

II

(Besluiten waarvan de publikatie niet voorwaarde is voor de toepassing)

RAAD

RICHTLIJN VAN DE RAAD

van 20 mei 1975

betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten

(75/318/EEG)

DE RAAD VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap, inzonderheid op artikel 100,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Overwegende dat enerzijds de onderlinge aanpassing, ingezet met Richtlijn nr. 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ⁽¹⁾, moet worden voortgezet en dat anderzijds de toepassing van de in die richtlijn aangegeven beginselen moet worden gewaarborgd;

Overwegende dat van de nog bestaande verschillen, die welke verband houden met de controle van farmaceutische specialiteiten het belangrijkste zijn en voorts dat in artikel 4, tweede alinea, punt 8, van genoemde richtlijn overlegging wordt voorgeschreven van gegevens en bescheiden inzake de resultaten van de proeven op de farmaceutische specialiteit waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is aangevraagd;

Overwegende dat normen en voorschriften voor het doen van proeven op farmaceutische specialiteiten een doeltreffend middel zijn voor de controle hierop en dus voor de bescherming van de volksgezondheid;

dat zij bovendien het verkeer in farmaceutische specialiteiten vergemakkelijken, indien zij gemeenschappelijke regels geven voor het uitvoeren van de proeven, de samenstelling van de dossiers en het onderzoek van de aanvragen;

Overwegende dat wanneer alle Lid-Staten dezelfde normen en voorschriften aanvaarden, de bevoegde instanties zich zullen kunnen uitspreken op basis van eenvormige proeven, aan de hand van gemeenschappelijke criteria en dat mede daardoor verschillen in beoordeling kunnen worden voorkomen;

Overwegende dat de fysisch-chemische, biologische of microbiologische proeven waarvan sprake is in artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG nauw samenhangen met de punten 3, 4, 6 en 7 van die alinea en dat dus ook de gegevens welke krachtens die punten moeten worden verstrekt, duidelijk dienen te worden omschreven;

Overwegende dat de kwaliteit van de proeven het belangrijkste is; dat derhalve proeven die overeenkomstig deze voorschriften zijn verricht moeten worden aanvaard ongeacht de nationaliteit van de **hierbij betrokken** deskundigen of het land waar zij worden verricht;

Overwegende dat de begrippen „schadelijk” en „therapeutische werking” waarvan sprake is in artikel 5 van Richtlijn nr. 65/65/EEG slechts in onderling verband kunnen worden onderzocht en slechts een relatieve betekenis hebben, die wordt beoordeeld aan de hand van de stand van de weten-

⁽¹⁾ PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.

schap en met inachtneming van de bestemming van de farmaceutische specialiteit; dat uit de gegevens en bescheiden die bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, moet blijken dat bij afweging van het belang van de therapeutische werking, ten opzichte van mogelijke risico's, het therapeutische belang de doorslag geeft; dat indien zulks niet het geval is de aanvraag moet worden afgewezen;

Overwegende dat de inhoud van de begrippen „therapeutische werking” en „onschadelijk karakter” ten gevolge van nieuwe ontdekkingen kan evolueren en dat de normen en voorschriften op gezette tijden moeten worden aangepast aan de vooruitgang van de wetenschap,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De Lid-Staten nemen de nodige maatregelen opdat de gegevens en bescheiden die krachtens artikel 4, tweede alinea, punten 3, 4, 6, 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen van een farmaceutische specialiteit moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de bijlage bij deze richtlijn.

Ingeval krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, sub a) en b), van bovengenoemde richtlijn een bibliografische documentatie wordt verstrekt, zijn de bepalingen van de onderhavige richtlijn van overeenkomstige toepassing.

Artikel 2

De Lid-Staten treffen de nodige maatregelen opdat de bevoegde instanties de inlichtingen en documenten onderzoeken welke zijn voorgelegd ter ondersteuning van de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de criteria van de bijlage van deze richtlijn, onverminderd de bepalingen die zijn vervat in andere richtlijnen inzake farmaceutische specialiteiten.

