

375L0318

9.6.75

EUROOPAN YHTEISÖJEN VIRALLINEN LEHTI

N:o L 147/1

## NEUVOSTON DIREKTIIVI,

annettu 20 päivänä toukokuuta 1975,

**lääkevalmisteiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja klinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä**

(75/318/ETY)

EUROOPAN YHTEISÖJEN NEUVOSTO, joka

ottaa huomioon Euroopan talousyhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 100 artiklan,

ottaa huomioon komission ehdotuksen,

sekä katsoo, että

lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 26 päivänä tammikuuta 1965 annetulla neuvoston direktiivillä 65/65/ETY<sup>(1)</sup> aloitettua lähentämistä tulisi jatkaa ja mainitussa direktiivissä asetettujen periaatteiden täytäntöönpano tulisi varmistaa,

jäljellä olevista eroista periaatteellisesti merkittäviä ovat ne, jotka liittyvät lääkevalmisteiden tarkastukseen, ja sanotun direktiivin 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdassa edellytetään, että lääkevalmisteiden markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin tulisi liittää kyseessä olevalla valmisteella suoritettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksia koskevat ilmoitukset ja asiakirjat,

lääkevalmisteilla suoritettavia kokeita ja tutkimuksia varten tarkoitetut standardit ja tutkimussuunnitelmat ovat tehokas keino näiden valmisteiden valvonnassa ja siten kansanterveyden turvaamisessa ja voivat helpottaa näiden valmisteiden liikkumista vahvistamalla yhdenmukaiset kokeisiin ja tutkimuksiin, valmisteasiakirjojen laatimiseen ja hakemusten arviointiin soveltuvat säännöt,

samojen standardien ja tutkimussuunnitelmien omaksuminen jäsenvaltioissa mahdollistaa sen, että toimivaltaiset viranomaiset päätyvät ratkaisuihinsa yhdenmukaisten tutkimusten pohjalta ja yhdenmukaisin arviointiperustein, ja auttaa sen vuoksi välttämään arviointieroja,

direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdassa säädetyt fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset

tutkimukset liittyvät läheisesti saman kohdan 3, 4, 6 ja 7 alakohtaan, minkä vuoksi on välttämätöntä määritellä näiden alakohtien mukaisesti toimitettavat tiedot,

olennaista on tutkimusten laatu, minkä vuoksi näiden säännösten mukaisesti suoritettavat tutkimukset on otettava huomioon riippumatta kokeet suorittavan asiantuntijan kansalaisuudesta tai maasta, jossa ne suoritetaan,

direktiivin 65/65/ETY 5 artiklassa tarkoitetut käsitteet "haitallisuus" ja "terapeuttinen teho" voidaan arvioida vain suhteessa toisiinsa ja niillä voi olla vain suhteellinen merkitys riippuen tieteellisen tietämyksen kehityksestä ja lääkevalmisteen aiotusta käyttötarkoituksesta; ilmoitusten ja asiakirjojen, jotka on liitettävä lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen on osoitettava, että valmisteen terapeuttinen teho on merkittävämpi kuin mahdolliset vaaratekijät; jos tätä ei voi osoittaa, on hakemus hylättävä, ja

"haitallisuuden" ja "terapeuttisen tehon" arviointia voidaan muuttaa uusien keksintöjen perusteella, ja standardeja ja tutkimussuunnitelmia täytyy aika ajoin muuttaa, jotta tieteen kehitys otetaan huomioon,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

*1 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että asianomaiset antavat ilmoitukset ja asiakirjat, jotka direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 3, 4, 6, 7 ja 8 alakohdan mukaisesti on liitettävä lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin, tämän direktiivin liitteen mukaisesti.

Samalla tavoin sovelletaan tämän direktiivin säännöksiä niissä tapauksissa, joissa edellä mainitun direktiivin 4 artiklan toisen alakohdan 8 alakohdan a ja b alakohdan mukaisesti esitetään viittaukset julkaistuihin tietoihin.

<sup>(1)</sup> EYVL N:o 22, 9.2.1965, s. 369/65

*2 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että toimivaltaiset viranomaiset tutkivat markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen tueksi esitetyt ilmoitukset ja asiakirjat tämän direktiivin liitteessä esitettyjen arviointiperusteiden mukaisesti, edellä sanotun kuitenkin rajoittamatta muiden lääkevalmisteita koskevien direktiivien soveltamista.

*3 artikla*

Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät säännökset voimaan 18 kuukauden kuluessa

sen tiedoksi antamisesta ja ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

Jäsenvaltioiden on huolehdittava, että niiden tässä direktiivissä tarkoitetuista kysymyksistä antamat keskeiset kansalliset säännökset toimitetaan kirjallisina komissiolle.

*4 artikla*

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 20 päivänä toukokuuta 1975.

*Neuvoston puolesta*

*Puheenjohtaja*

R. RYAN

---

## LIITE

## 1 OSA

## LÄÄKEVALMISTEIDEN FYSIKAALIS-KEMIAALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET TUTKIMUKSET

## A. AINEIDEN LAATUA JA MÄÄRÄÄ KOSKEVAT TIEDOT

Ilmoitukset ja asiakirjat, jotka direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan mukaisesti on liitettävä markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin, tulee antaa seuraavien vaatimusten mukaisesti.

## 1. Lääkevalmisteen kaikkien aineiden "laatua koskevalla tiedoilla" tarkoitetaan:

- vaikuttavan aineen tai aineiden;
- apuaineiden ainesosien, niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgattorit, mauste- ja aromiaineet jne; sekä
- nieltäväksi tai muulla tavoin potilaalle annettavaksi tarkoitettujen lääkevalmisteiden ulompien kuorien aineiden, kuten kapselien, gelatiinikapselien, rektaalikapselien, jne.

nimeä tai kuvausta.

Näihin tietoihin tulee liittää kaikki asianmukaiset pakkausta ja soveltuviissa tapauksissa sen sulkemistapaa koskevat tiedot.

## 2. Lääkevalmisteen sisältämien aineiden kuvauksessa käytettävällä "tavanomaisella terminologialla" tarkoitetaan, tämän rajoittamatta direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 3 alakohdan säännösten soveltamista:

- Euroopan farmakopeasta tai, jollei aine esiinny siinä, jonkin jäsenvaltion kansallisesta farmakopeasta ilmenevien aineiden osalta kyseessä olevan monografian alussa olevaa pääotsikkoa, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan;
- muiden aineiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimitystä, johon voi liittyä toinen yleinen nimi tai, jos tällaista ei ole, tarkka tieteellinen nimitys; aineet, joilla ei ole yleistä nimitystä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, tulee kuvata selvityksellä siitä, kuinka ja mistä ne valmistettiin, täydennettynä tarvittaessa muilla asiaan kuuluvilla tiedoilla;
- väriaineiden osalta, tulevassa neuvoston direktiivissä, joka koskee lääkevalmisteissa käytettäväksi hyväksyttyjä väriaineita koskevan kansallisen lainsäädännön lähentämistä, niille annettavan E-koodin mukaista tunnusta.

3. Lääkevalmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden "määrää koskevien tietojen" antamiseksi on välttämätöntä, asianomaisesta lääkemuo-  
dosta riippuen, määrittellä

jokaisen vaikuttavan aineen paino tai kansainvälisten yksiköiden määrä joko annosyksikköä tai paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Tietoja tulee täydentää:

- ruiskeena käytettävien valmisteiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen määrällä yksittäisessä lääkeastias-  
sa, ottaen huomioon valmisteen käytettävissä oleva tilavuus;
- tippoina annosteltavien lääkevalmisteiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla keskimääräistä annosta vastaavassa tippamäärässä;
- siirappien, emulsioiden, raemuotoisten valmisteiden ja muiden mitattuina määrinä annosteltavien lääkemuo-  
tojen osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla määrittää kohden.

Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, tulee kuvata määrinä niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai asianmukaista, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan (esimerkiksi kloramfenikolipalmitaatin tapauksessa on annettava esterin ja sitä vastaavan kloramfenikolin painot).

Aineiden, joita ei ole kemiallisesti määritelty ja joista on riittämättömät kirjallisuustiedot, biologisen aktiivisuuden yksiköt tulee ilmaista sillä tavoin, että aineiden aktiivisuudesta saadaan yksiselitteiset tiedot.

## B. KUVAUS VALMISTUSMENETelmästä

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 4 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemuksen liitettävä "lyhyt kuvaus valmistusmenetelmästä" tulee laatia siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen tulee sisältää ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista niin, että voidaan arvioida, ovatko lääkemuo-  
don tuottamisessa käytetyt prosessit saattaneet aiheuttaa haitallisia muutoksia aineissa;
- keskeytymättömän valmistuksen tapauksessa täydelliset yksityiskohdat koskien varotoimenpiteitä, jotka on suoritettu lopputuotteen tasa-asteisuuden varmistamiseksi;

- todellinen valmistusohje yhdessä kaikkien käytettyjen aineiden määrällisten erityistietojen kanssa, kuitenkin siten, että apuaineiden määrät annetaan likimääräisinä arvoina, jos se on lääkemuodon vuoksi välttämätöntä; kaikki aineet, jotka voivat hävitä valmistuksen aikana, tulee mainita;
- kuvaus valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteitä prosessinaikaisia tutkimuksia varten, sikäli kuin muut tiedot hakemuksen tueksi esitetyissä asiakirjoissa osoittavat tällaiset tutkimukset lääkevalmisteen laadun tarkastamisen kannalta tarpeelliseksi.

## C. LÄHTÖAINEIDEN TUTKIMINEN

Tässä kohdassa ”lähtöaineilla” tarkoitetaan kaikkia lääkevalmisteen ja, jos tarpeellista, sen pakkauksen sisältämiä aineita, joita edellä olevassa A kohdan 1 alakohdassa tarkoitetaan.

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 ja 8 alakohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien erityistietojen ja asiakirjojen tulee sisältää kaikkien käytettyjen aineiden laadunvalvontaan liittyvien tutkimusten tulokset. Ne tulee toimittaa seuraavien määräysten mukaisesti.

### 1. Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet

Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin aineisiin.

Muiden aineiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia sen oman kansallisen farmakopean noudattamista omalla alueellaan valmistettujen valmisteiden osalta.

Aineiden, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai yhden jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävästi direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseessä olevaan farmakopeaan.

Jos Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltion farmakopeassa oleva lähtöaine on kuitenkin valmistettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, on nämä epäpuhtaudet ja niiden enimmäispitoisuudet ilmoitettava ja ehdotettava sopiva tutkimusmenetelmä.

Viittaus kolmansien maiden farmakopeaan voidaan sallia, jos ainetta ei ole kuvattu Euroopan farmakopeassa eikä asianomaisessa kansallisessa farmakopeassa; siinä tapauksessa monografia tulee toimittaa, jos tarpeellista, yhdessä käännöksen kanssa, josta hakija on vastuussa.

Väriaineen tulee kaikissa tapauksissa täyttää tulevan, lääkevalmisteissa käytettäväksi sallittuja väriaineita koskevien jäsenvaltioiden säännösten lähentämisestä annettavan neuvoston direktiivin vaatimukset.

Lähtöaineiden jokaisesta erästä suoritettavista rutiinimaisista kokeista ainoastaan se osa farmakopeaa, joka liittyy tarkastus-

kokeisiin (puhtaus ja voimakkuudet) on pakollinen. Kaikkia tunnistamistestejä ei välttämättä tarvitse suorittaa, jos jo tehtyjen testien perusteella voidaan tehdä yksiselitteinen luonnehdinta. Tällöin viittauksessa edellä mainitun farmakopean monografiaan on oltava asiasta yksityiskohtaiset tiedot.

Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian sisältämät laatuvaatimukset saattaisivat olla riittämättömät aineen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat pyytää valmisteen markkinoille saattamisesta vastaavalta henkilöltä sopivampia laatuvaatimuksia.

### 2. Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa

Aineet, joita ei ole esitetty missään farmakopeassa, on kuvattava monografian muodossa käyttäen seuraavia otsikoita:

- aineen nimitys*, joka täyttää A kohdan 2 alakohdan vaatimukset, tulee täydentää mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeillä;
- aineen kuvaukseen*, kirjoitettuna samanlaiseen muotoon kuin Euroopan farmakopean kuvauskohdassa on käytetty, tulee tarvittaessa liittää kaikki tarpeelliset perustelut, koskien erityisesti molekyyliarakennetta; siinä tulee olla asianmukainen kuvaus synteettisestä valmistusmenetelmästä. Niiden aineiden kuvauksen, jotka voidaan määrittää ainoastaan valmistusmenetelmän mukaan, tulisi olla riittävän yksityiskohtainen kuvaamaan valmistetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;
- toteamismenetelmät* voidaan kuvata aineen tuotannossa käytettyjen täydellisten menetelmien muodossa, ja tutkimusten, jotka pitäisi suorittaa rutiinimaisesti, muodossa;
- puhtauskokeet* tulee kuvata suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukainen aineiden yhdistelmä saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkevalmisteen säilyvyyteen tai väärin analyysin tuloksiin;
- määrittäminen menetelmä(t)* on kuvattava riittävän tarkoin yksityiskohdin siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa; kaikki erityisvälineet ja -laitteet, joita saatetaan käyttää, on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, liittä-mällä kuvaukseen mahdollisesti diagrammiesitys. Laboratorioreagenssien kaavoja tulee täydentää, jos tarpeellista, valmistusmenetelmällä.

