά δελτία για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες πρέπει να χρονολογούνται και να αναθεωρούνται όποτε αυτό είναι αναγκαίο.

2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το κείμενο πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα τμήματα, με την εξής διευθέτηση και με τους ακόλουθους τίτλους, σύμφωνα με το άρθρο 4Α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.

— σύνθεση,

— μικροβιολογία,

— φαρμακοκινητική,

— ενδείξεις,

— αντενδείξεις.

— χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης,

— χορήγηση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας,

— κίνδυνοι,

— προφυλάξεις,

— αλληλεπιδράσεις,

— δοσολογία και άλλες οδηγίες χρήσεως,

— ανεπιθύμητες ενέργειες,

— τοξικολογία στον άνθρωπο και αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας,

— αποθήκευση και σταθερότητα,

— συσκευασία.

Η παραπάνω συγκρότηση δεν εφαρμόζεται απαρεγκλίτως σε κάθε τύπο παρουσίασης αντιμικροβιακού παράγοντα. Για παράδειγμα, για ορισμένα φάρμακα εξωτερικής χρήσεως ή φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα, αρκεί να αναφέρεται το γεγονός αυτό αντί να περιλαμβάνεται λεπτομερώς φαρμακοκινητική έκθεση. Στην περίπτωση όμως που η απορρόφηση του εν λόγω τύπου φαρμάκου αυξάνεται σημαντικά λόγω βλάβης του δέρματος ή του εντέρου, αυτό πρέπει να δηλώνεται.

Οι παρακάτω τομείς έχουν ιδιαίτερη σημασία για τις αντιμικροβιακές ουσίες:

α) **Μικροβιολογία**

Πρέπει να αναφέρεται η κατάταξη, η σύσταση και ο τρόπος δράσεως του φαρμάκου. Πρέπει επίσης να αναφέρονται οι ευαίσθητες στο φάρμακο ομάδες μικροοργανισμών. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να στηρίζονται σε δοκιμασίες στις οποίες χρησιμοποιούνται πολλαπλά, προσφάτως απομονωθέντα, μη επιδημιολογικώς σχετιζόμενα στελέχη από κάθε είδος στο οποίο ο αιτών δηλώνει ότι το φάρμακο επιδρά. Πρέπει να δίδεται προσοχή στους μικροοργανισμούς που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι ή που δεν είναι ευαίσθητοι στο φάρμακο, ιδίως όταν, λόγω της σύστασης του φαρμάκου, κάτι τέτοιο δεν αναμενόταν. Το κείμενο πρέπει να καθιστά σαφές σε ποια έκταση, πόσο γρήγορα και υπό ποίους όρους αναπτύσσεται αντοχή. Η τυχόν ανάπτυξη διασταυρούμενης αντοχής με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες πρέπει να αναφέρεται. Πρέπει επίσης, εφόσον αυτό είναι δυνατό, να αναφέρονται και τα όρια (break points).

Στην περίπτωση που περιλαμβάνονται στοιχεία για την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (minimum inhibitory concentration-MIC), για να είναι αυτά έγκυρα πρέπει να ανταποκρίνονται στις εξής απαιτήσεις:

— οι ευαίσθητοι μικροοργανισμοί πρέπει να περιλαμβάνονται κατά ομάδες σε πίνακα, κατ' αύξουσα σειρά τιμών ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC),

— πρέπει να περιγράφονται εν συντομία οι προδιαγραφές που αφορούν τις μικροβιολογικές μεθόδους προσδιορισμού των τιμών MIC, για παράδειγμα η ποσότητα του ενοφθαλμιζόμενου υλικού, η καταγωγή των οργανισμών και ο αριθμός των δοκιμασθέντων στελεχών, το μέσο και η ημερομηνία της μελέτης.

— η ύπαρξη μεγάλης διάστασης ή προσέγγισης στις τιμές MIC και MBC (ελάχιστη βακτηριοκτόνος συγκέντρωση — minimum bacteriocidal concentration) πρέπει να αναφέρεται. Όταν επιτυγχάνονται, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής χορήγησης, συγκεντρώσεις οι οποίες in vitro είναι βακτηριοκτόνες, αυτό μπορεί να αναφέρεται εφόσον είναι κλινικώς σημαντικό. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να προσδιορίζονται οι ενεχόμενοι μικροοργανισμοί και ο τόπος όπου επετεύχθησαν οι συγκεντρώσεις.

Στην περίπτωση που διαπιστώνεται σημαντικού βαθμού συνέργεια ή ανταγωνισμός με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα, το γεγονός πρέπει να επισημαίνεται.

β) **Φαρμακοκινητική**

Συνιστάται η συγκέντρωση των στοιχείων για τη φαρμακοκινητική στον άνθρωπο σε τέσσερις επι μέρους τομείς που αφορούν την απορρόφηση, την κατανομή, το βιομετασχηματισμό (μεταβολισμό) και την απέκκριση.

i) *Βιοδιαθεσιμότητα και απορρόφηση*

Πρέπει να αναφέρεται η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας του φαρμάκου.

Πρέπει να αναφέρονται οι παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά το βαθμό και ρυθμό απορρόφησης.

ii) *Κατανομή και επίπεδα πλάσματος*

Για τα αντιμικροβιακά φάρμακα πρέπει να αναφέρονται τα κλινικώς σημαντικά στοιχεία που αφορούν την κατανομή.

Τα ακόλουθα σημεία είναι πολύ σημαντικά:

— οι μέσες μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος, μετά από χορήγηση διά της κατάλληλης οδού, προσδιορίζοντας τη χορηγούμενη δόση, το δοσολογικό σχήμα και τα χρονικά διαστήματα στα οποία επιτυγχάνεται μια μέγιστη συγκέντρωση. Στην περίπτωση που η ατομική διακύμανση της συγκέντρωσης του φαρμάκου είναι μεγάλη, το γεγονός αυτό πρέπει να επισημαίνεται,

— ο χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα,

— η διάχυση σε άλλα σωματικά υγρά, στο βαθμό που αφορά τις ενδείξεις ή/και την τοξικότητα,

— σε περίπτωση ενδοκυτταρικής διείσδυσης του φαρμάκου, το γεγονός αυτό πρέπει να αναφέρεται,

— όταν η κατανομή είναι κυρίως εξωκυτταρική, αρκεί να αναφέρεται η συγκέντρωση ελευθέρου φαρμάκου στο πλάσμα,

— στο βαθμό που αυτό αφορά τη θεραπευτική χρήση, τα όργανα ή οι ιστοί όπου η διείσδυση του φαρμάκου είναι μικρή (π.χ. οφθαλμός, προστάτης, ΚΝΣ) πρέπει να αναφέρονται,

— στις περιπτώσεις όπου οι μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το φάρμακο σωρεύεται σε συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς σε σημαντικό βαθμό από κλινική ή τοξικολογική άποψη, το γεγονός αυτό πρέπει να αναφέρεται.

iii) *Βιομετασχηματισμός (μεταβολισμός)*

Πρέπει να αναφέρεται η πορεία του βιομετασχηματισμού. Για τα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρονται τα διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν τους μεταβολίτες που έχουν σημαντική αντιμικροβιακή ή τοξική επίδραση.

iv) *Απέκκριση*

Πρέπει να αναφέρεται ο τρόπος απεκκρίσεως του φαρμάκου και οι σημαντικοί μεταβολίτες του. Οι απεκκρίσεις στα ούρα, τη χολή και τα κόπρανα πρέπει να αποδίδονται ως ποσοστό του συνόλου της χορηγουμένης δόσεως, και, όπου αυτό είναι κλινικώς σημαντικό, να αναφέρονται οι συγκεντρώσεις που είναι πιθανό να επιτευχθούν. Πρέπει επίσης να αναφέρεται η απέκκριση στα πτύελα, εφόσον αυτή είναι σχετική με τις ενδείξεις.

γ) **Ενδείξεις**

Πρέπει να καθίσταται σαφές από τους αιτούντες ότι το φάρμακο ενδείκνυται μόνο για ασθένειες προκαλούμενες από μικροοργανισμούς οι οποίοι είναι ευαίσθητοι έναντι του φαρμάκου. Ακόμη και στον συγκεκριμένο αυτό τομέα, είναι σκόπιμο να περιορίζονται οι ενδείξεις ενός νέου αντιμικροβιακού φαρμάκου, προκειμένου να διατηρείται η χρησιμότητά του όσο το δυνατό περισσότερο.

Είναι αποδεκτό το να αναφέρονται συνοπτικά τα όργανα και οι ιστοί, τις μικροβιακές προσβολές των οποίων το φάρμακο αντιμετωπίζει αποτελεσματικά. Δεν είναι σκόπιμο να αναφέρονται συγκεκριμένες ασθένειες, εκτός των περιπτώσεων όπου η κλινική χρησιμότητα ενός φαρμάκου μπορεί να προσδιορίζεται μόνο με βάση μία συγκεκριμένη ασθένεια, ή όπου είναι αναγκαίο να υπογραμμίζεται ότι το φάρμακο είναι ακατάλληλο για να αντιμετωπιστεί κάποια κατάσταση. Όταν περιλαμβάνονται προφυλακτικές ενδείξεις, είναι σκόπιμο να αναφέρονται γενικά ή ειδικά οι ενεχόμενες ασθένειες, με την προϋπόθεση ότι η εν προκειμένω αξία του φαρμάκου έχει επαρκώς καταδειχθεί.

Δεν είναι αποδεκτή η αναφορά γενικών τομέων ενδείξεων (π.χ. «χειρουργικές λοιμώξεις», «παιδιατρικές λοιμώξεις»).

Όταν, σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται άλλη μορφή χορηγήσεως του φαρμάκου, το γεγονός αυτό πρέπει να επισημαίνεται.

δ) **Χορήγηση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας**

Πρέπει να αναφέρεται εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο γάλα και εάν υπάρχει κίνδυνος υπερευαισθητοποίησης του βρέφους.

ε) **Κίνδυνοι**

Εάν υπάρχουν άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα με τα οποία προκαλείται υπερευαισθησία ή/και διασταυρούμενη αντοχή, αυτά πρέπει να αναφέρονται.

Το ενδεχόμενο αναμόλυνσης με μη ευαίσθητους μικροοργανισμούς πρέπει να αναφέρεται.

στ) **Δοσολογία και άλλες οδηγίες χρήσεως**

Πρέπει να αναφέρονται οι συνήθεις δόσεις στις οποίες το φάρμακο έχει αποτελέσματα σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Οι δόσεις αυτές μπορεί να παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους.

Όταν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας ή παρουσίας άλλης συμπαρομαρτούσας ασθένειας, αυτό πρέπει να αναφέρεται. Πρέπει επίσης να ορίζεται εάν το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιείται από πολύ νεαρά και πολύ ηλικιωμένα άτομα.

Στην περίπτωση που το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιείται σε παιδιά, νεογνά και πρόωρα βρέφη, πρέπει να αναφέρεται το δοσολογικό σχήμα για παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, στο οποίο η δόση εκφράζεται σε kg ή mg φαρμάκου την ημέρα. Για τα παιδιά άνω των 3 ετών και τους ενήλικες μπορεί να αναφέρεται η συνολική δόση.

Εφόσον είναι σκόπιμο, πρέπει να αναφέρεται ειδικό δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένα άτομα, ιδίως όταν η φυσιολογική εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας το καθιστά αναγκαίο.

Πρέπει, εφόσον είναι γνωστές, να αναφέρονται οι μέγιστες ασφαλείς συνολικές δόσεις για ολόκληρη τη θεραπεία.

Στην περίπτωση που το φάρμακο χορηγείται δι'εγχύσεως, πρέπει να αναφέρεται η συμβατότητα του φαρμάκου με τη μέθοδο αυτή χορηγήσεως.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΛΗΨΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ενώ η οδηγία 75/318/ΕΟΚ μέρος 3 παρέχει τις γενικές προδιαγραφές των κλινικών δοκιμασιών, οι παρούσες οδηγίες αφορούν τις κλινικές δοκιμασίες που τυχόν απαιτούνται για τα φάρμακα μακροχρόνιας λήψης. Κατά τον προγραμματισμό και σχεδιασμό μακροπροθέσμων μελετών διενεργουμένων πριν από τη θέση σε κυκλοφορία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ιδιαίτερα προβλήματα που δημιουργούνται από κάθε τύπο φαρμάκου και νόσου. Τα κατωτέρω αποτελούν γενικές κατευθυντήριες γραμμές και δεν αποκλείουν ειδικές συστάσεις για ιδιαίτερες θεραπευτικές κατηγορίες.

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΛΗΨΗΣ

α) η Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (CRMR) έχει ήδη ορίσει τη μακροχρόνια λήψη στις κατευθυντήριες γραμμές που έδωσε για την καρκινογένεση, ως «την περίπτωση κατά την οποία το φάρμακο χορηγείται κανονικά για σημαντική περίοδο, δηλαδή για συνεχή περίοδο έξι μηνών τουλάχιστον, ή συχνά κατά διακεκομμένο τρόπο, έτσι ώστε η τελική έκθεση στο φάρμακο να είναι όμοια»·

β) η φαρμακοθεραπεία λοιπόν μπορεί να διαιρεθεί στις ακόλουθες κατηγορίες:

i) περιστασιακή, π.χ. η μη τακτική λήψη αναλγητικού για την αντιμετώπιση περιστασιακού πονόδοντου ή πονοκέφαλου, η μη επαναλαμβανόμενη λήψη αντιβιοτικού ή αναισθητικού αερίου. Η περίπτωση αυτή *δεν* συνιστά μακροχρόνια λήψη,

ii) διακεκομμένη λήψη, π.χ. η τακτική λήψη αντιβιοτικού για χρονία βρογχίτιδα, ή η τακτική λήψη αναλγητικού σε περιπτώσεις δυσμηνόρροιας,

iii) παρατεταμένη λήψη
iv) ισόβια λήψη

} π.χ. θεραπεία επιληψίας, υπέρτασης· ρευματοειδής αρθρίτις, καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι κατηγορίες iii) και iv) θεωρούνται ότι υπάγονται στη μακροχρόνια λήψη και αναφέρονται σε κάθε φάρμακο το οποίο η τρέχουσα ιατρική πρακτική υπάγει σε μία από τις κατηγορίες αυτές, ανεξάρτητα από οποιεσδήποτε συστάσεις της ενδιαφερόμενης εταιρείας. Το κατά πόσον φαρμακοθεραπείες που υπάγονται στην κατηγορία ii) συνιστούν μακροχρόνια λήψη κατά την έννοια των οδηγιών του παρόντος υπομνήματος, θα εξαρτηθεί από τις συγκεκριμένες περιστάσεις, ιδίως από τη φύση της διαταραχής, τους κινδύνους που ενδεχομένως ελλοχεύουν καθώς και από το νεωτερίζοντα χαρακτήρα της ουσίας. Τα παραπάνω παραδείγματα έχουν ενδεικτικό χαρακτήρα και δεν εξαντλούν το θέμα.

2. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

α) για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα κατά τη μακροχρόνια λήψη συνήθως προϋποτίθεται ότι η αποτελεσματικότητα της βραχυπρόθεσμης λήψης έχει αποδειχθεί για κάθε προτεινόμενη λήψη με κατάλληλα ηλεγμένες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν το προτεινόμενο σκεύασμα και η προτεινόμενη δοσολογία. Πρέπει επίσης να αποδειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα διατηρείται κατά τη μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη-διακεκομμένη λήψη·

β) στις περιπτώσεις όπου μπορούν να ισχύσουν αντικειμενικά κριτήρια αποτελεσματικότητας, αυτά είναι προτιμότερα από τα υποκειμενικά κριτήρια·

γ) η διάγνωση και η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς που συμμετέχουν σε δοκιμασία πρέπει να ορίζονται με ακρίβεια. Οι ασθενείς πρέπει να είναι όσο το δυνατό αντιπροσωπευτικότεροι του πληθυσμού ο οποίος στη συνέχεια θα υποβληθεί σε θεραπεία με το φάρμακο. Ειδικότερα, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την κατάλληλη ενσωμάτωση των ομάδων οριακής ηλικίας (ηλικιωμένοι, παιδιά).

Όσον αφορά γενικότερα την αποτελεσματικότητα, η τεκμηρίωση για κάθε προτεινόμενη χρήση πρέπει να βασίζεται σε καλά ηλεγμένες μελέτες, καθεμία των οποίων περιλαμβάνει επαρκή αριθμό συγκρίσιμων ασθενών ώστε να θεμελιώνεται η επιστημονική εγκυρότητα, με κατάλληλα και σαφώς καθορισμένα κριτήρια αποτελεσματικότητας.

Η έκταση του πληθυσμού-δείγματος που συμμετέχει στη μελέτη, πρέπει να είναι τέτοια ώστε να καταδεικνύονται επαρκώς οι σημαντικές διαφορές. Σε περίπτωση μη σημαντικών διαφορών από τα φάρμακα-μάρτυρες, είναι αναγκαίο να καταδεικνύεται, μέσω του υπολογισμού της ισχύος ή των διαστημάτων εμπιστοσύνης, ότι η ευαισθησία της δοκιμασίας αρκεί να καταδείξει τις σχετικές διαφορές.

Κανονικά πρέπει να διεξάγονται ελεγχόμενες δοκιμασίες στις οποίες έχει διασφαλιστεί ο τυχαίος χαρακτήρας της δειγματοληψίας και να χρησιμοποιούνται εικονικά σκευάσματα (placebo) στις κατάλληλες περιπτώσεις.

Είναι δυνατόν άλλοι τύποι μελετών, εφόσον σχεδιάζονται και εκτελούνται προσεκτικά, να παρέχουν πρόσθετα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα.

Η διάρκεια των μελετών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τον επιδιωκόμενο στόχο των δοκιμασιών και τη φύση του φαρμάκου. Θα ήταν αρκετό να ληφθούν υπόψη οι τυχόν αυτογενείς διακυμάνσεις στην πορεία της ασθένειας, η πιθανή επενέργεια του φαρμάκου στην πορεία της διαταραχής και οι πιθανές μεταβολές όσον αφορά τη συμμόρφωση.

Στην περίπτωση πού πιστεύεται ότι εποχιακές διακυμάνσεις επηρεάζουν την πορεία της ασθένειας ή την ανταπόκριση στη θεραπεία, το γεγονός αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαμόρφωση των δοκιμασιών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει τουλάχιστον μία ανάλυση όλων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία καθώς και των ομάδων μαρτύρων, συμπεριλαμβανομένων όλων των αποχωρήσεων που έγιναν για οποιαδήποτε αιτία. Οι λόγοι για τους οποίους δεν εξαντλήθηκε η περίοδος που προβλέπει η μελέτη, πρέπει, όποτε αυτό είναι δυνατό, να καταγράφονται. Απαιτείται πλήρως τεκμηριωμένη περιγραφή όλων των σημαντικών συμβάντων, ακόμη και αυτών που συμβαίνουν μετά τη διακοπή της θεραπείας·

δ) στις περιπτώσεις όπου σε βραχυπρόθεσμες μελέτες αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα σε ὑψηλότερα δοσολογικά επίπεδα από αυτά που προτείνονται στις μακροπρόθεσμες μελέτες, η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας πρέπει να στηρίζεται σε επαρκή αριθμό ασθενών, η μελέτη των οποίων έγινε με τις πραγματικές δόσεις ή στο πλαίσιο των προτεινόμενων δοσολογικών ορίων.

3. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΣΕ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

α) όπως με τα φάρμακα για βραχυχρόνια λήψη, είναι σημαντικό να αποδεικνύεται ότι επαρκής αριθμός ασθενών έχει ελεγχθεί ώστε να αποκλειστεί η εμφάνιση συχνών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και να έχει προσδιοριστεί η συχνότητα ελαφρότερων επιπλοκών. Οι ισχυρισμοί για σχετικά χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να στηρίζονται σε συγκριτικές μελέτες.

Η συνολική κλινική δοκιμασία πρέπει γενικά να περιλαμβάνει στοιχεία που αφορούν μεγάλη και αντιπροσωπευτική ομάδα ασθενών (π.χ. 100) στους οποίους έχει χορηγηθεί το φάρμακο επί δώδεκα τουλάχιστον μήνες, ανεξάρτητα από τις ενδείξεις. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό ο αιτών να δικαιολογήσει την παρακολούθηση μεγαλύτερου αριθμού ασθενών (200 – 300) για μικρότερο χρονικό διάστημα (6 μήνες). Αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στις περιπτώσεις φαρμάκων διακεκομένης χορήγησης. Στην περίπτωση που η μοναδική ένδειξη κάποιου φαρμάκου είναι μια σπάνια ασθένεια, μπορεί να γίνει δεκτός μικρότερος αριθμός ασθενών.

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υφίστανται πλήρη παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση κλινικών, βιοχημικών και αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, για ορισμένα φάρμακα θα ήταν χρήσιμο να είναι γνωστή η επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι ακριβείς προδιαγραφές θα ποικίλλουν οπωσδήποτε με τη φύση του φαρμάκου και της διαταραχής, καθώς και με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες από σχετικές ουσίες. Φυσικά, η πλήρως παρακολουθούμενη αυτή ομάδα, κατά κανόνα συνιστά τμήμα μόνο της συνολικής κλινικής εργασίας που αναφέρεται στη μακροχρόνια λήψη. Στοιχεία για μεμονωμένους ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί το φάρμακο για μεγαλύτερες περιόδους, πρέπει, εφόσον υπάρχουν, να υποβάλλονται·

β) για οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο προτείνεται για μακροχρόνια λήψη πρέπει επίσης να αποδίδεται σημασία στα εξής ειδικά σημεία:

i) καμία μελέτη που έχει διενεργηθεί πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου δεν είναι δυνατό να δίδει μια πλήρη εικόνα των μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων ενεργειών, και οι κατασκευαστές καλούνται να αναλάβουν την παρακολούθηση της πορείας του φαρμάκου μετά τη θέση του σε κυκλοφορία,

ii) χρειάζονται στοιχεία για τη σώρευση του φαρμάκου με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα, καθώς και για την ασφάλεια και καταλληλότητα του σχήματος αυτού. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να συμπληρώνονται με κλινικές αποδείξεις ασφαλείας,

iii) με τη μακροχρόνια χορήγηση αυξάνονται προφανώς οι πιθανότητες σύγχρονης λήψης άλλων φαρμάκων. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει λοιπόν να δίδεται στο πρόβλημα των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων,

iv) στις περιπτώσεις εποχιακών ανεπιθύμητων ενεργειών, π.χ. φωτοευαισθησίας, χρειάζονται οι κατάλληλες αποδείξεις ασφάλειας, ενώ στις περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών (π.χ. ηλικιωμένοι, παιδιά) στους οποίους μπορεί να χορηγηθεί το φάρμακο, χρειάζεται να αποδεικνύεται η ασφάλειά του στους ασθενείς αυτούς,

v) στις περιπτώσεις όπου εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες σε ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, και η χορήγηση του φαρμάκου σε κατηγορίες εκτός των ως άνω ασθενών παρουσιάζεται σαν ασφαλής, η τεκμηρίωση της ασφάλειας πρέπει να στηρίζεται στην παρακολούθηση επαρκούς αριθμού ασθενών στην υποκατηγορία για την οποία προτείνεται η χορήγηση του φαρμάκου,

vi) όταν διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου, πρέπει, όπου αυτό ενδείκνυται, να διερευνάται η εμφάνιση συμπτωμάτων στερήσεως ή φαινομένου αναπηδήσεως (rebound effect). Όποτε αυτό είναι δυνατό, πρέπει να γίνεται διάκριση των παραπάνω εκδηλώσεων από την απλή υποτροπή των αρχικών συμπτωμάτων,

vii) στην περίπτωση που, μετά από τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων από τις προτεινόμενες, εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες, η τεκμηρίωση της ασφάλειας πρέπει να στηρίζεται στη μελέτη επαρκούς αριθμού περιστατικών στα προτεινόμενα δοσολογικά όρια.

4. ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

(βλέπε κατευθύνσεις ΕΟΚ για τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς)

Κατά βάση οι παρούσες οδηγίες αφορούν νέους φαρμακευτικούς συνδυασμούς καθώς και εντελώς νέες ουσίες. Ωστόσο, σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση οι προδιαγραφές θα εξαρτηθούν από τη φύση των ουσιών και την πρωτοτυπία του ειδικού φαρμακευτικού συνδυασμού στην προτεινόμενη χρήση του.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οδηγίες αυτές εμπίπτουν στο πλαίσιο των γενικών προδιαγραφών που καθορίζονται από τα πρότυπα και τα πρωτόκολλα (οδηγία 75/318/ΕΟΚ)

1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Το παρόν έγγραφο αφορά τις αιτήσεις για την έγκριση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που προορίζονται κυρίως για τη μακροπρόθεσμη συμπτωματική θεραπεία διαταραχών όπως η ρευματοειδής αρθρίτις και η εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια καθώς και άλλων διαταραχών των αρθρώσεων, των μυών και των τενόντων. Στις διάφορες γλώσσες τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται συνήθως ως «αντιρευματικά» και «αντιφλογιστικά».

Οι παρούσες οδηγίες δεν αφορούν κατά κύριο λόγο τα φάρμακα που προκαλούν υποχώρηση της φλεγμονής.

2. ΣΤΑΔΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

α) **Αρχικές βραχυπρόθεσμες μελέτες σε ασθενείς (3 έως 14 ημέρες)**

Οι πρώτες κλινικές μελέτες που θα διεξαχθούν σε ασθενείς θα συμβάλουν στον προσδιορισμό της αντιφλεγμονώδους ενέργειας του παρασκευάσματος και των ενδεχομένων ανεπιθύμητων ενεργειών μιας βραχυχρόνιας λήψης καθώς και στον κατά προσέγγιση υπολογισμό των δόσεων. Σε ορισμένες τουλάχιστον από τις μελέτες αυτές θα πρέπει να γίνονται συγκρίσεις με εικονικά φάρμακα (placebo).

β) **Μεσοπρόθεσμες μελέτες σε ασθενείς (2 έως 8 εβδομάδες)**

Σε μεταγενέστερες ελεγχόμενες μελέτες συνιστάται να συγκρίνονται οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του προϊόντος, το οποίο χορηγείται σε διάφορες δόσεις, με τις ιδιότητες ενός τουλάχιστον άλλου καλά μελετημένου φαρμάκου του ιδίου τύπου το οποίο χορηγείται σε πλήρως αποτελεσματικές δόσεις.

γ) **Μακροπρόθεσμες κλινικές έρευνες (βλέπε επίσης τις οδηγίες που αφορούν τα φάρμακα για μακροχρόνια λήψη)**

Το γεγονός ότι τα προϊόντα αυτά πρόκειται να χρησιμοποιηθούν, για ορισμένες ενδείξεις τουλάχιστον, επί μεγάλο χρονικό διάστημα, δείχνει την τεράστια σημασία που έχει από πλευράς αποτελεσματικότητας και ασφάλειας η μελέτη της ενέργειάς τους σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσεως.

i) *Αποτελεσματικότητα*

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων του τύπου αυτού για καθεμιά από τις κυριότερες ενδείξεις τους μπορεί γενικά να καθορίζεται με ελεγχόμενες μελέτες διαρκείας έως έξι μηνών.

Όταν τα φάρμακα του τύπου αυτού ενδείκνυνται κυρίως για ρευματοειδή αρθρίτιδα, τότε η μακροπρόθεσμη μελέτη πρέπει να αφορά την περίπτωση αυτή. Οι γνωστές εποχιακές μεταβολές που επηρεάζουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο κατά την προετοιμασία των δοκιμασιών όσο και κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Όταν τα φάρμακα ενδείκνυνται για τη θεραπεία της εκφυλιστικής οστεοαρθροπάθειας ή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, πέραν των μακροπρόθεσμων ερευνών που αφορούν ειδικά τις περιπτώσεις αυτές, για τον καθορισμό της εκτάσεως και της διάρκειας των εργασιών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το σύνολο των κλινικών στοιχείων που διατίθενται για το εξεταζόμενο φάρμακο, π.χ. άλλες διαθέσιμες παρόμοιες μελέτες που αφορούν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Επίσης, στις μακροπρόθεσμες κλινικές έρευνες πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη σημασία σε όλους τους άλλους παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, όπως π.χ. σε άλλες μορφές θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης διάρκειας της φάσεως αυτής, οι περισσότεροι από τους ασθενείς υποβάλλονται συγχρόνως και σε κάποια άλλη σχετική θεραπεία η οποία θα πρέπει να σημειώνεται. Συγκεκριμένα, ανεξάρτητα από το είδος της δοκιμασίας (στοιχεία β) και γ)), αν χρειάζεται, είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο κάποιο αναλγητικό φάρμακο το οποίο στερείται ουσιαστικής αντιφλεγμονώδους ενέργειας. Στην περίπτωση που ακολουθείται μια τέτοια θεραπεία, αυτό πρέπει να αναφέρεται ξεχωριστά.

ii) *Ασφάλεια*

Όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών και τη διάρκεια της θεραπείας, ισχύουν οι οδηγίες που αφορούν τα «φάρμακα για μακροχρόνια λήψη». Οι ακριβείς προδιαγραφές ποικίλλουν αναγκαστικά μέχρις ενός βαθμού από χώρα σε χώρα, λόγω των κλιματολογικών διαφορών. Σε εύκρατα κλίματα τα φάρμακα αυτά χορηγούνται καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου ενώ σε θερμότερα κλίματα η θεραπεία διακόπτεται συνήθως το καλοκαίρι. Οι δοκιμασίες πάντως πρέπει να προετοιμάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές εποχιακές μεταβολές των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η δοσολογία θα πρέπει να είναι εκείνη που χρησιμοποιείται στην πράξη. Το ίδιο ισχύει και για το σχήμα χορηγήσεως. Μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε δοκιμασία, πρέπει να περιλαμβάνεται επαρκής αριθμός ηλικιωμένων ατόμων.

3. ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΥΡΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Στις περιπτώσεις που αναφέρεται ή υπονοείται ότι το φάρμακο έχει συγκεκριμένη αναλγητική ή αντιπυρετική δράση, αυτό πρέπει να ερευνάται απευθείας μέσω ελεγχομένων μελετών που περιλαμβάνουν μια βραχυπρόθεσμη διπλή «τυφλή» σύγκριση με ένα εικονικό σκεύασμα (placebo) καθώς και συγκρίσεις με άλλες ενώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Οι κλινικές παράμετροι σε όλες τις μελέτες πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να παρέχουν σαφή εικόνα του βαθμού στον οποίο επηρεάζονται η διαταραχή, τα συμπτώματα και οι φυσιολογικές λειτουργίες. Σαν βάση είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται τα ήδη υπάρχοντα κριτήρια για τη διάγνωση και το χαρακτηρισμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

5. ΠΑΡΕΚΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Δεδομένου ότι οι διαταραχές των αρθρώσεων, τενόντων, θυλάκων κλπ. που αντιμετωπίζονται συνήθως με αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα παρουσιάζουν παθολογικές διαφορές, είναι σκόπιμο να μελετάται η θεραπευτική ενέργεια ενός φαρμάκου σε διάφορους τύπος κλινικών περιπτώσεων που έχουν προσδιοριστεί σαφώς και έχουν διαγνωστεί προσεκτικά. Παρέκταση των αποτελεσμάτων σε άλλη διαταραχή επιτρέπεται όταν οι δύο είναι παθολογικά και κλινικά συγγενείς. Στην περίπτωση που μεταξύ των ενδείξεων του φαρμάκου περιλαμβάνεται η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτό πρέπει να αιτιολογείται με μελέτες σε παιδιά που πάσχουν από την εν λόγω ασθένεια.

6. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και συγκεκριμένα η φύση, η συχνότητα και η σοβαρότητά τους πρέπει να αποτελούν αντικείμενο προσεκτικής μελέτης. Κάθε ισχυρισμός σύμφωνα με τον οποίο η συχνότητα εμφανίσεως ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του εξεταζόμενου φαρμάκου είναι μικρότερη από εκείνη άλλων προϊόντων του ιδίου τύπου, πρέπει να τεκμηριώνεται με αποδεικτικά στοιχεία που προκύπτουν μετά από χορήγηση πλήρως αποτελεσματικών δόσεων. Κατά την αξιολόγηση αυτή πρέπει να εξετάζονται ιδιαίτερα προσεκτικά η γαστροεντερική ανεκτικότητα του φαρμάκου, η επίδρασή του στο αίμα και την αιμοποίηση, η επίδρασή του στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δυνατόν να προβλεφθούν βάσει της ζωικής φαρμακολογίας και τοξικολογίας καθώς και ο βαθμός στον οποίο οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από τη δοσολογία.

Επίσης θα πρέπει να διατίθενται στοιχεία σχετικά με τους λόγους απομακρύνσεως ασθενών από τις κλινικές μελέτες, δεδομένου ότι οι λόγοι αυτοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν κατά κάποιο τρόπο τη σοβαρότητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στην περίπτωση που από ορισμένα φαρμακολογικά ή/και τοξικολογικά στοιχεία προκύπτει ότι ένα φάρμακο είναι δυνατόν να τονώσει ή να καταστείλει την ανοσολογική αντίδραση ή να επιδράσει σημαντικά στο ανοσοποιητικό σύστημα, θα πρέπει να διεξάγονται μελέτες στις οποίες θα χρησιμοποιούνται θεραπευτικές δόσεις για να προσδιοριστεί αν οι επιδράσεις αυτές έχουν κλινική σημασία.

7. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Κατά τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμασιών πρέπει να αναζητούνται τυχόν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που λαμβάνονται ταυτόχρονα, όπως συμβαίνει συνήθως στην περίπτωση ηλικιωμένων ατόμων, και να καταγράφονται προσεκτικά όλα αυτά τα φάρμακα που είναι δυνατόν να χορηγούνται συγχρόνως με το εξεταζόμενο.

Επίσης πρέπει να διεξάγονται ειδικές μελέτες των ενδεχομένων αλληλεπιδράσεων με συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται συγχρόνως, εφόσον βέβαια υπάρχει λόγος να πιστεύεται η παρουσία των φαρμάκων αυτών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IX

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ/ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Οι ακόλουθες οδηγίες αφορούν κυρίως την κλινική αξιολόγηση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη μακροχρόνια θεραπεία επιληπτικών διαταραχών. Οι μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες που έχουν σχεδιαστεί προσεκτικά είναι απαραίτητες και πρέπει να υποβάλλονται μαζί με βραχυπρόθεσμες μελέτες που αφορούν πιο συγκεκριμένα θέματα αποτελεσματικότητας, ανοχής και ασφάλειας. Η πείρα έχει αποδείξει ότι είναι σκόπιμο, ανεξάρτητα από τη νομική υποχρέωσή τους, οι παραγωγοί και οι ιατροί να συνεχίζουν τη μελέτη φαρμάκων αυτού του τύπου ακόμη και μετά την έγκριση και την κυκλοφορία τους, προκειμένου να διαπιστώνουν ενδεχόμενες ασυνήθιστες ενέργειες, μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες ή μεταβολές της θεραπευτικής ενέργειας μετά την πάροδο μεγάλου χρονικού διαστήματος (βλέπε επίσης οδηγίες σχετικά με τα «φάρμακα μακροχρόνιας λήψης»).

2. ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

Γενικά συνιστάται, εκτός από την πρώτη φάση των μελετών της ανοχής, οι κλινικές εξετάσεις που αφορούν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα να διεξάγονται από έμπειρους κλινικούς στον τομέα της ιατρικής αξιολόγησης και της αντιμετώπισης της επιληψίας.

3. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ιδιαίτερα κατά τα πρώτα στάδια των θεραπευτικών μελετών συνιστάται να επιλέγονται άτομα που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους τύπους επιληπτικών παροξυσμών που έχουν καθοριστεί σαφώς και των οποίων η συχνότητα είναι γνωστή. Οι ασθενείς που επιλέγονται για τις κύριες θεραπευτικές μελέτες, θα πρέπει να παρουσιάζουν κατά προτίμηση μια σταθερή μορφή επιληψίας, και αν τους έχουν ήδη χορηγηθεί φάρμακα, η από θεραπευτικής απόψεως αντίδρασή τους σε προηγούμενη θεραπεία πρέπει να είναι γνωστή. Ορισμένες μελέτες πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν έρευνες γύρω από το θεραπευτικό αποτέλεσμα των χορηγηθέντων φαρμάκων σε ασθενείς με επιληψία διαφόρων επιπέδων σοβαρότητας.

Είναι γνωστό ότι, προς όφελος του ασθενούς, τα νέα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να δοκιμάζονται σε συνδυασμό με άλλες γνωστές θεραπείες. Αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία κατά τα πρώτα στάδια της εξέτασης. Ασθενείς που ανταποκρίνονται μερικώς μόνο στα υπάρχοντα φάρμακα αποτελούν ενδιαφέρουσα υπο-ομάδα για μελέτη με σκοπό τον καθορισμό του φάσματος ενέργειας του νέου φαρμάκου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις τα προηγούμενα φάρμακα πρέπει να έχουν χορηγηθεί για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα ώστε να έχει επιτευχθεί μια σταθερή κατάσταση. Οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων αυτών στο αίμα πρέπει να είναι γνωστές και σταθερές και η εξέτασή τους πρέπει να συνεχίζεται μετά τη χορήγηση της νέας ενώσεως. Αφού προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της νέας ενώσεως με άλλες, θα πρέπει οπωσδήποτε να εκτιμάται και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όταν χορηγείται μόνο του. Ενώ οι αρχικές θεραπευτικές μελέτες διεξάγονται συνήθως μόνο σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία, στα επόμενα στάδια είναι απαραίτητο να μελετάται η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εξεταζόμενου φαρμάκου όταν χορηγείται σε εξωτερικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ασκούν μια κανονική καθημερινή δραστηριότητα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

Μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που κυκλοφορούν, συναντώνται πολλά παραδείγματα κινητικών προβλημάτων τα οποία είναι σημαντικά για το θεραπευτικό έλεγχο (Μη γραμμική κινητική, μεταβολές στην πρωτεϊνική δέσμευση, ενεργοί μεταβολίτες κλπ.). Για τα φάρμακα αυτά απαιτείται συνεπώς μια διεξοδική κινητική μελέτη που να περιλαμβάνει και πληροφορίες για το βαθμό μεταβολής καθεμίας των κλινικά σημαντικών κινητικών παραμέτρων. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να παρέχονται στοιχεία γύρω από τις παραμέτρους αυτές για έναν αρκετά μεγάλο αριθμό ασθενών. Οι έρευνες αυτές είναι συχνά στενά συνδεδεμένες με τις έρευνες που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων (βλέπε κατωτέρω). Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που κυκλοφορούν έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά (όπως π.χ. συχνά στενά θεραπευτικά περιθώρια ή/και πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ της χορηγούμενης δόσεως και των μετρουμένων επιπέδων φαρμάκου, στον ορό) που προκαλούν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας. Αν η νέα ουσία είναι χημικά συγγενής με τα ήδη κυκλοφορούντα φάρμακα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα προβλήματα αυτά (βλέπε επίσης οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα).

5. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Στις αρχικές μελέτες καλό είναι να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση. Στο στάδιο αυτό καθώς και στα επόμενα η μείωση της συχνότητας εμφανίσεως επιληπτικών παροξυσμών αποτελεί τη σπουδαιότερη παράμετρο αποτελεσματικότητας. Κατά την εξέταση περιπτώσεων περιπατητικών ασθενών και ιδιαίτερα περιπτώσεων μικρής επιληψίας (petit-mal) συνιστάται η χρήση της τηλεμετρίας. Επίσης πρέπει να καταγράφονται συστηματικά τουλάχιστον σε ορισμένες μελέτες, οι αντιδράσεις που παρατηρούνται τόσο στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα όσο και στη συμπεριφορά, ανεξάρτητα από το αν σχετίζονται ή όχι με το αντισπασμωδικό δυναμικό του φαρμάκου. Σε μεταγενέστερες εργασίες η μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των παροξυσμών πρέπει να μετράται και να προσδιορίζεται ποσοτικά υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Η εκτίμηση της ικανότητας για κοινωνική συμπεριφορά και εργασία είναι σκόπιμο να γίνεται ταυτόχρονα. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να αποδίδεται στην ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται η συγκέντρωση στοιχείων σχετικά με την ενέργεια περισσοτέρων δοσολογικών επιπέδων και η χρησιμοποίηση συστήματος παρακολουθήσεως του επιπέδου του φαρμάκου στον ορό (βλέπε σημείο 7).

6. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η χρήση μόνο εικονικών σκευασμάτων (placebo) σε ασθενείς που παρουσιάζουν σπασμούς πρέπει να αποφεύγεται. Αντίθετα, όταν πρόκειται για την αξιολόγηση ενός νέου φαρμάκου το οποίο θα αποτελέσει συμπλήρωμα γνωστής αλλά ανεπαρκούς θεραπευτικής αγωγής, η σύγκριση με εικονικά σκευάσματα πρέπει να είναι δυνατή (και είναι μάλιστα πολύτιμη). Κατά την αξιολόγηση της ενέργειας ενός φαρμάκου σε άλλες μορφές επιληψίας (π.χ. μικρή επιληψία) είναι επίσης δυνατόν να γίνουν συγκρίσεις με εικονικά σκευάσματα. Δεδομένου ότι μια πλήρης σύγκριση με εικονικά σκευάσματα δεν είναι πάντα εφικτή ή αποδεκτή από ηθική άποψη, σε περίπτωση σπαστικής επιληψίας, στα τελευταία στάδια της αξιολόγησης, είναι σκόπιμο να διεξάγονται ελεγχόμενες (τυχαίας δειγματοληψίας) κλινικές δοκιμασίες, κατά τις οποίες το εξεταζόμενο φάρμακο συγκρίνεται με άλλα φάρμακα ή συνδυασμούς φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως για τους εν λόγω παροξυσμούς.

7. ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΟΥ

Η αξιολόγηση της σχέσεως δόσεως/αποτελέσματος (όσον αφορά τόσο τις επιδράσεις όσο και τις παρενέργειες που σχετίζονται με τη δόση) δεν πρέπει να θεωρείται πλήρης, αν δεν έχει ληφθεί σαφής εικόνα του θεραπευτικού και τοξικού φάσματος του φαρμάκου στα πλαίσια των μελετών του επιπέδου του φαρμάκου στον ορό. Οι μελέτες αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία διότι προσδιορίζουν αν μια συνεχής παρακολούθηση της συγκεντρώσεως του ορού κατά τη θεραπευτική αγωγή είναι ή όχι σκόπιμη στην πράξη.

Στην περίπτωση που προτείνονται άλλες παράμετροι ελέγχου, όπως π.χ. επίπεδα του φαρμάκου στο σίελο θα πρέπει να εξετάζεται η σημασία και η αξιοπιστία τους.

8. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Κάθε τι που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καταγράφεται προσεκτικά αποδίδοντας ιδιαίτερη προσοχή στις νευρολογικές και ψυχολογικές μεταβολές (π.χ. μεταβολές που αφορούν τη διαδικασία της σκέψης, το βάδισμα, την ομιλία, το συντονισμό, το νυσταγμό ή το λήθαργο) καθώς και σε οποιοδήποτε πρόβλημα που ενδέχεται να εμφανιστεί μετά από μακροχρόνια χορήγηση και οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συμπληρώνονται με κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις.

9. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι κατά την αντιεπιληπτική φαρμακοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά συνδυασμός δύο ή περισσοτέρων φαρμάκων, είναι αναγκαίο να διεξάγονται μελέτες για τη διαπίστωση κλινικώς τυχόν σημαντικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους. Οι μελέτες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν εκείνους τους συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμάκων που ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν στην πράξη και εκείνους οι οποίοι είναι περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις.

Πολλά από τα φάρμακα που κυκλοφορούν (π.χ. η διφαινυλυδαντοΐνη, τα βαρβιτουρικά, η καρβαμαζεπίνη) παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό φαρμάκων άλλου τύπου και προκαλούν ή αναστέλλουν τη λειτουργία των ενζύμων. Για το λόγο αυτό συνιστάται η διεξαγωγή μελετών για τη διαπίστωση επιδράσεων αυτού του είδους, ιδίως όταν πρόκειται για φάρμακα των οποίων η δοσολογία έχει κρίσιμη σημασία (π.χ. καρδιακοί γλυκολίτες, αντιπηκτικά, αντισυλληπτικά λαμβανόμενα από το στόμα) ή για αλληλεπιδράσεις με αλκοόλη.

10. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Οι αρχές που καθορίζονται στις οδηγίες για τα φάρμακα μακροχρόνιας λήψης ισχύουν και για τα αντιεπιληπτικά/αντισπασμωδικά φάρμακα. Για να εκτιμηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών κατά τη μακροχρόνια χρήση, πρέπει να διατίθενται καλά τεκμηριωμένα στοιχεία λαμβανόμενα μετά από παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία επί 12 μήνες. Τα στοιχεία που αφορούν την ασφάλεια πρέπει να συλλέγονται από 100 τουλάχιστον ασθενείς.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Ορισμένες φορές οι παραγωγοί νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων ισχυρίζονται ότι αυτά έχουν ειδικές ιδιότητες π.χ. ψυχοδιεγερτική ενέργεια. Οι ισχυρισμοί αυτοί πρέπει να τεκμηριώνονται με ελεγχόμενες κλινικές δοκιμασίες που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για το σκοπό αυτό.

12. ΕΙΔΙΚΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

Σε ορισμένους επιληπτικούς χορηγούνται ταυτόχρονα δύο ή και περισσότερα αντισπασμωδικά. Στις περιπτώσεις αυτές όμως πρέπει να γίνεται αρχικά κατάλληλη μεμονωμένη ρύθμιση της δόσεως κάθε φαρμάκου λόγω των μεταβολών που παρουσιάζει το καθένα στις καμπύλες δόσεως/αποτελέσματος, της μεταβαλόμενης κινητικής τους και των στενών τους, πολλές φορές, θεραπευτικών περιθωρίων. Γενικά, αν δεν υπάρχει ειδικό σκεπτικό, δεν συνιστάται η χρησιμοποίηση ειδικών φαρμακευτικών συνδυασμών για την αντιμετώπιση σπαστικών διαταραχών, εκτός αν μακροχρόνιοι πειραματισμοί έχουν αποδείξει ότι ένα συγκεκριμένο μείγμα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο και καλά ανεκτό στην πράξη (βλέπε οδηγίες για τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς).

13. ΠΑΙΔΙΑ

Σύμφωνα με την οδηγία 75/318/ΕΟΚ μέρος 3 κεφάλαιο III τελευταία παράγραφος, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο δεν είναι δυνατόν να εγκριθεί για απεριόριστη χρήση σε παιδιά πριν διεξαχθούν αρκετές δοκιμασίες σε διάφορες ομάδες και τύπους ασθενών (π.χ. παιδικοί σπασμοί, ακινητικοί παροξυσμοί) προκειμένου να προσδιοριστούν η δοσολογία, τα επίπεδα ορού, και η αποτελεσματικότητα· θα πρέπει επίσης, αν είναι δυνατό, να σχεδιαστούν μακροπρόθεσμες μελέτες για τη διαπίστωση τυχόν επιδράσεων στη μάθηση, την ευφυΐα, την ανάπτυξη και την εφηβεία. Όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι μελέτες αυτές μπορούν να πραγματοποιούνται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ X

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αξιολογούν την in vivo αποτελεσματικότητα των δοσολογικών σχημάτων. Η διεξαγωγή τους απαιτεί γνώση της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου. Σε γενικές γραμμές, μπορούμε να διακρίνουμε δύο κατηγορίες μελετών βιοδιαθεσιμότητας:

α) μελέτες που διεξάγονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός νέου προϊόντος·

β) συγκρίσεις μεταξύ υφισταμένων και νέων σκευασμάτων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η οδηγία 75/318/ΕΟΚ, ενώ αναφέρεται τόσο στο τμήμα που αφορά τη φαρμακολογία (μέρος 2 κεφάλαιο 1 τμήμα Z) όσο και στο τμήμα που αφορά την κλινική φαρμακολογία [μέρος 3 κεφάλαιο II παράγραφοι 2 A, 1 γ)], στην ανάγκη διεξαγωγής φαρμακοκινητικών μελετών, δεν θεσπίζει προδιαγραφές για τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας. Αυτό αντανακλά το γεγονός ότι όταν ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα έχει υποβληθεί στις διάφορες φαρμακολογικές, φαρμακοκινητικές και θεραπευτικές μελέτες που ορίζονται στην οδηγία, οι εκθέσεις που αφορούν τις μελέτες αυτές περιλαμβάνουν ακριβή στοιχεία για την απορρόφηση και την τύχη του φαρμάκου, από τα οποία είναι δυνατό να συνάγονται σαφή συμπεράσματα για την επάρκεια και αξιοπιστία της βιοδιαθεσιμότητάς του στη μορφή υπό την οποία πρόκειται να κυκλοφορήσει. Ωστόσο, παρουσιάζονται ειδικές καταστάσεις κατά τις οποίες το ζήτημα της βιοδιαθεσιμότητας αποκτά ιδιαίτερη σημασία, και πρέπει να μελετάται σε μεγαλύτερη έκταση και πιο συγκεκριμένα. Μερικές από τις καταστάσεις αυτές επισημαίνονται στο παρόν κείμενο.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα θέματα που συνήθως αντιμετωπίζονται σαν πλευρές της βιοδιαθεσιμότητας, στην πραγματικότητα αφορούν τη φαρμακοκινητική. Για τα θέματα αυτά πρέπει να γίνεται αναφορά στις χωριστές οδηγίες που περιέχονται στο υπόμνημα για τις «μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο».

2. ΟΡΙΣΜΟΙ

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ως βιοδιαθεσιμότητα νοείται ο ρυθμός και η έκταση διάθεσης στον τόπο δράσεως μιας δραστικής ουσίας του φαρμάκου ή θεραπευτικής ποσότητας (moiety), όταν το φάρμακο χορηγείται με μια ορισμένη φαρμακοτεχνική μορφή. Η βιοδιαθεσιμότητα χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή και δεν συμβαδίζει απαραίτητα με ιδιαίτερες φαρμακολογικές ή θεραπευτικές επιδράσεις. Γενικά, η βιοδιαθεσιμότητα καθορίζεται από το βαθμό και το ρυθμό της απορρόφησης ενός φαρμάκου υπό τη φαρμακοτεχνική μορφή του. Μπορεί όμως να υφίστανται και άλλοι σημαντικοί παράγοντες όπως το πρώτο στάδιο του μεταβολισμού. Χρήσιμο θα ήταν να γίνεται διάκριση μεταξύ της «απόλυτης» βιοδιαθεσιμότητας μιας φαρμακοτεχνικής μορφής σε σύγκριση με αυτήν (100 %) που ακολουθεί την ενδοφλέβια χορήγηση, και της «σχετικής» βιοδιαθεσιμότητας σε σύγκριση με άλλη μορφή χορήγησης εκτός της ενδοφλέβιας (π.χ. δισκία προς κάψουλες). Είναι σαφές ότι η συγκέντρωση στον τόπο δράσεως σπάνια είναι άμεσα μετρήσιμη. Για το λόγο αυτό πρέπει συχνά να χρησιμοποιούνται έμμεσες παράμετροι (βλέπε παράγραφο «Παράμετροι»).

3. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Οι συνηθέστερες περιπτώσεις που ενσκήπτουν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας είναι αυτές των προϊόντων που χορηγούνται από το στόμα. Οι παρούσες οδηγίες έχουν διαμορφωθεί έχοντας υπόψη τέτοια προϊόντα. Στις περιπτώσεις αυτές, η καταλληλότερη μέτρηση της βιοδιαθεσιμότητας είναι κατά κανόνα η καμπύλη συγκέντρωσης/χρόνου της δραστικής ουσίας στο αίμα ή/και η ενεργός ποσότητά της (active moiety) ή οι μεταβολίτες, δεδομένου ότι οι παράμετροι αυτοί υποτίθεται ότι αντανακλούν τη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στον τόπο δράσεως. Ωστόσο, είναι προφανές ότι η χορήγηση δι' άλλων οδών μπορεί να δημιουργήσει μερικές φορές ανάλογα προβλήματα, τα οποία απαιτούν ανάλογη (αν και διαφορετική) προσέγγιση. Μερικές φορές δεν είναι δυνατό να μετρηθούν οι συγκεντρώσεις του αίματος, και σε άλλες περιπτώσεις δεν είναι ευθέως ανάλογες με την επενέργεια του φαρμάκου. Στις περιπτώσεις αυτές η μέτρηση των συγκεντρώσεων αλλού (π.χ. στα ούρα), της φαρμακολογικής δράσης ή της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, με τη χρησιμοποίηση ευαίσθητων και αναπαραγώγιμων μεθόδων, μπορεί να είναι αποδεκτή και μερικές φορές περισσότερο ρεαλιστική.

Δεν είναι σκόπιμο να παρατεθούν εδώ λεπτομερείς κανόνες για τη μέθοδο μελέτης της βιοδιαθεσιμότητας, ωστόσο μπορούν να επισημανθούν ορισμένες γενικότητες:

α) η απορρόφηση ενός φαρμάκου σε διάφορα άτομα μπορεί να επηρεάζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς, διαιτητικούς και θρεπτικούς παράγοντες, καθώς και από την ηλικία και την προηγούμενη έκθεση στο ίδιο φάρμακο. Προκειμένου να εξουδετερωθούν, ή τουλάχιστον να ελαχιστοποιηθούν οι παράγοντες αυτοί, οι οποίοι δεν σχετίζονται με τις φαρμακοτεχνικές μορφές, είναι αναγκαίο να διεξάγονται συγκριτι-

κές μελέτες υπό σαφώς καθορισμένες και ελεγχόμενες συνθήκες. Ο σχεδιασμός των μελετών αυτών συνήθως είναι του διασταυρούμενου τύπου, ο οποίος απαιτεί λιγότερους ασθενείς απ' ό,τι οι παράλληλες μελέτες. Η χρησιμοποίηση σεσημασμένων με σταθερά ισότοπα και μη σεσημασμένων φαρμάκων επιτρέπει την ταυτόχρονη χορήγηση από διαφορετικές οδούς, και έτσι απλοποιεί το πρωτόκολλο·

β) εκτός από τις μελέτες βιοδιαθεσιμότητας που κανονικά διεξάγονται με άδειο στομάχι, είναι μερικές φορές σκόπιμο να διεξάγονται μελέτες κινητικής για να προσδιοριστεί η τύχη ενός φαρμάκου όταν το στομάχι είναι γεμάτο, όπως θα συμβαίνει συχνά στην πράξη.

4. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΕ ΠΛΗΡΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Εξυπακούεται ότι για φάρμακα που βασίζονται σε νέες χημικές ενώσεις και νέες μορφές χορήγησης, πρέπει να υποβάλλονται όλα τα υλικά που ορίζει η οδηγία 75/318· Όπως επισημαίνεται παραπάνω, αυτή καθορίζει όλα τα περί βιοδιαθεσιμότητας της τεχνικής φαρμακοτεχνικής μορφής στοιχεία που απαιτούνται προκειμένου να συναχθούν συμπεράσματα. Είναι ωστόσο πιθανό, σε ορισμένες περιπτώσεις, να απαιτηθεί λεπτομερέστερη και εκτενέστερη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας· παραδείγματα των περιπτώσεων αυτών παρατίθενται στη συνέχεια:

α) στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα μελετών που διεξήχθησαν σε ζώα ή στον άνθρωπο διαφέρουν μεταξύ τους σε μεγάλο βαθμό και υπάρχει πιθανότητα η διακύμανση αυτή να οφείλεται σε έκδηλη επίδραση της φαρμακοπαρασκευαστικής επεξεργασίας στην απορρόφηση·

β) στις περιπτώσεις που έχει ιδιαίτερη σημασία να διασφαλίζεται η ακρίβεια της δοσολογίας π.χ. λόγω του ότι το φάρμακο χαρακτηρίζεται από απότομη καμπύλη δόσης-επενέργειας ή από στενό περιθώριο μεταξύ θεραπευτικής και τοξικής δόσης, ή/και στις περιπτώσεις όπου το ενδεχόμενο της αναποτελεσματικότητας περικλείει κινδύνους για τον ασθενή·

γ) στις περιπτώσεις που η ουσία έχει στενή σχέση με κάποια άλλη η οποία είναι γνωστό ότι δημιουργεί προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας·

δ) στις περιπτώσεις όπου οι φυσικοχημικές ή φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενός φαρμάκου είναι τέτοιες που κάθε επακόλουθη αλλαγή της φαρμακευτικής μορφής ή της φαρμακοπαρασκευαστικής επεξεργασίας είναι πιθανό να μεταβάλει τη βιοδιαθεσιμότητα·

ε) στις περιπτώσεις όπου η χρησιμοποιούμενη μέθοδος φαρμακοπαρασκευαστικής επεξεργασίας είναι ασυνήθης, ή τέτοια ώστε είναι δύσκολο να προβλεφθεί σταθερή βιοδιαθεσιμότητα. Για παράδειγμα, αυτό μπορεί να συμβαίνει στην περίπτωση δισκίων με προστατευτική επικάλυψη, στην περίπτωση μορφών βαθμιαίας απελευθέρωσης ή στην περίπτωση που η δραστική ουσία συνιστά μικρό μόνο μέρος του σκευάσματος·

ζ) στις περιπτώσεις όπου το φάρμακο περιέχει περισσότερα του ενός δραστικά συστατικά, εφόσον υπάρχουν θεωρητικοί ή πειραματικοί λόγοι να αναμένεται ότι ένα από αυτά μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα του (των) άλλου (άλλων).

5. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΧΩΡΙΣ ΠΛΗΡΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Ορισμένες αιτήσεις αφορούν νέα ιδιοσκευάσματα η σύνθεση των οποίων προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό, ή ταυτίζεται με αυτήν υφισταμένων ιδιοσκευασμάτων. Άλλες αιτήσεις αφορούν τροποποιήσεις υφισταμένων προϊόντων. Εξυπακούεται ότι σε τέτοιες περιπτώσεις δεν είναι αναγκαίο να επαναλαμβάνονται όλες οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το αρχικό ιδιοσκεύασμα. Το σημαντικότερο ζήτημα έγκειται στο κατά πόσον το παλαιότερο και το νεώτερο σκεύασμα είναι βιοϊσοδύναμα (βλέπε παράρτημα) και κατά πόσον η ύπαρξη διαφορών μεταξύ τους όσον αφορά τη βιοδιαθεσιμότητα αναμένεται να μεταβάλει σε σημαντικό βαθμό την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλειά τους.

Ισχύουν οι ακόλουθες αρχές:

α) σε περιπτώσεις σημαντικών διαφορών από το αρχικό σκεύασμα ή σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν προβλήματα που αφορούν το φάρμακο, όπως αυτά που απαριθμούνται κάτω απ' τον τίτλο «Αιτήσεις με πλήρη κλινική τεκμηρίωση», απαιτούνται κλινικώς και στατιστικώς κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας προκειμένου να συναχθούν συμπεράσματα, οι οποίες να περιλαμβάνουν άμεσες συγκρίσεις των δύο σκευασμάτων στον άνθρωπο. Η συμπλήρωσή τους από φαρμακοκινητικές μελέτες ή θεραπευτικές δοκιμασίες μπορεί να είναι χρήσιμη·

β) στις περιπτώσεις που πρόκειται για πολύ μικρές τροποποιήσεις σε υφιστάμενα προϊόντα, πρέπει να διεξάγονται κατάλληλες συγκρίσεις in vitro μεταξύ του παλιού και του νέου σκευάσματος, π.χ. όσον αφορά το χρόνο διάλυσής της ή την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας.

6. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Σε γενικές γραμμές δεν απαιτούνται μελέτες βιοδιαθεσιμότητας στις περιπτώσεις κατά τις οποίες:

α) το φάρμακο προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χορήγηση·

β) το φάρμακο προορίζεται για τοπική θεραπευτική χρήση (η περίπτωση αυτή δεν αποκλείει οπωσδήποτε το ενδεχόμενο να είναι αναγκαία η διενέργεια μελετών για την είσοδό του στη γενική κυκλοφορία)·

γ) το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα και δεν προϋποθέτει την απορρόφησή του (η περίπτωση αυτή δεν αποκλείει οπωσδήποτε το ενδεχόμενο να είναι αναγκαία η διενέργεια μελετών για την είσοδό του στη γενική κυκλοφορία)·

δ) το φάρμακο διαφέρει μόνον όσον αφορά την ποσότητα δραστικής ουσίας από κάποιο άλλο που έχει την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή, την ίδια αναλογία δραστικών συστατικών και εκδόχων, και που έχει παρασκευαστεί από τον ίδιο τον παραγωγό, με την προϋπόθεση ότι η βιοδιαθεσιμότητα του τελευταίου έχει καταδειχθεί, και τα δύο προϊόντα ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις μιας κατάλληλης in vitro δοκιμασίας·

ε) το φάρμακο έχει υποστεί ορισμένες μεταβολές αλλά παραμένει πανομοιότυπο (εκτός της χρωστικής ουσίας, της γλυκαντικής ουσίας ή του συντηρητικού) με το φάρμακο που παρασκεύαζε προηγουμένως ο ίδιος ο παραγωγός, με την προϋπόθεση ότι η βιοδιαθεσιμότητα του τελευταίου είναι γνωστή και ότι οι δύο τύποι ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις κατάλληλης δοκιμασίας in vitro.

Προσάρτημα

Ορισμός του βιοϊσοδύναμου από την *FDA*

(Ομοσπονδιακό μητρώο, τόμος 42, αριθ. 5, 7 Ιανουαρίου 1977)

Ως «βιοϊσοδύναμα φάρμακα» νοούνται φαρμακευτικά ισοδύναμα ή φαρμακευτικές εναλλακτικές μορφές, των οποίων ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δεν διαφέρουν σημαντικά εφόσον χορηγούνται στην ίδια μοριακή δόση της θεραπευτικής ποσότητας (moiety) υπό παρόμοιες πειραματικές συνθήκες, είτε με εφάπαξ δόση είτε με πολλαπλές δόσεις. Μπορεί η έκταση απορρόφησης ορισμένων φαρμακευτικών ισοδυνάμων ή φαρμακευτικών εναλλακτικών μορφών να είναι ισοδύναμη, αλλά όχι ο ρυθμός απορρόφησής τους, και παρ' όλα αυτά, να θεωρούνται βιοϊσοδύναμα φάρμακα, διότι οι εν λόγω διαφορές του ρυθμού απορρόφησης είναι σκόπιμες και αντανακλώνται στη σήμανση με ραδιοϊσότοπα, δεν είναι ουσιώδεις για την επίτευξη αποτελεσματικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο σώμα κατά τη χρόνια χορήγηση, ή θεωρούνται ασήμαντες από ιατρική άποψη για το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν υπό μελέτη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XI

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συνήθεις ενδείξεις των κυκλοφορούντων φαρμάκων που επιδρούν στην περιφερειακή αιμοδυναμική, είτε αυτά επενεργούν στα αγγειακά τοιχώματα είτε στο ίδιο το αίμα, είτε με άλλους τρόπους, είναι η διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος αναπαύσεως, ή συμπτώματα που έχουν σχέση με τον αγγειόσπασμο. Η αξία των φαρμάκων που κυκλοφορούν με τις ενδείξεις αυτές αμφισβητείται και η αξιοπιστία ή η εγκυρότητα πολλών κλινικών δοκιμασιών που διενεργούνται με τα προϊόντα αυτά είναι αμφίβολη.

2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Το κλινικό μέρος των υποβαλλομένων αιτήσεων για φάρμακα της εν λόγω κατηγορίας πρέπει να ανταποκρίνεται στα πρότυπα που εφαρμόζονται γενικά στην καλή ερευνητική πρακτική.

Ειδικότερα:

α) οι ισχυρισμοί όσον αφορά τις ενδείξεις πρέπει να στηρίζονται σε μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν άμεσα μία ενδεικτική από κλινική άποψη και στατιστικώς σημαντική επίδραση στα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς ή στην πορεία της νόσου, και όχι μόνο σε φαρμακοδυναμικά ή εργαστηριακά ευρήματα·

β) αποτελέσματα που αφορούν ειδικές παθολογικές καταστάσεις, τύπους ασθενών ή μορφές χορήγησης δεν πρέπει ατεκμηρίωτα να παρεκτείνονται σε άλλες καταστάσεις·

γ) οι λόγοι για τους οποίους ασθενείς δεν συμπλήρωσαν την περίοδο μελέτης πρέπει, όποτε αυτό είναι δυνατό, να καταγράφονται·

δ) πρέπει να δίνεται προσοχή στη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των προϊόντων αυτών, καθώς και σε κάθε επίδραση που εμφανίζεται μετά από τη λήξη της χορήγησής τους.

3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Όσον αφορά το σχεδιασμό και την ανάλυση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών που προορίζονται να αποτελέσουν μέρος της τεκμηρίωσης μιας αίτησης, εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή αυτών που υποβάλλουν την αίτηση στα εξής σημεία. Η καταχώρηση γίνεται κατά κύριο λόγο με βάση μελέτες για τη διαλείπουσα χωλότητα, ενώ ορισμένα σημεία εφαρμόζονται επίσης σε μελέτες άλλων περιφερειακών ισχαιμικών καταστάσεων.

α) **Καθορισμός των ασθενών**

Προκειμένου να διενεργηθούν έγκυρες συγκρίσεις και να συσταθούν ομογενείς υποομάδες για ανάλυση, είναι σημαντικό να αξιολογούνται τα συμμετέχοντα στη δοκιμασία άτομα, τη χρονική στιγμή της εισδοχής τους στη δοκιμασία, με βάση ορισμένες μεταβλητές, και ειδικότερα:

i) τη φύση, θέση και έκταση των περιφερειακών αγγειακών διαταραχών, οι οποίες πρέπει να προσδιορίζονται όσο το δυνατό αντικειμενικότερα. Στην περίπτωση αυτή η αγγειογραφία, η οποία πραγματοποιείται συχνά στον εν λόγω τύπο ασθενών, αποτελεί πολύτιμο στοιχείο,

ii) τη διάρκεια και βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων. Σε μελέτες που αφορούν τα κάτω άκρα, μόνο οι ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη μείωση της ικανότητας βαδίσματος ανταποκρίνονται στα κριτήρια επιλογής της δοκιμασίας,

iii) τις διαιτητικές συνήθειες και το σημαντικό βάρος,

iv) την κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα,

v) την κατανάλωση άλλων φαρμάκων,

vi) την παρουσία σημαντικών ανταγωνιστικών ασθενειών (π.χ. διαβήτη, υπέρτασης),

vii) το συνηθισμένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας.

Μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της μελέτης σχετικά με τα σημεία iii), iv), v), vi) και vii), πρέπει να καταγράφονται.

β) **Χρησιμοποίηση μαρτύρων**

Εφόσον η βαρύτητα των συμπτωμάτων που οφείλονται στην περιφερειακή ισχαιμία μπορεί να παρουσιάσει αυτογενείς διακυμάνσεις και να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως η άσκηση και άλλα μέτρα στο επίπεδο της συμπεριφοράς κλπ., οι υπό θεραπεία ασθενείς πρέπει να συγκρίνονται ταυτόχρονα με μια ομάδα μαρτύρων. Δεδομένου ότι η αξία όλων των υφισταμένων φαρμάκων στον τομέα αυτό αμφισβητείται ευρέως, δεν είναι δυνατό να προταθεί έγκυρη ουσία αναφοράς, δηλαδή επί του παρόντος η σύγκριση πρέπει να περιλαμβάνει ένα εικονικό σκεύασμα (placebo).

γ) **Επιλογή των ασθενών**

Επιλέγονται περιπατητικοί ασθενείς με σταθερή διαλείπουσα χωλότητα, κατά κανόνα σε μη προχωρημένο στάδιο της χρόνιας αρτηριακής πάθησης. Στο παρόν έγγραφο, ως σταθερή ορίζεται η διαλείπουσα χωλότητα της οποίας η βαρύτητα των συμπτωμάτων δεν παρουσιάζει σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια των τριών μηνών που έχουν προηγηθεί.

Για να αξιολογηθεί η διακύμανση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και να επιτευχθεί η επιδιωκόμενη σταθερότητα των ασθενών με μέτρα γενικής φύσεως όπως η άσκηση, ο περιορισμός του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνευματωδών, η κατάλληλη δίαιτα, και η θεραπεία των συμπαρομαρτουσών ασθενειών, απαιτείται μακρά περίοδος παρατηρήσεως. Η προσφυγή στα παραπάνω μέτρα πρέπει να συνεχίζεται, σε όσο το δυνατό σταθερότερη βάση, καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας.

Πριν από την έναρξη της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται σταθεροί με βάση τις παραπάνω προϋποθέσεις, θα περάσουν μια περίοδο προσαρμογής κατά την οποία τους χορηγείται εικονικό σκεύασμα (placebo), με σκοπό να ελεγχθεί η σταθερότητά τους και να αξιολογηθεί η αρχική κατάστασή τους. Κατά την προθεραπευτική αυτή περίοδο πρέπει να διεξάγονται κατά διαστήματα (π.χ. ανά 2 εβδομάδες) κατάλληλες τυποποιημένες δοκιμασίες ασκήσεων, μέχρις ότου επιτευχθούν επαρκώς αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Από τη μέχρι τούδε πείρα προκύπτει ότι το διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων συνήθως είναι αρκετό για το σκοπό αυτό.

Μετά την εν λόγω περίοδο προσαρμογής πρέπει να γίνεται τυχαία υπαγωγή ασθενών στις ομάδες θεραπείας ή placebo.

δ) **Παράμετροι**

Οι σημαντικότερες παράμετροι είναι αυτές που απηχούν τη μέτρηση των προβαλλόμενων εκ μέρους των αιτούντων κλινικών επενεργειών.

Οποιαδήποτε επενέργεια στη διαλείπουσα χωλότητα, της οποίας την ύπαρξη ισχυρίζονται οι αιτούντες, πρέπει να μελετάται με τη βοήθεια τυποποιημένων δοκιμασιών ανοχής ασκήσεων, π.χ. με τη χρησιμοποίηση τροχού. Οι δοκιμασίες αυτές πρέπει να εκτελούνται υπό ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και με παρατεταμένη περίοδο εγκληματισμού. Οι εν λόγω μελέτες μπορούν να συμπληρώνονται με την καταγραφή των υποκειμενικών εκτιμήσεων των ίδιων των ασθενών για τη βελτίωσή τους.

Παρά το γεγονός ότι φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορούν να επηρεάζουν τα αποτελέσματα πολλών ειδών μελετών που είναι καθαρά αντικειμενικές (π.χ. αυτές που διαλαμβάνουν φλεβική απόφραξη, πληθυσμογραφία, μέτρηση της ροής του αίματος στους μύες με τη δοκιμασία κάθαρσης του xenon, μετρήσεις της πίεσης του αίματος Doppler, ταλαντωσιμετρία, θερμιδομετρία, μερική πίεση οξυγόνου στους μύες), δεν φαίνεται να υπάρχει ακόμη μέθοδος η οποία να εξαρτάται απόλυτα και να συσχετίζεται σε χρήσιμο βαθμό με τα επιθυμητά από κλινικής πλευράς αποτελέσματα. Τέτοιες μέθοδοι μπορούν να αποδειχθούν σ' έναν βαθμό χρήσιμες, για το screening νέων προϊόντων, στην περίπτωση όμως που ένας από τους αιτούντες θελήσει να ισχυριστεί ότι μια τέτοια τεχνική αποδεικνύει την κλινική χρησιμότητα κάποιου προϊόντος, η αξία της πρέπει να αποδειχθεί.

ε) **Συγκριτικές μελέτες**

i) προκειμένου να δίδονται περιθώρια για αυτογενείς διακυμάνσεις στην πορεία της νόσου και να διερευνάται η ενδεχόμενη ανάπτυξη ανοχής και η καθυστερημένη εμφάνιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, η διπλή-τυφλή φάση της θεραπείας πρέπει να διαρκέσει επί μακρόν (6 έως 12 μήνες),

ii) κατά την εγγραφή ασθενών πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εποχιακές διακυμάνσεις των εν λόγω διαταραχών και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών,

iii) κάθε σημαντικό γενονός που λαμβάνει χώρα μετά την αναστολή της θεραπείας κατά ή μετά τη δοκιμασία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

ζ) **Ανάλυση των αποτελεσμάτων**

Τα λαμβανόμενα κλινικά αποτελέσματα είναι δύσκολο να επεκταθούν σε όλους του τύπους ασθενών υπό θεραπεία. Προκειμένου να διαμορφωθεί σαφής εικόνα, απαιτείται προσεκτική ανάλυση των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται από προκαθορισμένες υποομάδες (βλέπε στοιχείο α).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XII

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΓΕΝΙΚΑ

Οι παρούσες επεξηγηματικές σημειώσεις αποβλέπουν στο να κατευθύνουν και να βοηθήσουν τους αιτούντες στην ερμηνεία προκλινικών και κλινικών φαρμακοκινητικών ερευνών που αφορούν ένα νέο φάρμακο, ανεξάρτητα από τη σύσταση, τον τρόπο δράσεως ή την οδό χορηγήσεως.

Οι σημειώσεις αυτές κινούνται στο πλαίσιο των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων (οδηγία 75/318/ΕΟΚ), και αποβλέπουν αποκλειστικά στο να βοηθήσουν τους αιτούντες στην ερμηνεία των κειμένων αυτών όσον αφορά τα συγκεκριμένα προβλήματα των φαρμακοκινητικών μελετών, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού του φαρμάκου, σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς.

Οι σημειώσεις αυτές άπτονται γενικών κανόνων, και τα σημεία που θίγονται δεν αφορούν κατ' ανάγκη όλες τις ουσίες. Κατά συνέπεια στον προγραμματισμό και σχεδιασμό κάθε μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ιδιότητες και ενδείξεις του εξεταζόμενου φαρμάκου.

Όπου αυτό είναι δυνατό, πρέπει να μελετάται η σχέση μεταξύ δόσεως, συγκεντρώσεων στο πλάσμα και θεραπευτικών ή τοξικών αποτελεσμάτων. Κατά κανόνα, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι αναγκαίες προκειμένου η χορήγηση των φαρμάκων να γίνεται υπό τις καλύτερες συνθήκες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Είναι ουσιαστικής σημασίας για τον καθορισμό και την αξιολόγηση θεραπευτικών σχημάτων, ή την εξατομίκευση της δοσολογίας για ορισμένους ασθενείς. Αυτό αφορά ιδιαίτερα τα φάρμακα με στενά θεραπευτικά όρια καθώς και αυτά για τα οποία μπορεί να καταδειχθεί ή να αναμένεται στενή σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των θεραπευτικών ή/και τοξικών αποτελεσμάτων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί οι δυνατότητες για φαρμακοκινητικές μελέτες να είναι μηδενικές ή περιορισμένες π.χ. στις περιπτώσεις που η διεξαγωγή τους δημιουργεί ανυπέρβλητες δυσκολίες ή που ενδέχεται να δημιουργήσει κινδύνους για τους υποβαλλόμενους στη δικομασία. Στις περιπτώσεις αυτές, η χορήγηση φαρμάκου στηρίζεται εν μέρει ή εν όλω σε φαρμακοδυναμικές και κλινικές μελέτες.

Οι παρούσες σημειώσεις διαιρούνται σε δύο ενότητες:

I. Φαρμακοκινητικοί παράγοντες προς μελέτη, μέρος που διαπραγματεύεται:

1. την απορρόφηση,

2. την κατανομή,

3. την αδρανοποίηση.