Artikel 3

Binnen een termijn van 18 maanden volgende op de kennisgeving van deze richtlijn nemen de Lid-Staten de nodige maatregelen om aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie onmiddellijk hiervan in kennis.

De Lid-Staten dragen zorg voor kennisgeving aan de Commissie van de tekst van de nationale bepalingen van wezenlijk belang welke zij op het door deze richtlijn bestreken gebied vaststellen.

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 20 mei 1975.

Voor de Raad

De Voorzitter

R. RYAN

BIJLAGE

DEEL I

FYSISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE OF MIRCO-BIOLOGISCHE PROEVEN OP FARMACEUTISCHE SPECIALITEITEN

A. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN DE BESTANDDELEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 3, van Richtlijn nr. 65/65/EEG, bij de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Onder kwalitatieve samenstelling van alle bestanddelen van de specialiteit moet worden verstaan de benaming of de beschrijving:

- van het werkzame bestanddeel of van de werkzame bestanddelen,
- van het bestanddeel of de bestanddelen van het excipiëns, ongeacht hun aard en de gebruikte hoeveelheid, met inbegrip van kleurstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen, emulgatoren, smaakverbeterende stoffen, aromatische stoffen, enz.,
- van de bestanddelen, die aan het middel zijn farmaceutische vorm geven en die met het middel worden ingenomen of, in het algemeen aan de patiënt worden toegediend, zoals capsules, gelatinecapsules, cachets, omhulsels van capsules voor rectale toediening, enz.

Deze gegevens worden aangevuld met alle dienstige inlichtingen over de recipiënt en eventueel over de wijze van sluiting.

2. Onder „algemeen gebruikelijke termen” ter aanduiding van de bestanddelen van de specialiteit dient men, onverminderd de overige gegevens, bedoeld in artikel 4, tweede alinea, punt 3, van genoemde richtlijn, te verstaan :

- bij produkten welke voorkomen in de Europese farmacopee of, indien zulks niet het geval is, in de nationale farmacopee van één van de Lid-Staten : verplicht, de hoofdbenaming in de betreffende monografie, onder verwijzing naar de bedoelde farmacopee,
- bij andere produkten : de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen algemene internationale benaming, die gecombineerd kan worden met een andere algemene benaming, of zo deze ontbreekt, de exacte wetenschappelijke benaming; produkten zonder algemene internationale benaming of zonder exacte wetenschappelijke benaming dienen te worden aangeduid met een verwijzing naar de herkomst en de wijze van verkrijging, zo nodig aangevuld met alle andere dienstige vermeldingen,

- bij kleurstoffen: de aanduiding door de toekomstige „E”-nummers die daarvoor zullen worden vastgesteld bij een toekomstige richtlijn van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke voorschriften van de Lid-Staten inzake kleurstoffen die kunnen worden gebruikt in voor farmaceutische specialiteiten bestemde waren.

3. Ter aanduiding van de kwantitatieve samenstelling van de werkzame bestanddelen van de specialiteit dient, naar gelang van de farmaceutische vorm, voor de werkzame bestanddelen het gewicht of het aantal internationale eenheden te worden aangegeven, hetzij per in te nemen eenheid, hetzij per gewichts- of volume-eenheid.

Deze gegevens dienen te worden aangevuld:

- bij injecteerbare preparaten: met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per recipiënt, rekening houdend met het volume dat kan worden gebruikt,
- bij specialiteiten, die in druppelvorm worden toegediend: met het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per aantal druppels dat overeenkomt met een gemiddelde gebruikseenheid,
- bij siropen, emulsies, granula en andere farmaceutische vormen van geneesmiddelen die volgens een bepaalde maat moeten worden toegediend: het gewicht van elk werkzaam bestanddeel per maat-eenheid.

Werkzame bestanddelen in de vorm van verbindingen of van derivaten dienen kwantitatief te worden aangegeven met hun totale gewicht en, indien zulks noodzakelijk of belangrijk is, met het gewicht van het werkzame moleculegedeelte of van de werkzame moleculegedeelten (voor chlooramphenicolpalmitaat bijvoorbeeld wordt het gewicht van de ester en het overeenkomstige gewicht van het chlooramphenicol aangegeven).