Menetelmän keskivirhe, sen luotettavuus ja tulosrajojen hyväksyttävyys on määriteltävä ja, jos tarpeen, selitettävä.

Sikäli kuin on kysymys monimutkaisista kasvi- ja eläinperäisistä aineista, on tehtävä ero sellaisen tapauksen, jossa useat farmakologiset vaikutukset tekevät pääasiallisten aineiden kemiallisen, fysikaalisen tai biologisen tarkastuksen välttämättömäksi, ja sellaisen tapauksen välillä, jossa aineet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä kokonaismäärittäminen menetelmä;

- f) *kaikki erityiset varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen varastoinnin aikana ja, jos tarpeellista, sen kesto aika tulee esittää.*

#### D. VALMISTUSPROSESSIN VÄLIVAIHEESSA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 ja 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien ilmoitusten ja asiakirjojen tulee sisältää valmisteen valmistusprosessin välivaiheessa suoritettaviin tarkastuksiin liittyvät ilmoitukset, joiden tarkoituksena on teknisten tunnusmerkkien ja valmistusprosessin johdonmukaisuuden varmistaminen.

Nämä kokeet ovat olennaisia sen tarkastamiseksi, onko lääkevalmiste yhdenmukainen valmistusohjeen kanssa silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analyysikokeen tekniikan käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden (tai kaikkien sellaisten apuaineiden, joita koskevat samat vaatimukset kuin vaikuttavien aineita) pitoisuusmääritykset.

Samaa sovelletaan silloin, kun lopputuotteen laadun valvonta riippuu prosessinaikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa valmiste on olennaisesti määritelty sen valmistusmenetelmän perusteella.

#### E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUSKOKEET

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 7 ja 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävien ilmoitusten ja asiakirjojen tulee sisältää lopputuotteen tarkastuskokeisiin liittyvät erityistiedot. Ne tulee esittää seuraavien määräysten mukaisesti.

##### 1. Eri lääkemuotojen yleiset tunnusmerkit

Tiettyjen valmisteen yleisiä tunnusmerkkejä koskevien kokeiden, jotka voidaan suorittaa valmistusprosessin aikana, tulee aina sisältyä lopputuotteesta suoritettavien tutkimusten joukkoon.

Ohjeellisesti, ja jollei Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltioiden kansallisissa farmakopeoissa mahdollisesti muuta määrätä, vahvistetaan jäljempänä 5 alakohdassa eri lääkemuodoista varmistettavat yleiset ominaisuudet.

Näihin kokeisiin on aina tarvittaessa sisällytettävä keskipainojen ja enimmäishajontojen määrittäminen, mekaanisia, fyysikaalisia tai mikrobiologisia kokeita, organoleptisiä tunnusmerkkejä, kuten kirkkautta, väriä, makua, fyysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH, taittumiskerroin, jne. Hakijan tulee määritellä jokaisessa erityisessä tapauksessa jokaiselle näistä tunnusmerkeistä standardit ja raja-arvot.

##### 2. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja määrittäminen

Lopputuotteen analysointimenetelmäkuvauksen tulee esittää riittävän tarkoin yksityiskohdin joko tuotantoerästä otetun

edustavan näytteen tai tietyssä määrässä yksittäisesti analysoituja annosyksiköitä olevan, vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistamiseen ja määrittämiseen käytettävät menetelmät, jotta ne voidaan helposti toistaa.

Kaikissa tapauksissa menetelmien on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja niillä on osoitettava yksityiskohdat ja selvitykset analyttisen menetelmän keskivirheestä ja luotettavuudesta sekä myös suurimmista hyväksyttävistä hajonnoista.

Tietyissä poikkeuksellisissa tapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavia aineita on suuri määrä tai hyvin vähäisinä pitoisuuksina ja niiden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta, sillä nimenomaisella edellytyksellä, että tällaiset määritykset tehdään tuotantoprosessin välivaiheissa. Tätä poikkeusta ei saa laajentaa asianomaisten aineiden toteamiseen. Tätä yksinkertaistettua tekniikkaa tulee täydentää määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa lääkevalmisteen yhdenmukaisuuden sen valmistusohjeen kanssa sen jälkeen, kun se on tuotu kauppaan.

Biologisen aktiivisuuden määrittäminen on pakollista silloin, kun fyysikaaliskemiallisilla menetelmillä ei pystytä tuottamaan riittävää tietoa valmisteen laadusta.

Jos B kohdassa tarkoitetut tiedot osoittavat, että lääkevalmisteen valmistuksessa käytetään merkittävää vaikuttavien aineiden yliannostusta, tulee lopputuotteen tarkastuskokeiden sisältää tarvittaessa tälle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat kemialliset ja farmakologis-toksikologiset tutkimukset, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden tunnistaminen ja määrittäminen.

##### 3. Apuaineiden tunnistaminen ja määrittäminen

Sikäli kuin on välttämätöntä, apuaineista tulee suorittaa vähintään tunnistuskokeet.

Väriaineen tunnistamiseen esitetyn menetelmän on mahdollistettava sen varmistaminen, että tällaiset aineet sisältyvät luetteloon, joka liitetään tulevaan, lääkevalmisteisiin käytettäväksi sallittuja väriaineita koskevien jäsenvaltioiden säännösten lähentämisestä annettavaan neuvoston direktiiviin.

Ylärajakoe on pakollinen sellaisten täyteaineena toimivien ainesosien osalta, joihin sovelletaan myrkyllisiä aineita koskevia sääntöjä tai joita käytetään säilöntäaineina, kun taas määritysanalyysi on pakollinen niiden ainesosien osalta, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin.

#### 4. Turvallisuuskokeet

Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen mukana toimitettujen farmakologis-toksikologisten tutkimusten lisäksi tulee turvallisuuskokeista (abnormaali toksisuus) tai paikallisesta siedettävyydestä eläimillä saadut tiedot esittää analyttisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava rutiininomaisesti valmisteen laadun varmistamiseksi.

#### 5. Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit, jotka on varmistettava järjestelmällisesti, riippuen yksittäisen valmisteen lääkemuodosta

Seuraavat vaatimukset annetaan esimerkinomaisesti ja rajoittamatta Euroopan farmakopean tai jäsenvaltioiden kansallisten farmakopeiden tulevia vaatimuksia; esimerkiksi suunhoitovalmisteiden mikrobiologiset tarkastuskokeet on tehtävä Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisesti.