καθώς και τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

II. Μεθοδολογία και μελέτη, μέρος που διαπραγματεύεται:

1. τις επιλογές που αφορούν τη χορήγηση (οδός, δοσολογία, δοσολογικά μεσοδιαστήματα),

2. την επιλογή των συμμετεχόντων (υγιείς εθελοντές, ασθενείς με σχετικές διαταραχές, ασθενείς με άλλες παρεμβαλλόμενες καταστάσεις),

3. επιλογή της μεθοδολογίας: δειγματοληψία και ανάλυση, μηχανοργάνωση και στατιστική επεξεργασία.

I. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΣ ΜΕΛΕΤΗ

1. **Απορρόφηση**

Τόσο ο ρυθμός όσο και η έκταση που το δραστικό συστατικό του φαρμάκου ή η θεραπευτική ποσότητα (moiety) απορροφάται, πρέπει να είναι γνωστά.

Πρέπει επίσης να παρέχονται στοιχεία για τη βιοδιαθεσιμότητα, στην οποία αναφέρεται το επεξηγηματικό υπόμνημα της ΕΟΚ για τη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας.

α) *Ουσίες που προορίζονται να έχουν συστηματικές επιδράσεις*

Ανεξάρτητα από την οδό χορηγήσεως (π.χ. στοματική, υπογλώσσια, παρεντερική, ορθική, διαδερμική, πνευμονική), πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία για την έκταση της απορρόφησης. Όποτε αυτό είναι δυνατό, πρέπει να γίνεται σύγκριση με ενδοφλέβια δόση. Κατά προτίμηση πρέπει να υποβάλλεται ακριβής φαρμακοκινητική ανάλυση της όλης εικόνας του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης, κατανομής και αδρανοποίησης, δεδομένου ότι τα διάφορα αυτά στάδια αλληλεξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα ειδικά δοσολογικά σχήματα βαθμιαίας απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας ή παρατεταμένης διάρκειας της επενέργειας. Σε περίπτωση που αυτό δεν γίνεται, πρέπει τουλάχιστον να υποβληθούν στοιχεία για την αιχμή της συγκέντρωσης του φαρμάκου (C_{max}), το χρόνο επέλευσης της αιχμής (t_{max}) και το εμβαδόν της καμπύλης συγκέντρωση-χρόνος (AUC).

Στην περίπτωση που υπάρχουν λόγοι ώστε να υποτίθεται ότι ορισμένοι φυσιολογικοί ή παθολογικοί παράγοντες, όπως η παρουσία τροφίμων ή ορισμένων συστατικών των τροφίμων (π.χ. γαλακτοκομικών προϊόντων) στο στόμαχο, ή ορισμένες λειτουργικές ή ανατομικές ανωμαλίες του γαστρεντερικού σωλήνα, μπορούν να μεταβάλουν σημαντικά την απορρόφηση, πρέπει να διεξάγονται χωριστές φαρμακοκινητικές μελέτες σε κατάλληλους εθελοντές ή ασθενείς.

β) *Ουσίες που δεν προορίζονται να έχουν συστηματικές επιδράσεις*

Στην περίπτωση φαρμάκων με υψηλή ενδογενή δραστηριότητα (π.χ. τοπικά κορτικοστεροειδή, ορισμένα αερολύματα για νόσους του αναπνευστικού), είναι συχνά επιθυμητό να μελετάται η απορρόφησή τους στην κυκλοφορία, δεδομένου ότι μπορεί να προκαλούνται συστηματικές επιδράσεις. Η ίδια αρχή ισχύει για την τοπική εφαρμογή φαρμάκων σε ασθενείς που πάσχουν από ανωμαλίες του δέρματος ή των βλεννογόνων. Πρέπει λοιπόν να υποβάλλονται στοιχεία για τις συστηματικές επιδράσεις, ή, διαφορετικά, απευθείας φαρμακοκινητικά στοιχεία.

2. **Κατανομή**

Πρέπει να υποβάλλονται τα στοιχεία κατάλληλων μαθηματικών αναλύσεων (περιγραφικές ή/και ερμηνευτικές αναλύσεις ή πρότυπα), περιλαμβανομένων και στοιχείων για παραμέτρους ανεξάρτητες από πρότυπα (model independent parameters).

Το ποσοστό και τα χαρακτηριστικά της δέσμευσης από πρωτεΐνες του ορού πρέπει να μελετώνται με τη βοήθεια κατάλληλων μεθόδων ex vivo και in vitro. Ιδιαίτερα πρέπει να μελετάται η περίπτωση φαρμάκων ή των ενεργών μεταβολιτών τους, των οποίων υψηλό ποσοστό δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, γεγονός που μπορεί να μεταβάλει την πρωτεϊνική δέσμευση και ως εκ τούτου να αλλοιώνει τη θεραπευτική ανταπόκριση. Πρέπει επίσης να είναι γνωστή η δέσμευση από τα ερυθροκύτταρα και άλλα στοιχεία του αίματος.

Ορισμένες καταστάσεις ασθενειών μπορούν να αλλάζουν σημαντικά την κατανομή ενός φαρμάκου. Στην περίπτωση που τέτοιες αλλαγές (π.χ. η μείωση του όγκου κατανομής στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, οι μεταβολές της διείσδυσης αντιβιοτικών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στην περίπτωση μηνιγγίτιδας, οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις μεμονωμένων πρωτεϊνών οι οποίες δεσμεύουν το φάρμακο, κλπ.) μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολές των δοσολογικών σχημάτων ή ενδείξεων, πρέπει να μελετηθούν σε κατάλληλους ασθενείς.

Στο βαθμό που η κατανομή σε προσιτά σωματικά υγρά (εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αρθρικό υγρό) έχει σχέση με τους ισχυρισμούς που διατυπώνονται από τον αιτούντα, πρέπει να διερευνηθεί.

Σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις είναι δυνατό να μετρηθούν οι πραγματικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς. Ωστόσο, τέτοια στοιχεία πρέπει να υποβάλλονται όταν είναι ιδιαίτερα επιθυμητά ή και αναγκαία για την επίλυση ορισμένων σημαντικών προβλημάτων που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, και εφόσον οι εν λόγω μετρήσεις είναι εφικτές.

3. **Αδρανοποίηση**

Ο ρυθμός αδρανοποίησης της αρχικής ουσίας (π.χ. η συνολική σωματική αποβολή, ο χρόνος ημισείας ζωής) πρέπει να μελετάται σε εθελοντές των οποίων οι μηχανισμοί αδρανοποίησης λειτουργούν κανονικά, και, όποτε είναι δυνατό, σε ασθενείς που παρουσιάζουν λειτουργικές διαταραχές των εν λόγω μηχανισμών αδρανοποίησης. Πρέπει να είναι γνωστή η φύση των κυρίων οδών αδρανοποίησης, καθώς και η σημασία τους σε σχέση με τη συνολική αδρανοποίηση.

α) *Μεταβολισμός*

Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα φάρμακα υπάγονται, στον ένα ή τον άλλο βαθμό, σε μεταβολική αποικοδόμηση στον οργανισμό του ανθρώπου. Πρέπει να καταδειχθεί με φαρμακοκινητικές μελέτες κατά πόσο ο ρυθμός βιομετασχηματισμού μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά σε περίπτωση γενετικής ενζυμικής ανεπάρκειας, και κατά πόσο μπορεί να επέλθει κορεσμός του μεταβολισμού, στο πλαίσιο των κανονικών δοσολογικών ορίων, προκαλώντας μη γραμμική κινητική συμπεριφορά. Στην περίπτωση που η μεταβολική αποβολή είναι σχετικά υψηλή σε σχέση με τη συστηματική αποβολή, πρέπει να μελετηθεί η δυνατότητα ενζυμικής ενεργοποίησης (enzymatic induction). Εάν υπάρχουν ενδείξεις σχηματισμού φαρμακολογικώς ενεργών μεταβολιτών (των οποίων η δράση μπορεί να διαφέρει ποιοτικά από το αρχικό φάρμακο), αυτό πρέπει να επιβεβαιώνεται, και, εφόσον υπάρχουν βάσιμες υπόνοιες ότι συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στη θεραπευτική δραστηριότητα ή/και στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον άνθρωπο, πρέπει να μελετώνται σε κατάλληλα πειραματόζωα, ή, εάν είναι αναγκαίο, σε κατάλληλες κλινικές-φαρμακολογικές μελέτες στον άνθρωπο. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που αφορούν τους εν λόγω μεταβολίτες, ο ρυθμός σχηματισμού και αδρανοποίησής τους, καθώς και τα χαρακτηριστικά κατανομής και αποβολής τους πρέπει να είναι γνωστά.

β) *Απέκκριση*

Η απέκκριση από τα ούρα πρέπει να καθορίζεται από παραμέτρους όπως:

— το σύνολο των σωρευμένων ποσοτήτων αμεταβλήτου φαρμάκου και φαρμάκου που έχει υποστεί μεταβολισμό, που ανευρίσκονται στα ούρα μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεως,

— η νεφρική αποβολή του φαρμάκου.

Ο χρόνος ημισείας ζωής όσον αφορά την απέκκριση και η έκταση των διακυμάνσεων μεταξύ διαφόρων ατόμων πρέπει να καθορίζονται. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με υψηλό βαθμό νεφρικής αποβολής, ή φαρμάκων που σχηματίζουν σε σημαντικό βαθμό φαρμακολογικώς ενεργούς μεταβολίτες, όπου η αποβολή γίνεται κατά κύριο λόγο από τη νεφρική οδό, και τα οποία είναι πιθανό να χορηγηθούν σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να μελετώνται, όποτε αυτό είναι δυνατό, τα χαρακτηριστικά αδρανοποίησης και σώρευσης σε ασθενείς με μειωμένο, σε διάφορους βαθμούς, ρυθμό νεφρικής σπειραματικής διήθησης. Πρέπει επίσης να παρέχονται περαιτέρω ποσοτικά στοιχεία για τη σχέση μεταξύ της σταθεράς του ρυθμού αδρανοποίησης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ή να προσκομίζονται αποδείξεις ότι τέτοια στοιχεία μπορούν να εξαχθούν από τη μέτρηση του τμήματος της απορροφηθείσας δόσης που απεκκρίνεται, χωρίς να υποστεί μεταβολή, στα ούρα ασθενών ή υγιών εθελοντών των οποίων η νεφρική λειτουργία είναι κανονική.

Στην περίπτωση που η νεφρική αποβολή αποτελεί σημαντικό ποσοστό της συστηματικής αποβολής (π.χ. πλέον του 30 %), πρέπει να διερευνηθεί η ύπαρξη σωληνώδους έκκρισης ή/και επαναρρόφησης καθώς και εξάρτησης της έκκρισης από το pH. Πρέπει επίσης να διερευνώνται οι άλλες οδοί απέκκρισης (χολή, γάλα), εφόσον σχετίζονται με τους ισχυρισμούς του αιτούντος (δηλαδή η παρατεταμένη διάρκεια δράσεως που οφείλεται στην επανείσοδο στην εντεροηπατική κυκλοφορία). Ίσως είναι χρήσιμο να υπάρχουν στοιχεία για το κατά πόσον η ουσία διέρχεται διαμέσου ημιπερατής μεμβράνης ή/και μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιήθηση.

4. **Αλληλεπιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να λάβουν χώρα κατά τη φάση της απορρόφησης, καθώς και κατά τη φάση της κατανομής και της αδρανοποίησης. Εάν, βάσει στοιχείων από μελέτες σε ζώα, υπάρχουν υπόνοιες για τέτοιες αλληλεπιδράσεις, αναμενόμενες λόγω των φυσικοχημικών ή φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου ή παρόμοιων ουσιών (δηλαδή δέσμευση από τις πρωτεΐνες, ενζυμική ενεργοποίηση), ή που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια (προ-)κλινικών μελετών, οι φαρμακοκινητικές μεταβολές που οφείλονται σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις πρέπει να μετρώνται, και, όποτε είναι δυνατό, να διαλευκαίνεται ο τρόπος λειτουργίας των μηχανισμών (π.χ. ενζυμική επαγωγή, ανταγωνισμός για τόπους νεφρικής αποβολής κλπ.).

Ορισμένοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών οφείλονται σε ασυνήθεις γενετικές φαρμακοκινητικές διακυμάνσεις. Παρά το γεγονός ότι σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις θα είναι δυνατό να μελετηθούν προοπτικά τέτοια περιστατικά ανώμαλης συμπεριφοράς, πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για να διερευνηθούν ο (οι) φαρμακοκινητικός(οί) μηχανισμός(οί) εφόσον υπάρχουν υπόνοιες ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλείται από τη μεταβολή της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου.

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ

1. **Δοσολογικό σχήμα**

Τόσο οι μελέτες με εφάπαξ δόσεις, όσο και αυτές με πολλαπλές δόσεις, πρέπει να διεξάγονται στο πλαίσιο των υποδεικνυόμενων δοσολογικών ορίων και διακοπών χορηγήσεως.

Όποτε είναι δυνατό, οι μελέτες πολλαπλών δόσεων πρέπει να εξακολουθούν για όσο διάστημα είναι αναγκαίο προκειμένου να επιτευχθούν σταθερές συγκεντρώσεις του φαρμάκου, και να προσδιοριστεί, για τα εν λόγω σταθερά επίπεδα, η εξάρτησή τους από τη δόση καθώς και οι διακυμάνσεις τους. Πρέπει να ελέγχεται πειραματικά η κινητική σωρεύσεως του φαρμάκου που προβλέπεται από τις κινητικές σταθερές

που λαμβάνονται από μελέτες εφάπαξ δόσεως. Σε μια μελέτη πρέπει να εξετάζονται διάφορες δόσεις, προκειμένου να προσδιοριστεί η εξάρτηση από τη δόση και να εξακριβωθεί η ύπαρξη μετάβασης από τη γραμμικότητα στη μη γραμμικότητα σε συνήθη δοσολογικά επίπεδα. Μετά την αναστολή μιας παρατεταμένης θεραπείας, πρέπει να διερευνάται η δυνατότητα πολύ βραδείας τελικής μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, η οποία μπορεί να αντανακλά την ύπαρξη σημαντικού φράγματος. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αντίφαση μεταξύ της παρατεταμένης δράσης της ουσίας και του φαινομενικού μικρού χρόνου ημίσειας ζωής (όσον αφορά την αδρανοποίηση), όπως μετράται μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεως.

Μολονότι οι αρχές αυτές πρέπει κανονικά να ακολουθούνται σχολαστικά, αναγνωρίζεται ότι αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό.

2. **Άτομα που συμμετέχουν σε μελέτη**

α) *Αρχικές μελέτες*

Οι αρχικές μελέτες διεξάγονται γενικά σε περιορισμένο αριθμό νηστευόντων υγιών ενηλίκων εθελοντών, υπό σαφώς καθορισμένες και ελεγχόμενες συνθήκες. Όταν η ουσία περικλείει πολύ σοβαρούς κινδύνους για τους υγιείς εθελοντές (π.χ. κυτταροστατικά), η μελέτη διεξάγεται σε ασθενείς που πάσχουν από νόσους που θεωρούνται ενδείξεις του φαρμάκου.

β) *Περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς*

Πρέπει να διεξάγονται περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από ασθένειες που θεωρούνται από τον αιτούντα ενδείξεις του φαρμάκου. Όποτε είναι δυνατό, πρέπει να διερευνάται η σχέση μεταξύ δόσης, συγκέντρωσης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος. Ειδικότερα πρέπει να αποδεικνύεται ότι η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου σε ασθενείς είναι αντίστοιχη με τη συμπεριφορά του σε υγιή άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη. Μόνο σε περίπτωση που οι μελέτες δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική σε ομάδα ασθενών διαφέρει από την φαρμακοκινητική σε υγιείς εθελοντές, είναι αναγκαίο να επαναληφθεί ολόκληρη η σειρά των κινητικών μελετών.

γ) *Επίδραση διαφόρων παθοφυσιολογικών καταστάσεων*

Η γνώση της κινητικής των φαρμάκων σε μεγάλο αριθμό παθοφυσιολογικών καταστάσεων αποτελεί χρήσιμο στοιχείο. Είναι ωστόσο σαφές ότι η γνώση αυτή απαιτεί πολλαπλές, μακροχρόνιες και δαπανηρές μελέτες οι οποίες δεν μπορούν να διεξαχθούν στο σύνολό τους προτού χορηγηθεί η άδεια κυκλοφορίας.

Κατά συνέπεια, οι μόνες μελέτες που πρέπει λογικά να υποβληθούν πριν από τη θέση σε κυκλοφορία είναι αυτές που φαίνονται αναγκαίες όσον αφορά τις ιδιότητες, ενδείξεις, αντενδείξεις, τρόπους αδρανοποίησης, και τα δοσολογικά σχήματα του φαρμάκου, και που απαιτούνται για τον καθορισμό των αναγκαίων αλλαγών της δοσολογίας, οι οποίες δεν είναι δυνατό να υπολογιστούν από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που είναι διαθέσιμες από μελέτες σε εθελοντές υπό τυποποιημένες συνθήκες και σε ασθενείς που δεν πάσχουν από λειτουργικές διαταραχές των συστημάτων απορρόφησης, κατανομής ή αδρανοποίησης.

Εφόσον οι ενδείξεις το καθιστούν σκόπιμο, πρέπει να διερευνάται η κινητική σε ασθενείς οριακής ηλικίας (βρέφη, παιδιά και ηλικιωμένοι). Για φάρμακα που προορίζονται να χορηγούνται από το στόμα, είναι σημαντικό να μελετάται η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση. Μπορεί να υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες, όπως το σωματικό βάρος, η χρονική στιγμή της ημέρας, περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετικές διαφορές, η κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα, ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, το φύλο, και εφόσον υπάρχουν βάσιμοι λόγοι για να πιστεύσει κανείς ότι οι παράγοντες αυτοί μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τα αποτελέσματα και την ερμηνεία μεταγενέστερων κλινικών μελετών, οι κινητικές μελέτες πρέπει να επεκτείνονται ανάλογα.

3. **Μεθοδολογία**

Η ποιότητα των φαρμακοκινητικών αναλύσεων δεν μπορεί να είναι καλύτερη από την ποιότητα των πειραματικών δεδομένων που χρησιμεύουν ως βάση των εν λόγω αναλύσεων. Πρέπει λοιπόν να μη λησμονούνται οι ακόλουθες αρχές:

α) *Δειγματοληψία*

Ο αριθμός των δειγμάτων αίματος πρέπει να είναι αρκετά μεγάλος, και η χρονική μεθόδευση τέτοια ώστε να προσδιορίζεται κατάλληλα η φάση της απορρόφησης ή/και κατανομής και αδρανοποίησης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στη μεταπορροφητική φάση πρέπει, όποτε αυτό είναι δυνατό, να προσδιορίζονται για δύο ή τρεις τουλάχιστον ημίσειες ζωές, ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση μεταξύ ημισείων ζωών κατανομής και αδρανοποίησης. Εάν υπάρχουν ενδείξεις για πολύ μεγάλη τελική ημίσεια ζωή, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται για πολύ μεγαλύτερο διάστημα. Εάν λαμβάνονται στοιχεία από τα ούρα, πρέπει να γίνεται συλλογή των ούρων μέχρις ότου σταματήσουν να ανευρίσκονται άλλες ανιχνεύσιμες απεκκρινόμενες ποσότητες αρχικού φαρμάκου ή μεταβολιτών, στα όρια της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.