Biologische eenheden van chemisch niet bepaalde producten waarover geen voldoende bibliografische documentatie voorhanden is, dienen zo te worden uitgedrukt dat op ondubbelzinnige wijze de werkzaamheid van de stof wordt aangegeven.

B. BESCHRIJVING VAN DE BEREIDINGSWIJZE

De krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 4, van richtlijn 65/65/EEG, bij de aanvraag om een vergunning gevoegde „korte beschrijving van de bereidingswijze” moet een bevredigend inzicht geven van de aard van de verrichte handelingen.

Hiertoe moet de beschrijving ten minste bevatten:

- de verschillende fabricagefasen, zodat men kan nagaan of de voor de farmaceutische vormgeving gebruikte methodes niet kunnen leiden tot verandering van de bestanddelen,
- in geval van continue produktie, alle inlichtingen over de waarborgen betreffende de homogeniteit van het eindpreparaat,
- het daadwerkelijk gebruikte fabricagevoorschrift, met kwantitatieve opgaven van alle gebruikte stoffen, waarbij de hoeveelheden excipientia evenwel bij benadering kunnen worden opgegeven, voor zover de farmaceutische vorm dit nodig maakt; produkten die gedurende de fabricage verdwijnen, moeten worden vermeld,
- de opgave van de fabricagestadia waarin monstername plaatsvinden met het oog op de proeven tijdens het fabricageproces, wanneer dit blijkt anders gegevens uit het dossier noodzakelijk is voor de kwaliteitscontrole van de specialiteit.

C. CONTROLE DER GRONDSTOFFEN

Voor de toepassing van deze paragraaf moeten onder „grondstoffen” worden verstaan, alle bestanddelen van de specialiteit en, indien nodig, de recipiënt, zoals genoemd in paragraaf A, punt 1.

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punten 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG, bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, omvatten met name de resultaten van de proeven die betrekking hebben op de kwaliteitscontrole van alle bestanddelen die zijn gebruikt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. In de farmacopeeën opgenomen grondstoffen

De monografieën van de Europese farmacopee zijn verbindend voor alle daarin voorkomende produkten.

Voor de overige produkten kan iedere Lid-Staat voor fabricages die op zijn grondgebied plaatsvinden, de naleving van zijn nationale farmacopee voorschrijven.

Voor de toepassing van het bepaalde in artikel 4, tweede alinea, punt 7, van Richtlijn nr. 65/65/EEG is het voldoende dat de bestanddelen in overeenstemming zijn met de voorschriften van de Europese farmacopee of van de farmacopee van één der Lid-Staten. In dit geval kan de beschrijving van de analysemethoden worden vervangen door de gedetailleerde verwijzing naar de desbetreffende farmacopee.

Wanneer evenwel een in de Europese farmacopee of in de farmacopee van één van de Lid-Staten opgenomen grondstof bereid is volgens een methode waarbij niet in de monografie van deze farmacopee opgenomen onzuiverheden in de grondstof kunnen achterblijven, moet van deze onzuiverheden alsmede van het maximum toelaatbare gehalte melding worden gemaakt en moet een passende onderzoeksmethode worden voorgesteld.

De verwijzing naar enige farmacopee uit een derde land kan slechts worden toegestaan indien de stof noch in de Europese, noch in de betrokken nationale farmacopee wordt beschreven; in dat geval wordt de gebruikte monografie overgelegd, eventueel vergezeld van een onder verantwoordelijkheid van de aanvrager gemaakte vertaling.

De kleurstoffen dienen in alle gevallen te voldoen aan de eisen van een toekomstige richtlijn van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke voorschriften van de Lid-Staten inzake kleurstoffen die kunnen worden gebruikt in voor farmaceutische specialiteiten bestemde waren.

Bij het routine-onderzoek van elke partij van een bepaalde grondstof is alleen de inachtneming van dat gedeelte van de farmacopee verplicht dat betrekking heeft op de controle (zuiverheid en gehalte), terwijl niet alle identiteitskenmerken noodzakelijkerwijs behoeven te worden geverifieerd, voor zover met behulp van de gekozen kenmerken een ondubbelzinnige karakterisering mogelijk is. De hierboven genoemde verwijzing naar de monografie van de farmacopee, dient dan te worden vergezeld van nadere gegevens hieromtrent.