*Tabletit ja pillerit:* väri, paino ja sallitut poikkeamat yksikköpainoissa; tarvittaessa hajoamisaika sekä sen määrittämiseen käytetty menetelmä.

*Päällystetyt tabletit:* väri, hajoamisaika sekä sen määrittämiseen käytetty menetelmä; lopullisen tabletin paino; ytimen paino ja yksikköpainon sallitut poikkeamat.

*Kapselit ja gelatiinikapselit:* väri, hajoamisaika ja sen määrittämiseen käytetty menetelmä; sisällön ulkonäkö ja paino sekä yksikköpainon sallitut poikkeamat.

*Enteropäällysteiset valmisteet (tabletit, kapselit, gelatiinikapselit, rakeet):* kyseessä olevaa lääkemuotoa koskevien vaatimusten lisäksi, resistanssiaika keinoitekoisessa mahanesteessä sekä sen määrittämiseen käytetty menetelmä; hajoamisaika keinoitekoisessa ohutsuolinesteessä sekä sen määrittämiseen käytetty menetelmä.

*Valmisteet, joissa on erityinen suojaava päällystys (tabletit, kapselit, gelatiinikapselit, rakeet):* kyseessä olevan lääke-muodon vaatimusten lisäksi, varmistus päällysteen tehokkuudesta halutussa tarkoituksessa.

*Valmisteet, joista vaikuttava aine vapautuu vähitellen:* kyseessä olevan lääke-muodon vaatimusten lisäksi, asteittaiseen vapautumiseen liittyvät vaatimukset sekä tämän määrittämiseen käytetty menetelmä.

*Lääkekeksit, -paketit ja annosjauheet:* sisällön luonne ja paino sekä yksikköpainon sallitut poikkeamat.

*Ruiskeena käytettävät valmisteet:* väri, sisällön tilavuus ja tämän tilavuuden hyväksyttävät vaihtelut; pH, liuoksen kirkkaus, kiinteän aineen kokorajat suspensioissa; steriilyskokeet sekä kuvaus koemenetelmistä; lukuun ottamatta erityisiä tapauksia, yli 10 ml:n kerta-annoksena annosteltavien valmisteiden osalta pyrogeenikoe yhdessä menetelmäkuvausten kanssa.

*Kuiva-aineampullit:* valmisteen määrä ampullia kohden ja sallittu painonvaihtelu; steriiliysvaatimukset ja -kokeet.

*Suun kautta nautittavat ampullit:* väri, ulkonäkö, sisällön tilavuus ja sallitut poikkeamat.

*Voiteet, emulsiovoiteet, jne.:* väri ja konsistenssi; paino ja sallittu poikkeamamarginaali; pakkauksen luonne; tietyissä tapauksissa mikrobiologiset tarkastukset.

*Lietteet:* väri; jos sedimentoitumista tapahtuu, helppous millä lietemuoto voidaan palauttaa.

*Emulsiot:* väri, tyyppi, pysyvyys.

*Peräpuikot ja kohtupuikot:* väri, paino ja yksikköpainon sallittu poikkeama; sulamislämpötila tai hajoamisaika sekä näiden määrittämisessä käytettävät menetelmät.

*Aerosolit:* pakkauksen ja venttiilin kuvaus sekä yksityiskohdat ulos tulevasta aerosolista; hiukkaskokoraja silloin, kun valmiste on tarkoitettu inhaloitavaksi.

*Silmävedet, silmävoiteet, silmähuuhteet:* väri, ulkonäkö, steriilystarkastukset sekä käytetyn menetelmän kuvaus; jos tarpeellista, kirkkaus ja kiinteiden aineiden kokorajat suspensioissa, pH:n määrittäminen.

*Siirapit, liuokset, jne.:* väri, ulkonäkö.

#### F. SÄILYVYYSKOKEET

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 6 ja 7 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat tulee toimittaa seuraavien vaatimusten mukaisesti:

Hakijan tulee antaa kuvaus tutkimuksista, joilla esitetty kesto-aika on määritetty.

Jos myrkyllisten hajoamistuotteiden määrä on taipuvainen kohoamaan lopputuotteessa, tulee hakijan ilmoittaa nämä ja osoittaa toteamis- ja määrittämenetelmät.

Johtopäätelmiin tulee sisältyä tulokset analyysistä, joilla osoitetaan esitetty kesto-aika normaaleissa tai tarvittaessa erityisissä säilytysolosuhteissa.

Tutkimus valmisteen ja pakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta tulee esittää aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat ruiskeena käytettävät valmisteet ja sisäisesti käytettävät aerosolit.

## 2 OSA

## TOKSIKOLOGISET JA FARMAKOLOGISET KOKEET

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat tulee esittää jäljempänä olevan I ja II luvun vaatimusten mukaisesti.

## I LUKU

## KOKEIDEN SUORITTAMINEN

## A. JOHDANTO

Toksikologisten ja farmakologisten tutkimusten on osoittava:

1. valmisteen mahdollinen toksisuus ja kaikki vaaralliset tai ei-toivotut toksiset vaikutukset, jotka voivat esiintyä esitetyissä käyttöolosuhteissa ihmisissä; nämä tulisi arvioida suhteessa asianomaisen patologisen tilan vakavuuteen;
2. valmisteen farmakologiset ominaisuudet laadun ja määrän suhteessa esitettyyn käyttöön ihmisillä. Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleisesti sovellettavia. Aina kun se on tarkoituksenmukaista, tulee matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä käyttää kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa.

Kliinisille asiantuntijoille on lisäksi tarpeellista antaa tietoja valmisteen terapeuttisesta vaikutuksesta.

## B. TOKSISUUS

## 1. Kerta-annoksen toksisuus (akuutti toksisuus)

Akuutilla tutkimuksella tarkoitetaan sellaisten toksisten reaktioiden laadullista ja määrällistä tutkimista, jotka voivat johtua lääkevalmisteen sisältämän vaikuttavan aineen tai aineiden kerta-annostelusta samassa suhteessa, jossa ne ovat kyseisessä lääkevalmistuksessa. Akuutti tutkimus on tehtävä valmistelle sen tosiasiallisessa farmaseuttisessa muodossa aina kun se on mahdollista.