β) *Σταθερότητα*

Η σταθερότητα της ουσίας κατά τη δειγματοληψία και την αποθήκευση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

γ) *Μέθοδοι αναλύσεως*

Πρέπει να αναφέρονται ο βαθμός εξειδίκευσης, η εγκυρότητα (ευαισθησία και αναπαραγωγιμότητα) και ο βαθμός ακριβείας (π.χ. όσον αφορά την ανάκτηση) των μεθόδων. Τόσο για λόγους ασφαλείας όσο και για τεχνικούς λόγους, είναι σκόπιμο να προτιμούνται οι μη ραδιενεργοί μέθοδοι αναλύσεως από τις τεχνικές ραδιενεργού σημάνσεως. Στην περίπτωση χρησιμοποίησης ραδιενεργών ισοτόπων, η σεσημασμένη δόση πρέπει πάντοτε να συνδυάζεται με ποσότητα μη σεσημασμένου φαρμάκου, εντός των ορίων της θεραπευτικής δόσεως. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναγκαίο να εφαρμόζονται κατάλληλες μη ραδιενεργοί μέθοδοι αναλύσεως για το διαχωρισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό των μεταβολιτών ή/και της αρχικής ουσίας.

δ) *Ερμηνεία των στοιχείων*

Πρέπει να αναφέρονται οι χρησιμοποιούμενες μαθηματικές μέθοδοι (γραφική αναπαράσταση, ανάλυση από ηλεκτρονικό υπολογιστή, φαρμακοκινητικοί τύποι), καθώς και τα όρια εμπιστοσύνης.

3) *Παρουσίαση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων*

Συνοψίζοντας τα δεδομένα που λαμβάνονται από περισσότερα του ενός άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη, είναι συνήθως προτιμότερο να αναλύονται τα μεμονωμένα δεδομένα και σε απώτερο στάδιο να υπολογίζεται ο μέσος όρος των φαρμακοκινητικών σταθερών που λαμβάνονται κατ' αυτόν τον τρόπο.

Πρέπει να διενεργείται η κατάλληλη στατιστική ανάλυση των λαμβανομένων δεδομένων και σε ορισμένες τουλάχιστον από τις μελέτες, όπου ο αριθμός των ασθενών είναι αρκετά μεγάλος, να υπολογίζονται οι διακυμάνσεις μεταξύ των προσώπων και στα ίδια τα πρόσωπα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XIII

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Το παρόν σημείωμα προορίζεται να χρησιμεύσει ως άξονας αναφοράς στις κλινικές έρευνες για την αξιολόγηση της ικανότητας των φαρμάκων να προλαμβάνουν κρίσεις στηθάγχης, ανεξάρτητα από τη φύση, τον τρόπο δράσης, ή την οδό χορήγησης των εν λόγω φαρμάκων.

Το παρόν επεξηγηματικό σημείωμα κινείται στο πλαίσιο των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων (οδηγία 75/318/ΕΟΚ) και αποβλέπει αποκλειστικά στο να βοηθήσει τους υποβάλλοντες αίτηση στην ερμηνεία της τελευταίας όσον αφορά τα ιδιαίτερα προβλήματα που παρουσιάζουν τα αντιστηθαγχικά φάρμακα.

Η κλινική εικόνα ενός τέτοιου φαρμάκου πρέπει να μελετάται τόσο σε οξείες (πειραματικές) καταστάσεις, δηλαδή κατά την πρόκληση κρίσεων στηθάγχης ή ισχαιμικών επεισοδίων, όσο και υπό συνθήκες συνήθους πρακτικής. Και στις δύο περιπτώσεις, τα συλλεγόμενα στοιχεία είναι έγκυρα μόνο εφόσον λαμβάνονται επαρκώς υπόψη παράγοντες όπως η σαφής επίδραση του αδρανούς φαρμάκου (placebo) στη στηθάγχη, οι σημαντικές διακυμάνσεις στη φύση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, και ο υποκειμενικός χαρακτήρας του «πόνου στο στήθος». Σε όλες τις φάσεις της μελέτης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι η απότομη παύση της χορήγησης ενός δραστικού φαρμάκου μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα. Στις περιπτώσεις όπου ο μηχανισμός δράσεως εμφανίζεται νέος, πρέπει να καταβάλλονται ιδιαίτερες προσπάθειες διευρεύνησής του. Η διεξαγωγή πλήρων μελετών κινητικής είναι ιδιαίτερα επιθυμητή.

Πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της προκλητής στηθάγχης (κοπώσεως) και της παροδικής στηθάγχης (ηρεμίας). Πιθανόν οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται στις δύο περιπτώσεις να είναι διαφορετικοί και ως εκ τούτου να απαιτείται χωριστή διερεύνησή τους.

2. ΠΡΟΚΛΗΤΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ (ΚΟΠΩΣΕΩΣ)

Η προκλητή στηθάγχη (κοπώσεως) χαρακτηρίζεται από πρόσκαιρα επεισόδια πόνου στο στήθος, τα οποία προκαλούνται από την άσκηση ή από άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τη ζήτηση οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

2.1. **Καθορισμός και επιλογή των ασθενών**

Οι ασθενείς που επιλέγονται για οποιαδήποτε φάση των εν λόγω μελετών πρέπει να πάσχουν από στεφανιαία ανεπάρκεια με ή χωρίς στηθαγχικό πόνο, και αναπαραγώγιμες ισχαιμικές μεταβολές όταν υποβάλλονται σε τεστ κοπώσεως.

α) Προκειμένου περί οποιασδήποτε φάσης των κλινικών δοκιμασιών (βλέπε 5: έρευνες πεδίου), οι ασθενείς πρέπει να πάσχουν από σταθερή προκλητή στηθάγχη. Η κατάστασή τους πρέπει να είναι περίπου σταθερή, δηλαδή για περίοδο τουλάχιστον ενός μηνός ([1]) δεν πρέπει να εμφανίζουν σαφή επιδείνωση ή βελτίωση. Η σοβαρότητα της κατάστασής τους πρέπει να είναι γνωστή με ακρίβεια. Δεδομένου ότι η προκλητή στηθάγχη συνδέεται με τη μόνιμη αποφρακτική στεφανιαία αρτηριοπάθεια, η επιλεκτική στεφανιαία αρτηριογραφία, η οποία διεξάγεται συχνά σε ασθενείς του τύπου αυτού, είναι πολύτιμη στην προκειμένη περίπτωση.

Πρέπει να αποκλείονται από τις δοκιμασίες ασθενείς με ανωμαλίες οποιασδήποτε αιτιολογίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, οι οποίες δυσκολεύουν την ερμηνεία των αλλοιώσεων στο διάστημα ST-T. Πρέπει να σημειώνονται προσεκτικά οι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση ή η υπερχοληστερολαιμία, καθώς και η χρησιμοποίηση αντιστηθαγχικών και άλλων φαρμάκων. Άλλες συνήθειες που μπορεί να είναι σημαντικές, π.χ. η σωματική άσκηση, πρέπει να σημειώνονται και να επισημαίνονται οι μεταβολές τους.

Από τη μελέτη πρέπει να αποκλείονται οι ακόλουθες κατηγορίες ασθενών:

α) αυτοί που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου στους μήνες που προηγούνται της μελέτης (τουλάχιστον τρεις μήνες),

β) αυτοί που εμφανίζουν κλινική εικόνα επαπειλούμενου εμφράγματος,

γ) αυτοί που πάσχουν από στηθάγχη ηρεμίας,

δ) αυτοί των οποίων η στηθάγχη οφείλεται εν όλω ή εν μέρει σε ασθένειες εκτών αυτών της στεφανιαίας αρτηρίας,

ε) αυτοί που πάσχουν από οτιδήποτε θα μπορούσε να ακυρώσει τα αποτελέσματα της μελέτης.

([1]) Ονοματολογία και κριτήρια διαγνώσεως των ισχαιμικών καρδιοπαθειών. Circulation (1979), 59, 607 – 609.

Μια αρχική περίοδος προσαρμογής, μέσω μονής-τυφλής δοκιμασίας με placebo, είναι αναγκαία προκειμένου:

i) να διαπιστωθεί η σταθερότητα της κατάστασης των ασθενών,

ii) να προσδιοριστεί η σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών, δηλαδή ο βαθμός της σωματικής προσπάθειας ή η ένταση της δοκιμασίας προκλήσεως που απαιτείται για να προκληθεί θετική ανταπόκριση ή/και ο αριθμός των κρίσεων στηθάγχης την εβδομάδα. Προκειμένου να περιληφθούν οι ασθενείς στη δοκιμασία απαιτείται ένα ελάχιστο όριο,

iii) να συλλεγούν πληροφορίες για τη δυνατότητα των ασθενών να κρατούν «ημερολόγιο» των κρίσεων στηθάγχης και της χρήσης νιτρωδών,

iv) να εξοικειωθούν οι ασθενείς με την καθημερινή πρακτική της δοκιμασίας και να ελαχιστοποιηθούν οι επακόλουθες αντιδράσεις έναντι του placebo κατά τη διάρκεια της μελέτης,

v) να εξαλειφθεί η επίδραση προηγουμένων θεραπειών στη μελέτη.

Η περίοδος προσαρμογής πρέπει να διαρκεί αρκετές εβδομάδες (π.χ. 2 έως 6 εβδομάδες), ενώ η ακριβής διάρκεια εξαρτάται από τη σοβαρότητα και συχνότητα των κρίσεων στηθάγχης, καθώς και τη φύση της προηγούμενης θεραπείας. Η περίοδος πρέπει οπωσδήποτε να είναι τέτοια που να ανταποκρίνεται στους ανωτέρω στόχους i) έως v).

β) Για την οξεία πειραματική φάση (βλέπε 4) π.χ. δοκιμασίες ποσοτικοποιημένων ασκήσεων, μια ολιγοήμερη περίοδος προσαρμογής μπορεί να είναι αρκετή για να εξοικειωθούν οι ασθενείς με τη δοκιμασία ασκήσεως που αξιολογεί τη σωματική κατάστασή τους, πρέπει όμως να αποδειχθεί ότι η περίοδος αυτή είναι αρκούντως μεγάλη ώστε να εξασφαλίζει μια ικανοποιητική εξάλειψη κάθε ίχνους των αντιστηθαγχικών φαρμάκων που χορηγήθηκαν σε προγενέστερη φάση.

2.2. **Η χρησιμοποίηση placebo**

Λόγω της σημαντικής επίδρασης του placebo κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης της στηθάγχης, ορισμένες μελέτες που αφορούν νέα αντιστηθαγχικά φάρμακα πρέπει να διεξάγονται σε αντιπαραβολή με placebo, όπως αναφέρεται παρακάτω. Όλοι οι ασθενείς που συμμετέχουν σε μελέτες αντιστηθαγχικών φαρμάκων πρέπει να έχουν μαζί τους νιτρώδη ταχείας δράσεως για το ενδεχόμενο στηθαγχικής κρίσης, και η τυχόν χρησιμοποίηση νιτρωδών να καταγράφεται.

2.3. **Συγκριτικές μελέτες**

Προκειμένου να καταστεί δυνατή η διάκριση της επίδρασης του placebo από την επίδραση του φαρμάκου, οι αρχικές (οξεία φάση) έρευνες πρέπει να σχεδιάζονται ως διπλές-τυφλές συγκριτικές δοκιμασίες, π.χ. με διασταυρούμενη λήψη. Στις μελέτες αυτές είναι χρήσιμη η σύγκριση της υπό μελέτη ουσίας με placebo. Καθεμία από τις αρχικές κλινικές μελέτες πρέπει να περιλαμβάνει σύγκριση είτε με placebo ή/και με φάρμακο εγνωσμένης θεραπευτικής αξίας. Στη μελέτη συνολικά, πρέπει να περιλαμβάνονται ορισμένες συγκρίσεις με αντιστηθαγχικά φάρμακα εγνωσμένης θεραπευτικής αξίας. Οι συγκρίσεις αυτές είναι χρήσιμες για τη μελλοντική κλινική χρήση του προϊόντος.

2.4. **Οξεία (πειραματική) φάση**

Ο στηθαγχικός πόνος ή τα σημεία οξείας ισχαιμίας πρέπει να προκαλούνται υπό ελεγχόμενες συνθήκες, δηλαδή απαιτούνται αναπαραγώγιμες δοκιμασίες ποσοτικοποιημένων ασκήσεων, υπό στενή παρακολούθηση. Οι δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται υπό σαφώς καθορισμένες συνθήκες, π. χ. όσον αφορά τη χρονική στιγμή, το διάστημα που διέρρευσε από τη χορήγηση του φαρμάκου ή του placebo, και τη χρονική σχέση με τα γεύματα. Ο τρόπος χορήγησης πρέπει να αντιστοιχεί στην προτεινόμενη χρήση του φαρμάκου.

Οι κυριότερες αντικειμενικές μεταβλητές είναι το μέγιστο φορτίο κοπώσεως ή/και το συνολικό φορτίο κοπώσεως τη στιγμή που παρατηρείται:

α) χαρακτηριστικός στηθαγχικός πόνος,

β) αλλοιώσεις στο διάστημα ST-T,

γ) δύσπνοια,

δ) μέγιστος καρδιακός ρυθμός,

ε) διαταραχή του ρυθμού και αγωγιμότητα,

στ) διαταραχή της αρτηριακής πιέσης,

ζ) υπέρμετρη κόπωση.

Τα στοιχεία α) και β) συνδέονται άμεσα με ισχαιμία του μυοκαρδίου και πρέπει να εξετάζονται ξεχωριστά από τα στοιχεία γ) έως ζ), τα οποία μολονότι είναι σημαντικά, δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως ειδικές για την αξιολόγηση της αντιστηθαγχικής δράσης παράμετροι.

Πρέπει να καταγράφεται ο καρδιακός ρυθμός και η συστολική αρτηριακή πίεση. Τελευταία αναπτύσσονται τεχνικές για τον εντοπισμό της ισχαιμίας και τη μελέτη της κατανάλωσης οξυγόνου του μυοκαρδίου, οι οποίες μπορεί να αποδειχθούν πολύτιμες (π.χ. σπινθηρογράφημα θαλλίου, ισοτοπική αγγειογραφία).

Τα πειράματα πρέπει να είναι σχεδιασμένα κατά τρόπο ώστε να περιλαμβάνουν τη μελέτη της σχέσης δόση/αποτέλεσμα, της διάρκειας των αποτελεσμάτων μιας μόνης δόσης, και, εφόσον αυτό είναι δυνατό, της σχέσης μεταξύ επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα και αποτελεσμάτων. Η απόδειξη αιμοδυναμικής δράσης δεν συνεπάγεται αυτομάτως την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην ανακούφιση του στηθαγχικού πόνου. Στην περίπτωση που προβάλλεται ένας τέτοιος παραλληλισμός, πρέπει να αποδεικνύεται επαρκώς κατά τη μακροπρόθεσμη χρήση του φαρμάκου.

2.5. **Κλινικές μελέτες**

α) οι βραχυπρόθεσμες μελέτες (π.χ. διάρκειας λίγων εβδομάδων) πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες και να ελέγχονται κατά τρόπον ώστε να παρέχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του πειραματικού φαρμάκου σε σύγκριση με κάποια άλλη ουσία. Τουλάχιστον ορισμένες από τις έρευνες αυτές πρέπει να διαλαμβάνουν διπλή-τυφλή δοκιμασία σε σύγκριση με placebo. Οι αρχικές αυτές μελέτες πρέπει να προσκομίζουν αρκετά στοιχεία για τη δοσολογία, τη διάρκεια της δράσης και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες προκειμένου να καθοριστεί το πλαίσιο των περαιτέρω ερευνών·

β) οι μεσοπρόθεσμες μελέτες (π.χ. διάρκειας μέχρι έξι εβδομάδων) πρέπει να είναι σχεδιασμένες κατά τρόπον ώστε να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου υπό συνθήκες όσο το δυνατό πλησιέστερες προς αυτές υπό τις οποίες πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, καθώς και να εντοπίζουν κάθε μείωση ή αύξηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε παρατεταμένη χρήση. Ορισμένες από τις μελέτες αυτές πρέπει να είναι συγκριτικές. Κριτήρια της δραστικότητας μπορούν να είναι ο αριθμός των κρίσεων στηθάγχης, η κατανάλωση νιτρωδών ή/και η ανοχή ασκήσεων. Τα στοιχεία για την κατανάλωση νιτρωδών πρέπει να αντιμετωπίζονται με κάποια επιφύλαξη, εκτός εάν η προηγούμενη κατανάλωση ήταν σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα, περίπτωση μάλλον σπάνια. Σε ορισμένες μελέτες πρέπει να διερευνάται συστηματικά η ανοχή ασκήσεων. Πρέπει εξάλλου να αναφέρεται το ποσοστό διακοπής της λήψης του φαρμάκου και οι λόγοι που οδηγούν σ' αυτό, δηλαδή οι τυχόν παρενέργειες, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο θάνατος, περιλαμβανομένης της σχετικής διάγνωσης των αιτίων. Πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο της επιδείνωσης των συμπτωμάτων λόγω ξαφνικής διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου.

Πρέπει να προσκομίζονται στοιχεία προκειμένου να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση αποτελεσμάτων από προηγούμενες μελέτες (π.χ. όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες), ειδικών ισχυρισμών του κατασκευαστή (π.χ. όσον αφορά το μηχανισμό δράσεως του φαρμάκου) και των ενδεχόμενων αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συχνά στην εν λόγω κατηγορία ασθενών·

γ) μακροπρόθεσμες μελέτες (βλέπε επίσης επεξηγηματικό σημείωμα για τα «φάρμακα μακροχρόνιας λήψης»)

Πρέπει να έχουν γίνει κλινικές παρατηρήσεις (π.χ. σε 100 ασθενείς) για περίοδο τουλάχιστον ενός έτους, προκειμένου να εντοπισθούν στην περίοδο αυτή τυχόν μεταβολές των κλινικών αποτελεσμάτων και να προσδιοριστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν είναι αναγκαίο για τις μακροπρόθεσμες μελέτες να είναι συγκριτικές. Οι λόγοι της τυχόν διακοπής λήψεως του φαρμάκου πρέπει να αναφέρονται.

Προφανώς στο σχεδιασμό οποιασδήποτε μελέτης κατά την οποία προκαλούνται στηθάγχη ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση του ασθενούς σε αδικαιολόγητους κινδύνους (βλέπε π.χ. American Heart Journal (1978), 95, αριθ. 1, 103 – 114).

3. ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ (ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΗΡΕΜΙΑΣ)

Η παροδική στηθάγχη (στηθάγχη ηρεμίας) χαρακτηρίζεται από δυσφορία στο στήθος ή/και ισχαιμικά επεισόδια που παρουσιάζονται σε κατάσταση ηρεμίας, τα οποία συχνά είναι άτυπα, λόγω της απουσίας εμφανούς αιτίας. Συνήθως οφείλεται σε σπασμό της στεφανιαίας αρτηρίας (αγγειοσπαστική στηθάγχη). Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν μια μεικτή μορφή στηθάγχης όπου ο σπασμός συνδέεται με μόνιμη στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να εξετάζονται ξεχωριστά. Ο σπασμός μπορεί να προκληθεί από ουσίες που αυξάνουν τον τόνο της στεφανιαίας αρτηρίας, όπως ή μηλεϊνική εργονοβίνη και σε μικρότερο βαθμό από άλφα-αδρενεργικά φάρμακα ή το κρύο. Οι δοκιμασίες όμως αυτές περικλείουν κινδύνους, και ως εκ τούτου συνήθως δεν απαιτούνται. Εάν, ωστόσο, ο ίδιος ο ερευνητής τις θεωρεί απαραίτητες για τη διάγνωση ή/και τη θεραπεία, τα αποδεικτικά στοιχεία από τέτοιες δοκιμασίες μπορούν να θεωρούνται έγκυρα εφόσον αυτές διεξάγονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, με αποδεκτές μεθόδους περιορισμού των κινδύνων.

Στην προκειμένη περίπτωση μπορεί να είναι χρήσιμες ορισμένες από τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στη στηθάγχη κοπώσεως, όπως το σπινθηρογράφημα θαλλίου ή η ισοτοπική αγγειογραφία.

Πρέπει εξάλλου να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα σημεία:

α) οι κυκλικές διακυμάνσεις,

β) η ακραία αυτογενής μεταβλητότητα της διαταραχής,

γ) η συχνή επανάληψη παροδικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων που αποτελούν τυπική εκδήλωση ισχαιμίας του μυοκαρδίου ελλείψει πόνου στο στήθος,

δ) η δυσκολία διάγνωσης και συχνότητα σοβαρών επιπλοκών που απαιτούν νοσηλεία του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας,

ε) τα ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από τη σοβαρότητα της ασθένειας.

Μολονότι στο μέλλον θα υπάρξουν πιθανότατα νέες μέθοδοι αξιολόγησης, οι ακόλουθες γενικές διενέργειες δοκιμασιών προσδιορίζουν ένα πλαίσιο που ανταποκρίνεται στην τρέχουσα πρακτική.

3.1. **Επιλογή των ασθενών**

Οι ασθενείς πρέπει να πάσχουν από επεισόδια μη επιπλακείσας στηθάγχης ηρεμίας, συνοδευόμενης από ηλεκτροκαρδιογραφικές ισχαιμικές αλλοιώσεις και αγγειογραφικές ενδείξεις αγγειοσπαστικής στηθάγχης.

Οι καταλληλότεροι για συμμετοχή στις δοκιμασίες ασθενείας με τις σημερινές τεχνικές, είναι αυτοί στους οποίους εμφανίζονται τουλάχιστον τρεις φορές την ημέρα επώδυνα ή/και ανώδυνα ισχαιμικά επεισόδια.

3.2. **Κλινικές μελέτες**

Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς πρέπει να είναι μονίμως εφοδιασμένοι με νιτρώδη ταχείας επενέργειας ώστε να είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν μια ενδεχόμενη κρίση στηθάγχης, ενώ η λήψη τέτοιου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται.

α) Οι *πολύ βραχυπρόθεσμες μελέτες* (μερικών ημερών) πρέπει να διεξάγονται υπό στενή παρακολούθηση σε ειδικές μονάδες. Η δραστικότητα αξιολογείται με βάση ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

— εμφάνιση αυτόματων ή προκλητών αλλοιώσεων του διαστήματος ST-T, εντοπιζόμενων με τη βοήθεια συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης,

— συχνότητα αυτόματων ή προκλητών στηθαγχικών κρίσεων,

— κατανάλωση νιτρωδών ταχείας επενέργειας.

Η διεξαγωγή διπλών τυφλών διασταυρούμενων μελετών (crossover studies) έναντι placebo είναι ιδιαίτερα ευπρόσδεκτες αλλά και πραγματοποιήσιμες. Έχουν εκφραστεί σοβαρές επιφυλάξεις για τη διεξαγωγή διπλών-τυφλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, κυρίως έναντι placebo, σε ασθενείς με αγγειοσπαστική στηθάγχη. Στους ασθενείς αυτούς έχουν παρατηρηθεί οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου και αιφνίδιοι θάνατοι. Εάν, ωστόσο, παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών αυτών μόνιμη στηθάγχη με ηλεκτροκαρδιογραφική ένδειξη ισχαιμίας, ο ασθενής πρέπει να αποσυρθεί από τη δοκιμασία και να ακολουθήσει την κατάλληλη αγωγή.

β) *Μεσοπρόθεσμες μελέτες* (διάρκεια αρκετών εβδομάδων έως αρκετών μηνών)

Γενικά οι νέες ουσίες πρέπει να δοκιμάζονται έναντι φαρμάκων εγνωσμένης αξίας. Τα κύρια αντικειμενικά κριτήρια αξιολόγησης είναι:

— η συχνότητα πόνου στο στήθος,

— η κατανάλωση νιτρωδών ταχείας επενέργειας,

— ο αριθμός των επεισοδίων παροδικής αλλοίωσης του τμήματος ST, εντοπιζόμενων με τη βοήθεια περιπατητικών ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (π.χ. με μηνιαία συχνότητα),

— η αποτυχία θεραπείας, με αποτέλεσμα αστάθεια της στηθάγχης ή επαπειλούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου,

— αιφνίδιοι θάνατοι,

και, ενδεχομένως, περιοδικές ανταποκρίσεις σε δοκιμασίες προκλήσεως.

Επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση των παρενεργειών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο ενδεχόμενο φαινόμενου αναπήδησης (rebound effect) κατά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.

γ) *Μακροπρόθεσμες μελέτες*

Η αγωγή ασθενών που πάσχουν από αγγειοσπαστική στηθάγχη μπορεί να διαρκεί επί μήνες ή έτη. Επομένως είναι σκόπιμο, όπως στην περίπτωση της στηθάγχης κοπώσεως, να διεξάγονται μακροπρόθεσμες μελέτες για περίοδο τουλάχιστον ενός έτους.

Όταν κάποια νέα ουσία προβάλλεται ως δραστική στη στηθάγχη κοπώσεως και στη στηθάγχη ηρεμίας, πρέπει να γίνονται κλινικές παρατηρήσεις [π.χ. 100 ασθενείς: βλέπε Β, 5 γ)] με ομοιογενή και αντιπροσωπευτικές ομάδες κάθε τύπου στηθάγχης.

Όταν η μελέτη αφορά αποκλειστικά τη στηθάγχη ηρεμίας, μπορεί να συμπεριληφθούν λιγότεροι των 100 ασθενών, ανάλογα με τη δυσκολία των εν λόγω μελετών. Ο αριθμός πάντως των ασθενών πρέπει να επαρκεί για την παρακολούθηση της κλινικής δραστηριότητας και του προσδιορισμού των μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XIV

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κατωτέρω οδηγίες για τις κλινικές δοκιμασίες ισχύουν, καταρχήν, για όλα τα τοπικά κορτικοστεροειδή τα οποία προορίζονται για εξωτερική χρήση. Οι δράσεις, συμπεριλαμβανομένων και των τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών, είναι, καταρχήν, ίδιες για όλα τα κορτικοστεροειδή, λόγω των κοινών ιδιοτήτων τους π.χ. αντιφλεγμονώδη και αντιμιτωτική δράση και αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου. Οι διαφορές που διαφαίνονται μεταξύ ουσιών, αντιπροσωπεύουν στην πραγματικότητα διαφορετικά επίπεδα ισχύος, συγκέντρωσης και διάφορους συντελεστές απορρόφησης και αδρανοποίησης.

Οι παρούσες επεξηγηματικές σημειώσεις κινούνται στο πλαίσιο των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων (οδηγία 75/318/ΕΟΚ) και αποβλέπουν αποκλειστικά στο να βοηθήσουν τους αιτούντες στην ερμηνεία της τελευταίας όσον αφορά τα ιδιαίτερα προβλήματα που παρουσιάζουν τα κορτικοστεροειδή τοπικής χρήσεως. Το έγγραφο διαλαμβάνει:

— τα γενικά χαρακτηριστικά των τοπικών κορτικοστεροειδών (βλέπε σημείο 2), και

— ειδικά σημεία που πρέπει να διερευνηθούν στον άνρθωπο για κάθε νέο προϊόν που περιέχει κορτικοστεροειδές ως δραστική ουσία (βλέπε σημείο 3).

Το παρόν έγγραφο δεν αφορά ειδικά τις μελέτες για τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς. Εν πάση περιπτώσει, για τα προϊόντα αυτά ισχύουν πάντοτε οι γενικές αρχές που διατυπώνονται στις επεξηγηματικές σημειώσεις όσον αφορά τους ειδικούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς. Θα πρέπει ειδικότερα να καταδεικνύονται τα πλεονεκτήματα των εν λόγω φαρμακευτικών συνδυασμών καθώς και η συμβολή κάθε δραστικού συστατικού τους στην κλινική δράση.

2. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

2.1. **Διείσδυση και τοπική δράση**

Προκειμένου να δράσουν τοπικά, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να διεισδύουν στο δέρμα. Ο βαθμός της απορρόφησης, και ως εκ τούτου και η κλινική δράση, καθώς και το μεγαλύτερο μέρος των ανεπιθύμητων ενεργειών, εξαρτώνται, όπως έχει αποδειχθεί, τόσο από την ίδια την ουσία, όσο και από πολλούς παράγοντες, που αφορούν κάποιο κορτικοστεροειδές:

α) *Η συγκέντρωση του φαρμάκου*

Η περαιτέρω αύξηση, εντούτοις, της συγκέντρωσης πέραν ενός ορίου σε κάποιο συγκεκριμένο φορέα, δεν έχει ως αποτέλεσμα την αναλογική αύξηση της θεραπευτικής δράσης, αλλά την αύξηση των παρενεργειών.

β) *Η φαρμακευτική μορφή*

Η διείσδυση του δραστικού συστατικού εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της βάσης. Η παρουσία άλλων συστατικών ή εκδόχων μπορεί να μεταβάλει τη διείσδυση διά μέσου της κερατίνης στιβάδας ή/και την επενέργεια (π.χ. σαλικυλικό οξύ, ουρία, προπυλενογλυκόλη, αντιβιοτικά και αντισηπτικά, πίσσα),

γ) *Η περιοχή επάλειψης*

Η περιορισμένη διείσδυση του φαρμάκου σε περιοχές όπως τα πέλματα και οι παλάμες οφείλεται στην παχειά κερατίνη στιβάδα τους. Στις περιοχές όπου η σύσταση των ιστών είναι διαφορετική, μπορεί να παρατηρηθεί ταχεία και σημαντική απορρόφηση, μέσω λόγου χάριν του βλεννογόνου, του οσχεϊκού δέρματος, των βλέφαρων, και, σε κάπως μικρότερο βαθμό, του δέρματος του μετώπου και του τριχωτού της κεφαλής.

δ) *Η κατάσταση του δέρματος*

Η διείσδυση αυξάνεται προκειμένου περί τραυματισμένου ή προσβεβλημένου δέρματος (π.χ. εκδορές ή παθολογικές καταστάσεις όπως η παρακεράτωση). Συχνά εντούτοις η προσβληθείσα ή τραυματισθείσα κερατίνη στιβάδα αποκαθίσταται μετά από ολιγοήμερη θεραπεία.

ε) *Οι συνθήκες επάλειψης*

Η επικάλυψη προάγει τη διείσδυση. Μπορεί δε να συμβεί ακούσια όταν χρησιμοποιούνται πάνες βρεφών ή όταν επαλείφονται παρατριμματικές περιοχές ή πτυχώσεις.

Κατά τη διενέργεια των κλινικών δοκιμασιών πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίδραση των διαφόρων αυτών παραγόντων.

2.2. **Δραστικότητα και ενδείξεις**

Η δραστικότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα (βλέπε 2.1), την ενδογενή δραστηριότητα του φαρμάκου και το ρυθμό της αδρανοποίησής του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών, είθισται να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα επίπεδα δραστικότητας, από ασθενή σε αρκετά ισχυρή και από ισχυρή σε πολύ ισχυρή.

Τα στοιχεία του πίνακα I εν παραρτήματι προέρχονται από τους J. A. Miller και D. D. Munro (Drugs 1980, 19, 119 – 134) αλλά χρησιμοποιούνται εδώ κατά διαφορετικό τρόπο· εξελέγησαν εν προκειμένω λόγω της ευρείας χρήσης του καταλόγου που στην ουσία απέχει πολύ λίγο από τις απόψεις άλλων αρχών.

Δεδομένου ότι δεν έχουν γίνει απευθείας συγκρίσεις μεταξύ όλων αυτών των σκευασμάτων, τα στοιχεία που παρέχονται εν προκειμένω έχουν ενδεικτική αξία. Τα όρια μεταξύ των κατηγοριών, ιδίως μεταξύ των ενδιάμεσων κατηγοριών «αρκετά ισχυρά» και «ισχυρά» είναι δυσδιάκριτα. Ορισμένα κορτικοστεροειδή διατίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, με βάση τις οποίες μπορούν να καταταγούν σε διαφορετική κατηγορία κλινικής δραστικότητας. Επιπροσθέτως, η επίδραση του φορέα στη δραστικότητα μπορεί να έχει το αποτέλεσμα τη μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστικότητας (βλέπε σημείο 2.1, β). Λόγω των παραπάνω μεταβλητών θα ήταν καταρχήν σκόπιμη η διενέργεια μιας αντικειμενικής σύγκρισης όλων των υφισταμένων ιδιοσκευασμάτων του τύπου αυτού, με τη βοήθεια μεθόδου γενικής αποδοχής. Αυτό όμως δεν είναι ακόμη δυνατό λόγω του μεγάλου αριθμού των ιδιοσκευασμάτων και λόγω των μεθοδολογικών δυσκολιών.

Επικρατεί γενικά η άποψη ότι η αντιμετώπιση ορισμένων δερματίτιδων που ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή συνδέεται άμεσα με τη δραστικότητα του σκευάσματος όπως αναφέρεται στους πίνακες I και II του παραρτήματος: ο κατάλογος αυτός έχει ενδεικτικό μόνο χαρακτήρα και μπορεί να προσαρμοστεί στις εθνικές πρακτικές.

2.3. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Υπό ομαλές συνθήκες χρήσης και για την πλειοψηφία των κορτικοστεροειδών, πρώτιστο μέλημα δεν είναι οι πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που οφείλονται στη διαδερμική απορρόφηση, αλλά οι — συχνά μη αντιστρέψιμες — τοπικές παρενέργειες στο δέρμα, όπως η ατροφία του δέρματος.

2.3.1. *Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Όσο ισχυρότερο είναι το σκεύασμα, τόσο μεγαλύτερες οι πιθανότητες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως:

— ατροφία του δέρματος, η οποία συχνά αποκτά μη αντιστρέψιμο χαρακτήρα, προκαλώντας κλινική λέπτυνση του δέρματος, τελαγγειεκτασία, πορφύρα, ραβδώσεις,

— ροδόχρους ακμή και περιστοματική δερματίτις, συνοδευόμενες ή μη από ατροφία του δέρματος,

— φαινόμενο αναπήδησης (rebound), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε στεροειδή «εξάρτηση»,

— παρεμπόδιση της επούλωσης,

— επίδραση στους οφθαλμούς: ηυξημένος κίνδυνος γλαυκώματος, καταρράκτη, αναζωπύρωσης μυκητιάσεως και απλού έρπητος,

— διάφορα: αποχρωματισμός δέρματος, υπερτρίχωση.

Οι πιθανότητες δειγματικής τοξικότητας αυξάνονται επίσης όταν παρατείνεται η διάρκεια της θεραπείας και όταν η επάλειψη πραγματοποιείται με ταυτόχρονη επικάλυψη ή σε ειδικές περιοχές του δέρματος όπως το πρόσωπο [βλέπε 2.1, γ)].

Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αλλεργία δι' επαφής, λόγω των συστατικών της βάσης, ή κάποιας ουσίας που περιέχει το σκεύασμα, σπανίως όμως λόγω του ίδιου του κορτικοστεροειδούς. Λόγω της αναστολής της άμυνας του ανοσοποιητικού, μπορεί να παρατηρηθεί συγκάλυψη ή/και επιδείνωση της λοίμωξης από τη λανθασμένη χρήση κορτικοστεροειδών σκευασμάτων σε μυκητιάσεις, ιώσεις ή παθήσεις του δέρματος βακτηριακής αιτιολογίας.

2.3.2. *Συστηματικές επιδράσεις*

Λόγω της αναστολής του άξονα υποθάλαμος — υπόφυση — επινεφρίδια (Υ.Υ.Ε), παρατηρείται γενικά στους ενήλικες κάποια πτώση των επιπέδων κορτιζόλης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών θεραπείας. Οι συστηματικές αυτές επιδράσεις εμφανίζονται σπανίως. Συχνότερη είναι η εμφάνισή τους στα παιδιά (π.χ. οξεία ανεπάρκεια των επινεφριδίων κατά τη διακοπή της λήψεως του φαρμάκου, υπερκορτικοειδισμός (Hypercorticism) διακοπή της ανάπτυξης, ενδοκρανιακή υπέρταση) λόγω της υψηλής αναλογίας επιφάνεια/βάρος και της ακούσιας επικάλυψης δερματικών επιφανειών με πάνες.

Οι συστηματικές αυτές επιδράσεις οφείλονται από μεγάλο βαθμό διείσδυσης μιας ισχυρής ουσίας (ή του/των ενεργών μεταβολιτών της). Αυτό οφείλεται στην παρουσία ενός ή περισσοτέρων παραγόντων που προάγουν τη διείσδυση (βλέπε 2.1). Οι κίνδυνοι συστηματικών επιδράσεων αυξάνονται όταν η επάλειψη πραγματοποιείται σε μεγάλες δερματικές επιφάνειες, όταν οι χρησιμοποιούμενες ποσότητες είναι μεγάλες και όταν η χορήγηση είναι παρατεταμένη.

Οι τοπικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν γενικά να αποφευχθούν με προϊόντα που οι ιδιότητες και η μορφή τους έχουν μελετηθεί διεξοδικά, όταν η ισχύς του σκευάσματος και η φαρμακοτεχνική μορφή του έχουν κατάλληλα επιλεγεί για τον συγκεκριμένο τύπο δερματοπάθειας, το σημείο επάλειψης, τη διάρκεια της θεραπείας και την ηλικία του ασθενούς, καθώς και όταν τα σκευάσματα χρησιμοποιούνται υπό τις κατάλληλες συνθήκες, όπως προσδιορίστηκαν με κλινικές δοκιμασίες.

3. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Λαμβανομένων υπόψη των χαρακτηριστικών που αναφέρονται στο σημείο 2, τα νέα προϊόντα του τύπου αυτού πρέπει να εξετάζονται κατά τρόπον ώστε να είναι δυνατός ο προσδιορισμός του συγκεκριμένου κορτικοστεροειδούς (χρησιμοποιούμενου στη συγκέντρωση και με τη βάση που καθορίζονται στην αίτηση) στο φάσμα των κορτικοστεροειδικών σκευασμάτων και ο καθορισμός των συνθηκών χρησιμοποίησής του.

3.1. **Μελέτες φαρμακοδυναμικής**

Η θέση ενός νέου προϊόντος στο φάσμα των κορτικοστεροειδικών σκευασμάτων, καθώς και οι βέλτιστες συγκεντρώσεις για κλινική χρήση μπορούν σε σημαντικό βαθμό να προβλεφθούν βάσει των αποτελεσμάτων ορισμένων φαρμακολογικών δοκιμασιών (αντιφλεγμωνώδης δράση, αντιμετωπική δράση) σε ζώα ή «in vitro».

Η αγγειοσύσταση που προκαλούν τα κορτικοστεροειδή στον άνθρωπο μπορεί να αποτελέσει μία πρόχειρη αλλά χρήσιμη ένδειξη της τοπικής αντιφλεγμονώδους δράσης. Θα έπρεπε λοιπόν να συγκριθούν οι δοκιμασίες αγγειοσύστασης που υποδεικνύονται από τους (Archives of Dermatology, 1962, 86, 608 – 610), όπου χρησιμοποιείται το νέο φάρμακο ενσωματωμένο στη βάση του, με τη δράση γνωστών κορτικοστεροειδικών σκευασμάτων, και μάλιστα όχι μόνο αυτών με ανάλογη δραστικότητα, αλλά και ισχυρότερων και ασθενέστερων σκευασμάτων.

Άλλες μέθοδοι μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, ή ευρίσκονται σήμερα στο στάδιο της μελέτης και τελειοποίησης. Δεν θεωρείται πάντως σκόπιμο να επιβάλλονται συγκεκριμένες μέθοδοι διερεύνησης ως υποχρεωτικές. Οι αρμόδιοι οργανισμοί θα είναι πρόθυμοι να εξετάσουν νέες μεθόδους, υπό την προϋπόθεση ότι αποδεικνύεται η κλινική αξία των μεθόδων αυτών. Η δραστικότητα που θα προκύπτει από τις δοκιμασίες αυτές πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνεται από τις κλινικές δοκιμασίες (βλέπε σημείο 3.2.1).

3.2. **Κλινικές δοκιμασίες**

3.2.1. *Αποτελεσματικότητα*

Η δραστικότητα, όπως αυτή προσδιορίζεται με τις δοκιμασίες που αναφέρονται στο σημείο 3.1, πρέπει να επιβεβαιώνεται κλινικά.

α) Το προϊόν πρέπει να εξετάζεται με τη βοήθεια διπλών-τυφλών δοκιμασιών, στις οποίες έχει διασφαλιστεί ο τυχαίος χαρακτήρας των δειγματοληψιών. Η μονή-διπλή δοκιμασία πρέπει να επιτρέπεται μόνο στην περίπτωση που είναι ουσιαστικά αδύνατο να διαταχθούν διπλές-τυφλές δοκιμασίες. Η διενέργεια δοκιμασιών μέσω παράλληλων ομάδων είναι μάλλον εγκυρότερη στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά έχουν εκφραστεί αντιτιθέμενες απόψεις όσον αφορά το κατά πόσον οι παράλληλες ομάδες είναι προτιμότερες από μελέτες συγκρίσεως των ημισείων πλευρών του σώματος των ιδίων ατόμων (συγκρίσεις δεξιάς-αριστερής πλευράς).

Στην περίπτωση, ωστόσο, που χρησιμοποιηθούν μελέτες του δευτέρου τύπου, πρέπει να προσεχθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των θεραπειών που οφείλονται στη συστηματική μεταφορά από τη μια πλευρά στην άλλη, ιδίως όταν η σύγκριση αφορά προϊόντα διαφορετικής δραστικότητας που επαλείφονται σε εκτεταμένες περιοχές του δέρματος. Η μελέτη ενός προϊόντος θα πρέπει καταρχήν να γίνεται σε σχέση με τη βάση του, όπως επίσης και σε σχέση με άλλα γνωστά προϊόντα διαφορετικής δραστικότητας.

Όταν το προϊόν μπορεί να θεωρηθεί ως μη σημαντική τροποποίηση άλλου που ήδη κυκλοφορεί, θα είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αρκετό να διενεργηθεί σύγκριση με το υφιστάμενο σκεύασμα, του τελευταίου χρησιμοποιούμενου ως σκεύασμα αναφοράς, τουλάχιστον μέσω της διενέργειας επαρκούς δοκιμασίας αγγειοσύσπασης.

Για τα νέα κορτικοστεροειδή, η βέλτιστη συγκέντρωση για κλινική χρήση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από τη διενέργεια συγκριτικής διερεύνησης διαφόρων συγκεντρώσεων. Αυτό είναι σημαντικό λόγω της πιθανότητας να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες όταν η συγκέντρωση υπερβεί ένα ορισμένο όριο [βλέπε 2.1. α)], χωρίς παράλληλα να βελτιωθεί σημαντικά η θεραπευτική δράση. Στις υποβαλλόμενες εκθέσεις πρέπει να διευκρινίζεται η συχνότητα επαλείψεως, ιδίως στην αρχική περίοδο θεραπείας. Όταν η συχνότητα διαφέρει από αυτήν που συνήθως συνιστάται (δηλαδή μία ή το πολύ, δύο φορές την ημέρα), είναι σκόπιμο να αιτιολογείται το γεγονός αυτό από τον υποβάλλοντα την αίτηση. Στις εκθέσεις πρέπει επίσης να προσδιορίζονται σαφώς οι περιοχές επαλείψεως, οι περιοχές που αποτέλεσαν το αντικείμενο της θεραπευτικής αγωγής, και οι ποσότητες προϊόντος που χρησιμοποιήθηκαν εβδομαδιαίως.

Στην περίπτωση που το σκεύασμα προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε περιοχές του δέρματος που επικαλύπτονται, πρέπει να εξεταστεί κατά πόσον επηρεάζονται από αυτό οι κλινικές μελέτες.

β) Έγκυρες συγκρίσεις μπορούν να γίνουν μόνο μεταξύ θεραπευτικών αγωγών που αφορούν την ίδια παθολογική κατάσταση. Το συγκεκριμένο προϊόν πρέπει να δοκιμάζεται σε σειρά παθολογικών καταστάσεων, που η καθεμία απαιτεί διαφορετική ένταση θεραπευτικής αγωγής.

Οι δερματικές παθήσεις που ενδείκνυνται για κλινικές δοκιμασίες απαριθμούνται στην αριστερή σειρά του πίνακα III. Κατατάσσονται σε δύο ομάδες: μία που απαιτεί σκευάσματα πολύ ισχυρής και ισχυρής δραστικότητας, και μία όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σκευάσματα μετρίως ισχυρά και ασθενή, ενώ η ψωρίαση και η ατοπική δερματίτις, αντίστοιχα, αποτελούν τις καταλληλότερες παθήσεις για τη διενέργεια των δοκιμασιών. Με βάση τη δράση που παρατηρείται στις διάφορες κλινικές μορφές των εν λόγω δερματικών παθήσεων, μπορούν να προσδιοριστούν οι ενδείξεις και να οριστικοποιηθεί η θέση του νέου προϊόντος στο φάσμα των κορτικοστεροειδικών σκευασμάτων (βλέπε κατηγορίες του πίνακα II). Είναι δυνατή η παρέκταση αποτελεσμάτων για δερματικές παθήσεις που περιλαμβάνονται στη δεξιά στήλη του πίνακα III, υπό την προϋπόθεση ότι αυτές απαιτούν θεραπευτική αγωγή με προϊόντα της ίδιας κατηγορίας. Είναι επίσης δυνατό να διεξαχθούν κλινικές δοκιμασίες σε δερματικές παθήσεις που υπάγονται στη δεξιά στήλη, πλην όμως αυτές δεν επιτρέπουν την παρέκταση των αποτελεσμάτων σε άλλες δερματικές παθήσεις. Μπορούν εξάλλου να προταθούν και άλλες ενδείξεις, εκτός αυτών που περιλαμβάνονται στον πίνακα, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν ληφθεί θετικά αποτελέσματα σε ειδικές κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν βάσει κατάλληλης μεθοδολογίας.

Σε γενικές γραμμές δεν πρέπει να συνάγεται το συμπέρασμα ότι κάποια ουσία η οποία είναι δραστική σε ορισμένα δοσολογικά επίπεδα, θα είναι εξίσου δραστική σε άλλα δοσολογικά επίπεδα για περισσότερο ή λιγότερο σοβαρές παθήσεις. Αναγνωρίζεται ωστόσο ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αποτυχία της αγωγής με κάποιο προϊόν μπορεί να οδηγήσει στη χρήση ισχυρότερου σκευάσματος για μερικές μόνο ημέρες και στη συνέχεια στη χρήση ασθενέστερου σκευάσματος στο πλαίσιο συντηρητικής αγωγής. Τα δοσολογικά αυτά σχήματα πρέπει να αναφέρονται στα πληροφοριακά δελτία (data shuts).

γ) Οι βραχυπρόθεσμες μελέτες μιας ή δύο εβδομάδων μπορεί να μην είναι η μόνη σημαντική δοκιμασία για την κλινική σύγκριση δύο τοπικών στεροειδών. Στην πράξη, αυτές διενεργούνται μερικές φορές για μεγάλα χρονικά διαστήματα, και οι διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μπορούν να διαφανούν μόνο μετά από θεραπευτική αγωγή πολλών εβδομάδων ή μηνών. Προς το σκοπό αυτό, και ανάλογα με το κατά πόσο το προϊόν είναι νέο και με τις ενδείξεις για τις οποίες αυτό προορίζεται, θα χρειαστούν πολλές φορές ορισμένες μελέτες αποτελεσματικότητας και αφάλειας κατά τη μακροπρόθεσμη χρήση (π.χ. για περίοδο τριών μηνών).

3.2.2. *Ασφάλεια*

Εφόσον η έκταση των ανεπιθύμητων ενεργειών δε συμβαδίζει οπωσδήποτε με την κλινική δραστικότητα, η πιθανότητα εμφάνισής τους πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμασίας.

Στις περιπτώσεις όπου ένα προϊόν φέρεται ότι εμφανίζει λιγότερο συχνές ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες απ' ό,τι ένα γνωστό φάρμακο της ίδιας δραστικότητας, αυτό πρέπει να αιτιολογείται από ελεγχόμενες μελέτες.

α) Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες

— *Πρόκληση ατροφίας*

Πρέπει να προσδιορίζεται ο βαθμός της ατροφίας που προκαλείται από την επάλειψη με το σκεύασμα. Πρέπει επίσης να προσδιορίζεται ο τρόπος χρήσεως και οι περιοχές επαλείψεως. Οι μεταβολές που οφείλονται στη λέπτυνση της επιδερμίδας και την αλλοίωση του χορίου μπορούν να προσδιορίζονται με διάφορες μεθόδους, όπως η μέτρηση του πάχους του δέρματος (ακτινογραφικές τεχνικές, υπερηχογραφήματα), ιστολογία, μέτρηση ινών του κολλαγόνου, στερεομικροσκοπία. Δεν προσδιορίζονται οι μεταβολές αυτές παρά μόνο εφόσον έχει μεσολαβήσει τοπική θεραπευτική αγωγή υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, για διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Σε πειραματικές πάντως συνθήκες όπου η επάλειψη συνοδεύεται από επικάλυψη, η έκθεση στο φάρμακο μπορεί να είναι συντομότερη,

— σε κάθε μελέτη πρέπει να προσδιορίζεται η ανοχή (ξήρανση του δέρματος, ερεθισμός, υπερευαισθησία) τόσο για το προϊόν συνολικά, όσο και για τη βάση. Μετά την περάτωση της δοκιμασίας πρέπει να διεξάγονται επιδερμικές δοκιμασίες με τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή και τη βάση.

β) Συστηματική δράση

Η άμεση αξιολόγηση της δράσης στον άξονα υποθάλαμος — υπόφυση — επινεφρίδια είναι τόσο ενδιαφέρουσα, όσο και εφικτή. Εν προκειμένω, ο προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης στο πλάσμα παρέχει περισσότερες πληροφορίες απ' ότι ο προσδιορισμός των μεταβολιτών της κορτιζόλης στα ούρα. Κατά τον προσδιορισμό της κορτιζόλης του πλάσματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο ο ρυθμός κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως εμφανίζεται από τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα, όσο και οι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα αυτά, όπως η ψυχική ένταση (στρες), το φύλο, οι εποχιακές διακυμάνσεις, η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος κλπ.

Δεδομένου ότι η επούλωση της τραυματισμένης ή προσβεβλημένης κερατίνης στιβάδας, η οποία συχνά επέρχεται μετά από θεραπευτική αγωγή 8 ημερών, μειώνει την είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία, είναι αναγκαίο να διεξαχθούν επανειλημμένοι προσδιορισμοί κατά την περίοδο της έκθεσης.

Συνηθίζεται επίσης να προσδιορίζονται τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα υπό φυσιολογικές και έκτακτες συνθήκες επάλειψης, δεδομένου ότι οι τελευταίες ευνοούν τη μέγιστη απορρόφηση. Είναι επομένως σκόπιμο να προσδιορίζονται τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα ως εξής:

— κατά την πέμπτη και την εικοστή ημέρα της αγωγής χωρίς επικάλυψη και κατά την πέμπτη ημέρα με επικάλυψη σε φυσιολογικό και προσβεβλημένο δέρμα,

— πολλές φορές, σε αριθμό ασθενών που υφίστανται μακροχρόνιες θεραπευτικές αγωγές.

Η ικανότητα ανταπόκρισης του άξονα υποθάλαμος — υπόφυση — επινεφρίδια σε ερέθισμα μπορεί επίσης να αξιολογηθεί προσδιορίζοντας τα επίπεδα κορτιζόλης στό πλάσμα μετά από ερέθισμα (π.χ. ACTH).

Προκειμένου να προσδιοριστεί πλήρως η έκταση της συστηματικής απορρόφησης, είναι γενικά αναγκαίο να υπάρχουν συγκριτικά στοιχεία με ένα ή περισσότερα προϊόντα αναφοράς, χρησιμοποιούμενα υπό τις ίδιες συνθήκες.

Δεδομένου ότι η είσοδος στην κυκλοφορία εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (βλέπε 2.3.2), πρέπει να προσδιορίζονται, για κάθε άτομο που υφίσταται θεραπευτική αγωγή, οι ακριβείς συνθήκες (π.χ. περιοχές και ποσοστό της επιφάνειας του σώματος που επαλείφεται, βάρος του χρησιμοποιούμενου προϊόντος) και ο τρόπος χρήσεως. Προκειμένου περί προϊόντων για τα οποία ο κατασκευαστής προτίθεται να περιλάβει μεταξύ των ενδείξεων τις χρόνιες παθήσεις σε δερματικές περιοχές υψηλής απορροφητικότητας, πρέπει να διερευνάται η απορρόφηση μετά την επάλειψη στις εν λόγω περιοχές. Εφόσον το προϊόν προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά, πρέπει να διερευνώνται και να καταγράφονται οι συστηματικές δράσεις στα άτομα της ηλικίας αυτής, ενώ ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις ηθικές πλευρές μιας τέτοιας διερεύνησης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΝΩΣΤΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

(προέρχονται από τους J.A. Miller και D.D. Munro, Drugs, 1980, 19, 119 – 134)

Κορτικοστεροειδές	Δραστικότητα πολύ ισχυρή (very strong)	Δραστικότητα ισχυρή (strong)	Δραστικότητα μέτρια ισχυρή (moderately strong)	Δραστικότητα ασθενής (mild)
Διπροπιονική βηκλομεθαζόνη	0,5 %	0,025 %	—	—
Βενζοϊκή βηταμεθαζόνη	—	0,025 %	—	—
Διπροπιονική βηταμεθαζόνη	—	0,05 %	—	—
Βαλεριανική βηταμεθαζόνη	—	0,1 %	—	—
Clobetasol propionate	0,05 %	—	—	—
Clobetasone butyrate	—	—	0,05 %	—
Desonide	—	0,05 %	—	—
Δεσοξυμεθαζόνη	—	0,25 %	—	—
Δεξαμεθαζόνη	—	—	—	0,01 %
Diflorasone diacetate	—	0,05 %	—	—
Diflucortolone balerate	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolone acetonide	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortide (flurandrenolone)	—	0,05 %	0,0125 έως 0,025 %	—
Flumethasone pivalate	—	—	0,02 %	—
Fluocinolone acetonide	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Fluocortin butylester	—	—	0,25 %	—
Fluocortolone	—	0,5 %	0,2 %	—
Fluoprednidene acetate	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Υδροκορτιζόνη	—	—	—	0,1 έως 1 %
Βουτυρική υδροκορτιζόνη	—	0,1 %	—	—
Μεθυλοπρεδνιζολόνη	—	—	—	0,25 %
Triamcinolone acetonide	—	0,1 %	—	—

ΠΙΝΑΚΑΣ II

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ

ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΟΛΥ ΙΣΧΥΡΗ (very strong)	Εντοπισμένες και ανθεκτικές πλάκες: ψωρίασης λειχηνοποίησης δισκοειδούς ερυθηματώδους λύκου υπερτροφικού λειχήνος υπερτροφικές εσχάρες
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΙΣΧΥΡΗ (strong)	ψωρίαση λειχηνοποιήσεις πλάνης λειχήν σκληρωτικός και ατροφικός λειχήν κοκκίωμα πρωκτού δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος παλαμική και πελματική φλυκταίνωση σπογγοειδής μυκητίαση
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΕΤΡΙΑ ΙΣΧΥΡΗ (moderatelz strong)	ατοπική δερματίτις εξ ερεθισμού ή/και αλλεργίας δερματίτις εξ επαφής νομισματοειδής δερματίτις πομφόλυξ («δυσιδρωσία»)
ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΗΣ (mild)	σμηγματορροϊκή δερματίτις δερματίτις στάσεως πρωκτογεννητικός κνησμός

ΠΙΝΑΚΑΣ III

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΝΔΕΙΚΝΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Ενδείκνυνται	Δεν ενδείκνυνται
ΠΟΛΥ ΙΣΧΥΡΑ ΚΑΙ ΙΣΧΥΡΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	
— ψωρίαση — πλάνης λειχήν — σκληρωτικός και ατροφικός λειχήν (γεννητικός) — παλαμική και πελματική φλυκταίνωση — εντοπισμένες λειχηνοποιήσεις	— κοκκίωμα πρωκτού — δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος — σπογγοειδής μυκητίαση
ΜΕΤΡΙΩΣ ΙΣΧΥΡΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	
— ατοπική δερματίτις — σμηγματορροϊκή δερματίτις — νομισματοειδής δερματίτης	— εξ ερεθισμού ή/και αλλεργίας δερματίτις εξ επαφής — δερματίτις στάσεως — πομφόλυξ («δυσιδρωσία») — πρωκτογεννητικός κνησμός