Voor het geval dat de specificatie van een monografie van de Europese farmacopee of van de nationale farmacopee van een Lid-Staat onvoldoende mocht zijn om de kwaliteit van het produkt te waarborgen kunnen de bevoegde instanties van de aanvrager een meer passende specificatie eisen.

2. Niet in een farmacopee opgenomen grondstoffen

Bestanddelen die in geen enkele farmacopee voorkomen, dienen te worden beschreven in een monografie die gegevens bevat over ieder der hieronder vermelde rubrieken:

- a) *de benaming van de stof*, overeenkomstig hoofdstuk A, punt 2, dient te worden aangevuld met de commerciële of de wetenschappelijke synoniemen;
- b) *de beschrijving van de stof*, op dezelfde wijze opgesteld als een monografie uit de Europese farmacopee, dient te zijn vergezeld van alle nodige bewijsstukken, met name indien nodig, betreffende de moleculaire structuur; deze bewijsstukken dienen een beknopte aanduiding van de wijze van synthetische vervaardiging te bevatten. Bij produkten die slechts door hun bereidingswijze kunnen worden gedefinieerd, moet deze voldoende nauwkeurig worden beschreven om een in samenstelling en werking constant produkt te kunnen karakteriseren;
- c) *de identificatieproeven* kunnen worden gesplitst in volledige technieken, zoals deze werden gebezigd bij de ontwikkeling van het produkt, en in proeven die bij wijze van routine dienen te worden verricht;
- d) *de zuiverheidsproeven* dienen te worden beschreven in afhankelijkheid van alle te verwachten onzuiverheden, met name van die welke een schadelijke werking kunnen hebben, en, zo nodig, van die welke, gezien de samenstelling van het geneesmiddel waarop de aanvraag betrekking heeft, de stabiliteit van de specialiteit of de resultaten van het analytische onderzoek ongunstig kunnen beïnvloeden;

- e) *de gehaltebepaling of -bepalingen* moeten uitvoerig worden beschreven opdat zij reproduceerbaar zijn bij op verzoek van de bevoegde overheidsinstanties verrichte controles; bijzondere apparatuur die daarbij mogelijkerwijs wordt gebruikt, dient voldoende nauwkeurig te worden beschreven, eventueel met toevoeging van een schema; de formules van de in het laboratorium gebruikte reagentia dienen zo nodig te worden aangevuld met de beschrijving van de bereidingswijze.

De standaardafwijking en de betrouwbaarheid van de methode en de grenzen waarbinnen de resultaten aanvaardbaar zijn, dienen nauwkeurig te worden aangegeven en eventueel te worden gemotiveerd.

Bij samengestelde produkten van plantaardige of dierlijke oorsprong moet onderscheid worden gemaakt tussen het geval waarin meervoudige farmacologische werking een chemische, fysische of biologische controle van de voornaamste samenstellende stoffen nodig maakt en het geval van produkten die één of meer groepen bestanddelen met soortgelijke werking bevatten, die als één geheel mogen worden bepaald;

- f) *de eventuele bijzondere voorzorgen voor bewaring* en, zo nodig, *de gebruiksstermijn* van de grondstof moeten worden opgegeven.

D. CONTROLES OP DE TUSSENPRODUKTEN TIJDENS DE VERVAARDIGING

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles die men op de tussenprodukten tijdens de vervaardiging kan verrichten ten einde zich van de bestendigheid van de technologische eigenschappen en het regelmatige verloop van de vervaardiging te vergewissen.

Deze proeven zijn noodzakelijk om de controle op de overeenkomst van de specialiteit met de formule mogelijk te maken, wanneer de aanvrager, bij wijze van uitzondering, voor het eindprodukt een analysemethode indient, welke niet de gehaltebepaling van alle werkzame bestanddelen omvat (of van de bestanddelen van het excipiëns waarvoor dezelfde eisen gelden als voor de werkzame bestanddelen).