Tämän tutkimuksen tulee kattaa havaitut oireet, mukaan lukien paikallisreaktiot. Jos se on mahdollista, on määritettävä LD 50 arvo ja sen perusraajat (95 %). Tutkijan tulee vahvistaa koe-eläinten havainnointiaika ja sen on oltava vähintään yksi viikko. Akuutti toksisuustutkimus on suoritettava kahdella tai useammalla tunnettua rotua edustavalla nisäkäslajilla ja normaalisti tulee käyttää vähintään kahta eri annostelureittiä, joista yhden on oltava sama tai samanlainen kuin ihmisille käytettäväksi esitetty toisen varmistamiseksi aineen systeemisen

imeytymisen. Näissä määrityksissä on käytettävä yhtä paljon naaraita ja koiraita.

Vaikuttavien aineiden yhdistelmän osalta tutkimus on tehtävä niin, että tarkastetaan, esiintyykö tehostumista tai uusia myrkyllisiä vaikutuksia.

## 2. Toistetun annostelun toksisuus (subakuutti tai krooninen toksisuus)

Toistetun annostelun toksisuustutkimus on tarkoitettu ilmaisemaan mahdolliset fysiologiset ja/tai patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva annostelu aiheuttaa, ja määrittämään, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Yleisesti on toivottavaa, että voidaan suorittaa kaksi tutkimusta: yksi lyhytkestoinen, joka kestää kahdesta neljään viikkoon, ja toinen pitkäkestoinen. Jälkimmäisen kesto riippuu kliinisistä käyttöolosuhteista. Sen tarkoituksena on määrittää kokeellisesti valmisteen ei-toksinen annosalue ja tavallisesti sen tulee kestää kolmesta kuuteen kuukauteen.

Sellaisten lääkevalmisteiden osalta, joita on tarkoitus antaa ihmisille vain kerran, tulee suorittaa yksi kahdesta neljään viikkoon kestävä tutkimus.

Jos kuitenkin, ottaen huomioon esitetty käyttöaika ihmisille, tutkija katsoo sopivaksi suorittaa tutkimukset edellä esitettyä pidempi- tai lyhyempikestoisina, on hänen esitettävä tälle riittävät perustelut.

Tutkimuksen suorittajan on myös perusteltava valitut annokset.

Toistetun annostelun toksisuustutkimus tulee suorittaa kahdella nisäkäslajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrsijä.

Käytettävän antorei(t)ti(e)n valinta riippuu aiotusta terapeuttisesta käytöstä ja systeemisen imeytymisen mahdollisuudesta. Annostelumenetelmä ja -tiheys tulee ilmoittaa selkeästi.

Enimmäisannos tulisi valita siten, että haitalliset vaikutukset tulevat esiin. Pienemmät annokset mahdollistavat sitten sen määrittämisen, kuinka eläin sietää valmistetta.

Jos mahdollista, ja aina kun kyseessä ovat pienillä jyrsijöillä suoritettavat tutkimukset, tutkimussuunnitelma ja tarkastusmenetelmät on sovittava ratkaistavan ongelman mittakaavaan ja niiden on mahdollistettava luotettavuusrajojen määrittäminen.

Toksisten vaikutusten arvioinnin tulee perustua havaintoihin käyttäytymisestä, kasvusta, hematologisista ja biokemialli-

sista kokeista, erityisesti erittymismekanismeihin liittyvistä kokeista, ja myös ruumiinavausraportteihin ja niihin liittyviin histologiin tietoihin. Jokaisen koesarjan valinta ja laajuus riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkisestä tieteellisen tietämyksen tilasta.

Kun on kyse uusista tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden yhdistelmistä, voi tutkija sopivasti muunnella pitkäaikaistutkimuksia esittämällä perustelunsa tällaisille muunnoksille, paitsi milloin akuutit ja subakuutit toksisuustutkimukset ovat osoittaneet toksisten vaikutusten voimistumista tai uusia toksisia vaikutuksia. Aineita, joiden on vähintään kolmen vuoden aikana laajassa ihmisten kliinisessä hoidossa ja vertailevien tutkimusten tuloksena osoitettu olevan turvallisia, käsitellään samalla tavoin kuin tunnettuja aineita, jotka on jo tutkittu näiden standardien ja tutkimussuunnitelmien mukaisesti.

Apuainetta, jota käytetään ensimmäistä kertaa farmaseutissa tarkoituksessa, käsitellään kuten vaikuttavaa ainetta.

#### C. SIKIÖTOKSISUUS

Tämä tutkimus käsittää sikiössä havaittujen toksisten ja erityisesti teratogeenisten vaikutusten osoittamisen, kun tutkittavaa ainetta on annettu tiineenä olevalle naaraalle.

Vaikka näillä kokeilla on ollut tähän asti vain rajallinen ennustearvo, niiden katsotaan antavan tärkeitä tietoja, jos tulokset osoittavat sellaisia vaikutuksia, kuten resorptioita ja anomalioita, sikäli kuin on kysymys tulosten soveltamisesta ihmisiin.

Näiden kokeiden suorittamatta jättäminen, koska lääkevalmistetta ei normaalisti käytetä lisääntymiskäisillä naisilla tai muusta syystä, on perusteltava riittävästi.

Kyseessä olevat kokeet tulee suorittaa vähintään kahdella eläinlajilla: tunnetuille teratogeenisille aineille herkällä kaniinilajilla ja rotilla tai hiirillä (määritellen käytetty kanta) tai, jos tarpeellista, jollain muulla eläinlajilla.

Tutkimuksen suorittamisen yksityiskohdat (eläinten lukumäärä, annetut määrät, antoajankohdat ja tulosten arviointiperusteet) riippuvat tieteellisen tiedon tilasta hakemuksen jättämisajankohtana ja tilastollisen merkitsevyyden tasosta, joka tulosten on saavutettava.

#### D. LISÄÄNTYMISTOIMINTOJEN TUTKIMINEN

Jos muiden tutkimusten tuloksissa ilmenee sellaista, mikä ennakoi haitallisia vaikutuksia jälkeläisiin taikka mies- tai naispuolisten lisääntymistoimintojen huonontumista, tulee tämä tutkia sopivin tutkimuksin.

#### E. KARSINOGEENINEN POTENTIAALI

Kokeet karsinogeenisten vaikutusten osoittamiseksi vaaditaan tavallisesti:

1. aineista, jotka ovat läheisiä kemiallisia analogeja tunnettujen karsinogeenisten tai karsinogeenisia vaikutuksia edistävien yhdisteiden kanssa;
2. aineista, jotka ovat aiheuttaneet epäiltyjen muutosten lisääntymistä toksikologisissa pitkäaikaistutkimuksissa.

Tällaiset kokeet voidaan vaatia myös aineista, jotka sisältävät lääkevalmisteeseen, jota annetaan todennäköisesti säännöllisesti pitkänä potilaan elämän jaksona.