Hetzelfde geldt wanneer de controles tijdens de vervaardiging bepalend zijn voor de kwaliteitscontrole van het eindprodukt, met name wanneer het produkt in belangrijke mate wordt bepaald door de wijze van vervaardiging.

E. CONTROLE OP HET EINDPRODUKT

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 7 en 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, betreffen met name de controles op het eindprodukt. Zij worden overeenkomstig de volgende voorschriften overgelegd.

1. Algemene eigenschappen van de verschillende farmaceutische vormen

Bepaalde controles van algemene eigenschappen, die tijdens het vervaardigingsproces kunnen worden verricht,

moeten verplicht voorkomen onder de proeven op het eindprodukt.

Ter oriëntatie worden, onder voorbehoud van eventuele voorschriften van de Europese farmacopee of van de nationale farmacopeeën van de Lid-Staten, in punt 5 de algemene eigenschappen genoemd die voor verschillende farmaceutische vormen gecontroleerd moeten worden.

Deze controles hebben, telkens wanneer zulks nodig is, betrekking op de bepaling van het gemiddelde gewicht en de toegelaten spreiding, de mechanische, fysische of microbiologische proeven, op de organoleptische eigenschappen, zoals helderheid, kleur en smaak, op fysische eigenschappen, zoals dichtheid, pH, brekingsindex, enz. Voor elk van deze eigenschappen moeten door de aanvrager in elk afzonderlijk geval normen en aanvaardbaarheidsgrenzen worden omschreven.

2. Identificatie en gehaltebepaling van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen

In de uiteenzetting over de techniek voor de analyse van het eindprodukt moeten de methoden die voor het identificeren en bepalen van het gehalte van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen zijn gevolgd hetzij ten aanzien van een voor de charge representatief monster, hetzij ten aanzien van een aantal afzonderlijk beschouwde gebruikseenheden, met voldoende bijzonderheden worden beschreven om zonder meer reproduceerbaar te zijn.

In alle gevallen moeten de methoden stroken met de stand van de wetenschappelijke vooruitgang en nadere gegevens en bewijzen verschaffen zowel over de standaardafwijkingen en de betrouwbaarheid van de analysemethode, als over de maximaal toelaatbare afwijkingen.

In bepaalde uitzonderlijke gevallen van ingewikkelde mengsels, waarbij de gehaltebepaling van de werkzame bestanddelen, doordat er veel zijn of hun gehalte gering is, een gecompliceerd onderzoek vereist, dat bezwaarlijk voor elke charge uitvoerbaar is, wordt toegestaan dat een of meer werkzame bestanddelen niet in het eindprodukt worden bepaald, onder de uitdrukkelijke voorwaarde evenwel dat deze gehaltebepalingen plaatsvinden in tussenprodukten tijdens de vervaardiging. Deze uitzondering mag niet worden uitgebreid tot de identificatie van genoemde stoffen. Deze vereenvoudigde methode dient in dat geval te worden aangevuld met een methode voor kwantitatieve beoordeling, die de bevoegde autoriteiten in staat stelt na te gaan of de in de handel gebrachte specialiteit overeenstemt met de formule.

Een bepaling van de biologische activiteit is verplicht wanneer de fysisch-chemische methoden onvoldoende inlichtingen verstrekken over de kwaliteit van het produkt.

Wanneer uit de gegevens van paragraaf B een aanzienlijke overmaat van een werkzaam bestanddeel bij de vervaardiging van de specialiteit blijkt, moet in de beschrijving van de methoden voor de controle op het eindprodukt eventueel een chemisch onderzoek of zelfs een toxicologisch-farmacologisch onderzoek zijn opgenomen naar de verandering die dit bestanddeel heeft ondergaan, eventueel vergezeld van een karakterisering of gehaltebepaling van de afbraakprodukten.

3. Identificatie en gehaltebepaling van de bestanddelen van het excipiëns

Voor zover zulks noodzakelijk is, dienen de bestanddelen van het excipiëns ten minste te worden geïdentificeerd.

Met de voor de identificatie van de kleurstoffen beschreven techniek moet kunnen worden nagegaan of zij voorkomen in de lijst van een toekomstige richtlijn van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke voorschriften van de Lid-Staten, inzake kleurstoffen die kunnen worden gebruikt in voor farmaceutische specialiteiten bestemde waren.

De bepaling van de bovenste grenswaarde is verplicht voor die bestanddelen van het excipiëns, waarop de bepalingen inzake vergiften van toepassing zijn of die worden toegepast als conserveermiddel; van bestanddelen, die mogelijk het functioneren van de organen kunnen beïnvloeden, dient een kwantitatieve bepaling te worden uitgevoerd.

4. Proeven betreffende de onschadelijkheid

Los van de toxicologisch-farmacologische proeven die met de aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen worden overgelegd, dienen in het analytische gedeelte van het dossier de controles voor te komen die zijn verricht inzake onschadelijkheid of lokale verdraagzaamheid bij proefdieren, zulks telkens wanneer deze proeven als routineproeven nodig zijn ter controle van de kwaliteit van het produkt.

5. Algemene kenmerken die systematisch moeten worden gecontroleerd bij eindprodukten, naar gelang van hun farmaceutische vorm

Deze eisen worden gegeven ter oriëntatie en onder voorbehoud van eventuele voorschriften in de Europese farmacopee of de nationale farmacopeeën van de Lid-Staten; bij voorbeeld de microbiologische controle op bereidingen die via de mond worden ingenomen, moet worden verricht op basis van de voorschriften van de Europese farmacopee.

Tabletten en pillen: kleur, gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; indien nodig, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode.

Dragees: kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; gewicht van de dragees, kerngewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid.

Capsules van harde en zachte gelatine: kleur, uiteenvaltijd met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiterlijk en gewicht van de inhoud met toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid.

Zuurbestendige preparaten (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules): behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de resistentieduur in kunstmatig maagsap met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode; uiteenvaltijd in kunstmatig darmsap met vermelding van de voor de vaststelling daarvan gebruikte methode.

Preparaten met een speciale beschermende omhulling (tabletten, capsules van harde en zachte gelatine en granules): behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, controle van de doeltreffendheid van de omhulling met het oog op het nagestreefde doel.

Preparaten die hun werkzame bestanddelen geleidelijk afgeven: behalve de speciale eisen voor elke farmaceutische vorm, de eisen in verband met de geleidelijke afgifte, met vermelding van de methode welke voor de vaststelling werd gebruikt.

Ouwels, poeders en sachets: aard en gewicht van de inhoud en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid.

Injectiepreparaten: kleur, volume en toegelaten spreiding van dit volume; pH, helderheid van de oplossingen, toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies; controle van de steriliteit, met beschrijving van de methoden; behoudens bijzondere gevallen, test op de afwezigheid van pyrogene stoffen met beschrijving van de methode voor preparaten met een volume van 10 milliliter of meer.

Ampullen met vaste inhoud: hoeveelheid van het geneesmiddel per ampul en toegelaten gewichtsgrenzen; proeven en eisen in verband met de steriliteit.

Ampullen met drinkbare inhoud: kleur; uiterlijk; volume en toegelaten spreiding.

Zalven, crèmes, enz.: kleur en consistentie; toegelaten gewicht en marges; aard van de verpakkingsvorm; in bepaalde gevallen, microbiologische controle.

Suspensies: kleur; wanneer zich bezinksels vormen, resuspendeerbaarheid.

Emulsies: kleur; aard; stabiliteit.

Zetpillen en ovula: kleur; gewicht en toegelaten spreiding van het gewicht per eenheid; smeltemperatuur of uiteenvaltijd met vermelding van de methoden

Aërosolen: beschrijving van het recipiënt en van het ventiel met nadere gegevens over de afgifte; toegelaten grootte der deeltjes wanneer het produkt bestemd is voor inhalatie.

Oogdruppels, oogzalven en oogbaden: kleur; uiterlijk; steriliteitscontrole met beschrijving van de gebruikte methode; in voorkomend geval, helderheid of toegelaten grootte van de deeltjes in geval van suspensies: pH-bepaling.