#### F. FARMAKODYNAMIIKKA

Farmakodynamiikalla tarkoitetaan aineen aiheuttamien vaihtelujen tutkimista fysiologisten järjestelmien toiminnoissa, olivatpa nämä toiminnot normaaleita tai kokeellisesti muunnettuja.

Tämä tutkimus voidaan toteuttaa kahden eri periaatteen mukaisesti.

Yhtäältä tällä tutkimuksella on kuvattava riittävästi vaikutukset, joihin suositeltu soveltaminen käytännön terapiassa perustuu. Tulokset tulee esittää määrällisinä suhteina käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia, aikavaikutuskuvaajia jne. ja, milloin mahdollista, vaikutukseltaan tunnettuun aineeseen vertaamalla. Jos aineella väitetään olevan suurempi terapeuttinen voimakkuus, tulee ero ja sen tilastollinen merkitsevyys osoittaa.

Toisaalta, tutkimuksen suorittajan tulee toimittaa aineen yleinen farmakologinen luonnehdinta osoittamalla erityisesti toissijaiset vaikutukset. Yleisesti ottaen tulisi fysiologisten järjestelmien pääasialliset toiminnot tutkia. Näiden tutkimusten syvyyttä on lisättävä, kun mahdollisesti sivuvaikutuksia aiheuttavat annokset lähestyvät pääasiallisen vaikutuksen, johon ainetta ollaan suosittelemassa, aikaansaavia annoksia.

Kokeissa käytettävät tekniikat, jolleivät ne ole standardimenetelmiä, on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden tieteellinen arvo.

Koetulokset on ilmaistava selkeästi ja tietyn laatuisten kokeiden osalta niiden tilastollinen merkitsevyys mainittava.

Jollei poikkeamiselle ole hyviä perusteita, tulee kaikki vasteiden määrälliset muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annosta, tutkia.

Vaikuttavien aineiden yhdistelmien tutkiminen voi perustua joko farmakologisiin perusteisiin tai kliinisiin vaikutuksiin.

Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisella tutkimuksella tulee osoittaa ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmän kliinisessä käytössä arvokkaaksi.

Toisessa tapauksessa tutkimuksen tulee määrittää, jos tieteellistä perustelua yhdistelmälle etsitään kliinisten kokeiden kautta, voidaanko yhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin mahdollisten toissijaisten vaikutusten merkitys tulee arvioida.

Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava aiemmin syvällisesti tutkittu.

#### G. FARMAKOKINETIIKKA

Farmakokinetiikalla tarkoitetaan tutkimusta vaikuttavan aineen vaiheista organismissa. Farmakokinetiikka kattaa aineen imeytymisen, jakaantumisen, biotransformaation ja erittymisen tutkimisen.

Näiden eri vaiheiden tutkiminen voidaan suorittaa sekä fyysikaalisin, kemiallisin että biologisin menetelmin, ja havainnoida itse aineen farmakodynaamista vaikutusta.

Tiedot jakaantumisesta ja erittymisestä ovat välttämättömiä kaikissa tapauksissa silloin, kun tällaiset tiedot ovat korvaamattomia ihmisille tapahtuvan annostelun määrittämisessä, sekä kemoterapeuttisten aineiden (antibiootit jne.) ja sellaisten aineiden, joiden käyttö riippuu niiden ei-farmakodynaamisista vaikutuksista (esim. lukuisat diagnostiset aineet jne.), osalta.

Farmakologisesti vaikuttavien aineiden farmakokineettinen tutkiminen on toivottavaa.

Kun on kyse uusista tunnettujen, tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen aineiden yhdistelmistä, ei farmakokineettisiä tutkimuksia vaadita, jos toksisuustutkimukset ja terapeuttiset tutkimukset puoltavat niiden suorittamatta jättämistä. Samaa sovelletaan aineisiin, joiden on osoitettu olevan tehokkaita ja turvallisia vähintään kolme vuotta jatkuneessa ihmisten laajassa hoitokäytössä ja vertailevin tutkimuksin.

#### H. PAIKALLISEEN ULKOISEEN KÄYTTÖÖN TARJOITETUT VALMISTEET

Jos lääkevalmiste on tarkoitettu ulkoiseen käyttöön, on systeeminen imeytyminen tutkittava, ottaen asianmukaisesti huomioon myös valmisteen mahdollinen käyttö rikkoutuneella iholla. Ainoastaan silloin, jos on todistettu, että systeeminen imeytyminen näissä olosuhteissa on merkityksetöntä, voidaan toistetun annostelun toksisuustutkimukset, sikiötoksisuustutkimukset ja lisääntymistoimintoja koskevat tutkimukset jättää suorittamatta.

Jos kuitenkin systeeminen imeytyminen osoitetaan kliinisten tutkimusten aikana, tulee toksisuustutkimukset suorittaa eläimillä ja, jos tarpeellista, sikiötoksisuustutkimukset.

Kaikissa tapauksissa tulee paikallisen siedettävyyden tutkimisen suorittaa toistuvan annostelun jälkeen erityisen huolellisesti ja sen tulee sisältää histologiset tutkimukset; herkistymismahdollisuus tulee tutkia ja mahdollinen karsinogeeninen vaikutus E kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

## II LUKU

### ILMOITUSTEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä tulee toksikologisten ja farmakologisten tutkimusten aineisto järjestää seuraavalla tavalla:

- a) johdanto, jossa määritellään asia ja jossa on mahdolliset viittaukset julkaistuihin tietoihin;
- b) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma jonkin edellä mainitun kokeen mahdollista poisjättämistä koskevine perusteluineen, jossa kuvataan käytetyt menetelmät, laitteet ja aineisto, yksityiskohdat eläinlajeista, -rodusta ja -suvusta, mistä ne oli hankittu, niiden lukumäärä ja olosuhteet, jossa ne pidettiin ja ruokittiin, ilmoittaen muun muassa, olivatko ne vapaita erityisistä taudinaiheuttajista (SPF);
- c) kaikki saadut tärkeät tulokset, olivatpa ne suotuisia tai epäsuotuisia kuvaten alkuperäistulokset riittävän yksityiskohtaisesti niin, että tulosten kriittinen arviointi on mahdollista niiden esittäjän tulkinnasta riippumatta. Selvitykseksi ja esimerkiksi voidaan tuloksiin liittää jäljennöksiä mittauskuvaajista, mikrovalokuvista jne.;
- d) tilastollinen arvio tuloksista, jos koeohjelma sitä vaatii, ja tietojen sisäinen vaihtelu;
- e) saatujen tulosten objektiivinen arviointi, joka johtaa johtopäätöksiin aineen toksikologisista ja farmakologisista ominaisuuksista, sen turvallisuusmarginaalista eläimessä ja mahdollisista sivuvaikutuksista sen käyttöalueella, sen vaikuttavista annostasoista ja mahdollisista yhteensopimattomuuksista;
- f) kaikki tarpeelliset tiedot kliinisen asiantuntijan tutustuttamiseksi niin täydellisesti kuin mahdollista ehdotetun lääkevalmisteen vaikutuksiin. Arviointia tulee täydentää mahdollisten äkillisten toksisten reaktioiden hoitoa koskevilla ehdotuksilla ja ihmisissä mahdollisesti ilmenevien sivuvaikutusten hoito-ohjeilla;
- g) yhteenveto ja tarkat viitteet julkaistuihin tietoihin.