Siropen, oplossingen, enz.: kleur, uiterlijk.

F. HOUDBAARHEIDSPROEVEN

De gegevens en bescheiden die krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 6 en 7, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overeenkomstig de volgende voorschriften verstrekt.

De onderzoeken op grond waarvan de door de aanvrager voorgestelde houdbaarheidstermijn kon worden bepaald, worden beschreven.

Wanneer een eindprodukt toxische afbraakprodukten kan opleveren, dient de aanvrager, daarvan opgave te doen en de methoden voor hun identificatie of analyse te verschaffen.

De conclusies moeten de resultaten bevatten van de analyses die het bewijs leveren voor de voorgestelde houdbaarheidstermijn in normale omstandigheden of, eventueel, in bijzondere bewaringsomstandigheden.

Een beschrijving van de interactie tussen het produkt en het recipiënt moet worden overgelegd in alle gevallen waarin een dergelijk gevaar denkbaar is, met name wanneer het gaat om injecteerbare preparaten of om aerosolen voor inwendig gebruik.

DEEL II

TOXICOLOGISCHE EN FARMACOLOGISCHE PROEVEN

De gegevens en bescheiden, die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag om een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de voorschriften van de hoofdstukken I en II.

HOOFDSTUK I

UITVOERING VAN DE PROEVEN

A. INLEIDING

Uit de toxicologische en farmacologische proeven moeten blijken:

1. de toxiciteitsgrenzen en de eventuele gevaarlijke of ongewenste bijwerkingen in de voor menselijk gebruik aangegeven omstandigheden, bij de vaststelling van welke werkingen rekening wordt gehouden met de ernst van de ziekte-toestand;
2. de farmacologische eigenschappen in kwalitatief en kwantitatief verband met het aanbevolen gebruik bij de mens. Alle resultaten moeten betrouwbaar zijn en algemene geldigheid bezitten. Voor zover zulks zinvol is, moet bij het uitwerken van de methoden van onderzoek en bij de evaluatie van de resultaten gebruik worden gemaakt van wiskundig-statistische methoden.

Bovendien is het noodzakelijk de klinici voor te lichten omtrent de mogelijke bruikbaarheid van het produkt in de therapie.

B. TOXICITEIT

1. Toxiciteit bij eenmalige toediening (acute toxiciteit)

Onder acute toxiciteitsproef wordt verstaan de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van de toxiciteitsverschijnselen die zich kunnen voordoen na eenmalige toediening van de werkzame stoffen van de specialiteit in de mengverhouding waarin zij in de specialiteit aanwezig zijn.

Telkens wanneer zulks mogelijk is, moet het produkt in zijn farmaceutische vorm worden onderworpen aan een acute-toxiciteitsproef.

Deze studie moet de waargenomen symptomen beschrijven, met inbegrip van de lokale verschijnselen, en, voor zover mogelijk, de LD₅₀ aangeven met het 95 %-betrouwbaarheidsinterval. De waarnemingsduur van de proef-

dieren moet door de deskundige worden gepreciseerd en mag niet minder dan één week bedragen.

De acute-toxiciteitsproef moet op ten minste twee soorten zoogdieren van een bepaalde stam worden uitgevoerd, waarbij het produkt normaliter langs ten minste twee wegen wordt toegediend: de ene dient gelijk of gelijkwaardig te zijn aan die welke voor menselijk gebruik wordt aanbevolen, terwijl bij de andere de zekerheid moet bestaan dat het produkt wordt geresorbeerd. De proef moet worden verricht op een gelijk aantal mannelijke en vrouwelijke dieren.

In geval van combinatie van werkzame bestanddelen moet worden nagegaan of er zich al dan niet potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten voordoen.

2. Toxiciteit bij herhaalde toediening (sub-acute en chronische toxiciteit)

De toxiciteitsproeven bij herhaalde toediening hebben ten doel de functionele en/of anatomisch-pathologische veranderingen bij herhaalde toediening van het onderzochte werkzame bestanddeel of van combinaties van werkzame bestanddelen vast te stellen, en te bepalen in welke omstandigheden, afhankelijk van de doseringen, deze veranderingen zich voordoen.