## 3 OSA

## KLIINISET KOKEET

Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan mukaisesti markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat tulee esittää jäljempänä olevan I ja II luvun säännösten mukaisesti.

## I LUKU

## KOKEIDEN SUORITTAMINEN

1. Kliinisiä kokeita on aina edelletävä riittävät farmakologiset ja toksikologiset tutkimukset, jotka on suoritettu eläimillä sellaisten tämän direktiivin säännösten mukaisesti, jotka ovat asianmukaisia tällaisille tutkimuksille. Kliinisen asiantuntijan on perehdyttävä farmakologisista ja toksikologisista tutkimuksista vedettyihin johtopäätelmiin ja sen tähden hakijan on toimitettava hänelle täydelliset farmakologiset ja toksikologiset raportit.
2. Kliiniset tutkimukset on suoritettava *vertailevina kliinisinä tutkimuksina*. Tutkimusten koejärjestely vaihtelee tapauksesta toiseen ja riippuu myös eettisistä näkökohdista; siten joissakin tapauksissa voi olla osuvampaa verrata uuden lääkevalmisteen terapeuttista vaikutusta tunnettuun lääkkeeseen, jonka terapeuttinen arvo on osoitettu, kuin plasebon vaikutukseen.
3. Sikäli kuin se on mahdollista, mutta joka tapauksessa aina, jos on kysymys kokeesta, jossa valmisteen vaikutusta ei voida mitata objektiivisesti, vertailevissa tutkimuksissa tulisi käyttää *kaksoissokko*-menetelmää.
4. Jos tilastolliset menetelmät ovat tarpeen terapeuttisen vaikutuksen määrittämiseen, on tutkimuksen arviointiperusteiden oltava riittävän tarkkoja, jotta tilastollinen arvio voidaan suorittaa. Suuren potilasmäärän ottamista tutkimukseen ei saa pitää riittävänä korvikkeena kunnolliselle vertailevalle tutkimukselle.

## II LUKU

## ILMOITUSTEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN

1. Direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan toisen kohdan 8 alakohdan mukaisesti esitettävien kliinisten ilmoitusten perusteella tulee olla mahdollista muodostaa riittävän perusteltu ja tieteellisesti järkevä käsitys siitä, täyttääkö lääkevalmiste markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen edellytykset.

Sen mukaisesti vaaditaan ensi sijassa kaikkien kliinisten tutkimusten tulosten, sekä suotuisten että epäsuotuisten, esittämistä.

2. Tutkimusten tulokset tulee esittää seuraavaan kaavan mukaisesti:

## A. FARMAKOLOGISET TIEDOT (KLIININEN FARMAKOLOGIA)

1. Aina kun mahdollista tulee esittää ilmoitukset:
  - a) farmakologisia vaikutuksia osoittavien kokeiden tuloksista;
  - b) terapeuttisten vaikutusten pohjana olevia farmakodynaamisia mekanismeja osoittavien kokeiden tuloksista;
  - c) biotransformaatiota ja pääasiallisia farmakokineettisiä tapahtumia osoittavien kokeiden tuloksista;

Näiden tietojen poisjättäminen kokonaan tai osittain on perusteltava.

Niissä tapauksissa, joissa kokeiden kuluessa ilmaantuu odottamattomia tuloksia, on valmistavia toksikologisia ja farmakologisia tutkimuksia suoritettava lisää ja ne on arvioitava uudelleen.

2. Jos lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön, on mahdollisista toistettua annostelua seuraavista farmakologisten vaikutusten muuntumisista annettava erityistiedot.
3. Jos valmiste on tavallisesti tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, tulee erityistiedot antaa yhteisannostelua koskevista tutkimuksista, jotka on suoritettu farmakologisen vaikutuksen mahdollisen muuntumisen osoittamiseksi.
4. Kaikki tutkimusten aikana havaitut sivuvaikutukset tulee kuvata yksilöidysti.

## B. KLIINISET ILMOITUKSET

## 1. Yksilökohtaiset ilmoitukset — Kliiniset tiedostot

Kliinisistä kokeista tai kokeellisesta hoidosta annettuihin ilmoituksiin tulee sisältyä objektiivisten päätelmien tekemiseksi riittävät yksityiskohdat. Säännönmukaisesti nämä tutkimukset tulisi suorittaa sairaanhoitolaitoksissa.

Tutkimusten tarkoitukset ja tulosten arviointiin käytettävät, sekä myönteiset että kielteiset, arviointiperusteet on ilmoitettava.

Seuraavat ilmoitukset on koottava jokaisesta potilaasta erikseen jokaista tutkimuksen suorittajaa kohti, jonka tulee ilmoit-

taa nimensä, osoitteensa, tehtävänsä, yliopistollinen pätevytensä ja tehtävänsä sairaalassa, sekä maininnat siitä, missä tutkimukset suoritettiin:

1. potilaan tunnistaminen (esim. viittauksella hänen hoitokertomusnumeroonsa);
2. perusteet potilaan mukaanottamiseen tutkimukseen;
3. potilaan ikä;
4. potilaan sukupuoli;
5. diagnoosi ja käyttöaihe, johon valmiste annettiin, sekä potilaan taustatiedot; asianmukaiset erityistiedot potilaan aiemmista sairauksista tulee antaa;
6. valmisteen annostus ja antotapa;
7. annostelutiheys ja mahdolliset annosteluhetkellä suoritetut varotoimenpiteet;
8. hoidon kesto ja sitä seurannut seurantajakso;
9. yksityiskohdat lääkkeistä, jotka on annettu aiemmin tai samanaikaisesti, toisin sanoen milloin tahansa tutkimuksen kattaman ajanjakson aikana;
10. ruokavalio, jos tarpeen;
11. kaikki kliinisten tutkimusten tulokset (sisältäen suotuisat ja negatiiviset tulokset) sekä täydellinen lausunto kliinisistä havainnoista ja kliinisten kokeiden tuloksista (kuten röntgenkuvat, elektroencefalogrammit, elektrokardiogrammit, laboratorioanalyysit, fysiologiset kokeet jne.), jotka vaaditaan hakemuksen arviointiin. Käytetyt menetelmät on määriteltävä ja minkä tahansa tuloksissa esiintyvän vaihtelun merkitys selitettävä (esimerkiksi vaihtelut menetelmässä, yksilöiden väliset vaihtelut tai hoidon vaikutusten vaihtelut);
12. kaikki havaittuja sivuvaikutuksia koskevat ilmoitukset, olivatpa ne haitallisia tai eivät, ja niiden johdosta suoritettujen toimenpiteiden. Syy-seuraus-suhde on tutkittava samalla huolellisuudella, joka tavallisesti suodaan terapeuttisen vaikutuksen tunnistamiselle;
13. lausunto jokaisesta yksittäisestä tapauksesta.

Jos yksi tai useampi 1–13 alakohta puuttuu, se on perusteltava.

Edellä tarkoitetut tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Toimivaltaiset viranomaiset voivat luopua tästä vaatimuksesta kokonaan tai osittain, jos tutkimusaineisto on hyvin laaja tai jos on muita riittäviä syitä samaan menettelyyn, edellyttäen kuitenkin, että jäljempänä 2 kohdassa tarkoitetun yhteenvedon ja johtopäätelmien perustan luotettavuudesta ei ole epäilyksiä.

Lääkevalmisteen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön on suoritettava järjestelyt sen varmistamiseksi, että alkuperäiset asiakirjat, jotka ovat esitettyjen tietojen perustana, mukaan lukien koodit, joilla nuo asiakirjat yhdistetään kyseessä oleviin potilaisiin, säilytetään ainakin viisi vuotta sen jälkeen, kun aineisto on siirretty toimivaltaiselle viranomaiselle.

## 2. Yhteenvedo ja johtopäätelmät

1. Edellä 1 kohdan 1–13 alakohtadessa tarkoitetut kliiniset ja kokeelliset hoitoa koskevat havainnot tulee vetää yhteen ja selostaa samalla kokeet ja niistä saadut tulokset sekä ilmoittaa erityisesti:
  - a) hoidettujen potilaiden määrä ja sukupuoli;
  - b) tutkittujen potilasryhmien ja vertailuryhmien valinta ja ikäjakauma;
  - c) tutkimuksesta ennenaikaisesti poistettujen potilaiden lukumäärä ja syyt keskeyttämisille;
  - d) jos vertailevat kokeet suoritettiin edellä mainituissa olosuhteissa, saiko vertailuryhmä:
    - lainkaan hoitoa,
    - plaseboa,
    - muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus;
  - e) havaittujen sivuvaikutusten esiintymistiheys;
  - f) yksityiskohtaiset tiedot potilaista, joiden riski voi olla lisääntynyt, esim. vanhukset, lapset, naiset raskauden tai kuukautisten aikana, tai potilaat, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityistä huomiota;
  - g) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusten koejärjestely ja asiaankuuluvat muuttujat sitä edellyttävät;
2. Lopuksi tutkijan tulee, kokeellisen näytön yleisissä johtopäätelmissä, ilmaista mielipiteensä valmisteen turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, sen yhteensopivuudet, sen terapeuttinen teho ja muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostelua ja hoidon keskimääräistä kestoja sekä mahdollisia erityisiä varotoimenpiteitä, joihin varauduttava hoidon aikana, ja yliannostuksen kliiniset oireet.

## C. YLEISIÄ NÄKÖKOHTIA

1. Kliinisen asiantuntijan tulee aina ilmaista havaintonsa:
  - a) kaikista lääketottumuksen, lääkeriippuvuuden tai potilaan lääkkeistä vierottamisen vaikeuden merkistä;
  - b) kaikista yhteisvaikutuksista, jotka on havaittu annettaessa samanaikaisesti toista lääkettä;
  - c) perusteista, joilla määritetään tiettyjen potilaiden sulkeminen tutkimuksista.

2. Lääkkeiden uusia yhdistelmiä koskevien ilmoitusten on oltava samansisältöisiä uusilta lääkkeiltä edellytettävien ilmoitusten kanssa ja niiden on vahvistettava yhdistelmän turvallisuus ja terapeuttinen teho.

### III LUKU

#### LÄÄKEVALMISTEIDEN MARKKINOILLE SAATTAMISTA KOSKEVIEN LUPAHAKEMUSTEN ARVIOINTI

Arvioidessaan mitä tahansa direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan mukaisesti jätettyä hakemusta on jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten noudatettava seuraavia periaatteita.

1. Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen arvioinnin tulee perustua kliinisiin kokeisiin tai kokeelliseen hoitoon, jotka on suunniteltu valmisteen terapeuttisen tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, ottaen huomioon käytöstä aiheutuvat vaikutukset ihmisillä. Hoidosta saatavien etujen on oltava merkittävämpiä kuin mahdollisten haittojen.
2. Lääkevalmisteen terapeuttista tehoa tai turvallisuutta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa koskevat kliiniset lausunnot, joita ei ole tieteellisesti perusteltu, eivät kelpaa näyttöksi.

3. Farmakodynaamisten vaikutusten osoittaminen ihmisillä ei sinänsä oikeuta tekemään johtopäätelmiä minkään erityisen terapeuttisen vaikutuksen osalta.

4. Lääkevalmisteen terapeuttista tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa koskevien tietojen arvo kasvaa merkittävästi, jos tällaiset tiedot tulevat useilta itsenäisesti työskenteleviltä päteviltä tutkijoilta.

5. Jos hakija voi tiettyjen terapeuttisten käyttötarkoitusten osalta esittää, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja terapeuttisesta vaikutuksesta ja turvallisuudesta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa, koska:

- a) vaikutukset, joita kyseessä olevalla valmisteella on esitetty olevan, ilmenevät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä,
- b) tieteen kehityksen tason vuoksi ei täydellisiä tietoja ole mahdollista esittää, taikka
- c) olisi vastoin yleisesti hyväksyttyjä lääketieteen etiikan periaatteita koota tällaisia tietoja,

voidaan markkinoille saattamista koskeva lupa myöntää seuraavin edellytyksin:

- a) kyseessä olevaa lääkevalmistetta saadaan luovuttaa vain lääkemääräyksen perusteella ja saadaan tiettyissä tapauksissa antaa vain tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, mahdollisesti sairaalassa;
- b) pakkausselosteen ja mahdollisen esitteen tulee kiinnittää lääkärin huomiota siihen tosiasiaan, ettei näiltä osin ole toistaiseksi käytettävissä kyseessä olevaa lääkevalmistetta koskevia tietoja.