In het algemeen is het wenselijk twee proeven te nemen: een korte, van twee tot vier weken, en een langere, waarvan de duur afhankelijk is van de klinische toepassingsomstandigheden. Laatstgenoemde proef heeft ten doel, de experimentele onschadelijkheidsgrenzen van het onderzochte produkt vast te stellen en duurt gewoonlijk drie tot zes maanden.

Voor farmaceutische specialiteiten die in één enkele dosis aan de mens moeten worden toegediend, dient een enkele proef van twee tot vier weken te worden uitgevoerd.

Indien degene die verantwoordelijk is voor de te nemen proeven het in verband met de te verwachten gebruiksduur bij de mens dienstig acht voor de proeven een andere — hetzij langere, hetzij kortere — duur te kiezen dan die welke hierboven zijn vermeld, is hij verplicht zulks voldoende te motiveren.

Hij moet eveneens de gekozen doses verantwoorden.

De toxiciteitsproeven met herhaalde toediening moeten op twee soorten zoogdieren worden uitgevoerd, waarvan er één niet tot de orde der knaagdieren mag behoren; bij de keuze van de wijze van toediening moet rekening

worden gehouden met de wijze van toediening die voor therapeutisch gebruik is voorgeschreven en met de resorptiemogelijkheden. De wijze en het tijdschema van toediening moeten duidelijk worden aangegeven.

Het is raadzaam de hoogste dosis zodanig te kiezen dat zij schadelijke gevolgen heeft; met behulp van de geringere doses kan dan de tolerantie van het produkt bij het dier worden bepaald.

Indien mogelijk en in elk geval bij proeven op kleine knaagdieren, moet bij de opzet van de proef en bij de controles rekening worden gehouden met de belangrijkheid van het betrokken probleem en moeten betrouwbaarheidsgrenzen kunnen worden vastgesteld.

De beoordeling van de toxische werking geschiedt op basis van het onderzoek van het gedrag, de groei, het bloedbeeld en de functieproeven, in het bijzonder die welke betrekking hebben op de excretie-organen, alsmede op basis van autopsieverslagen en de resultaten van het daarmee verband houdende histologische onderzoek. Bij de keuze van het type en de omvang van elke onderzoekscategorie dient rekening te worden gehouden met de gebruikte diersoort en met de stand van de wetenschappelijke kennis.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen kunnen de chronische-toxiciteitsproeven op lange termijn op gepaste en door de proefnemer verantwoorde wijze worden vereenvoudigd, behalve wanneer bij het onderzoek van de acute en sub-acute toxiciteit potentialisatieverschijnselen of nieuwe toxische effecten aan de dag zijn getreden. Met deze reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer uitgebreide toepassing bij de behandeling van zieken en na gecontroleerde onderzoeken onschadelijk zijn gebleken.

Een excipiëns dat voor de eerste maal op farmaceutisch gebied wordt gebruikt, moet als een werkzaam bestanddeel worden behandeld.

C. TOXICITEIT VOOR DE FOETUS

Deze proef bestaat in het onderzoeken van de ongeboren vrucht op toxische, met name teratogene, verschijnselen wanneer het onderzochte produkt aan het wijfje is toegediend tijdens de dracht.

Hoewel deze proeven tot dusver slechts een beperkte prognostische waarde hebben bij transpositie van de resultaten op de mens, wordt aangenomen dat zij belangrijke gegevens kunnen opleveren wanneer er zich bijvoorbeeld resorptie, anomalieën, enzovoorts voordoen.

Het achterwege laten van deze proeven, hetzij voor geneesmiddelen die normaliter niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, hetzij in andere gevallen, moet voldoende worden gemotiveerd.

Bedoelde proeven moeten op ten minste twee diersoorten worden toegepast: op konijnen (behorende tot een ras dat gevoelig is voor substanties die erkend toxisch zijn voor de foetus) en op ratten of muizen (onder vermelding van de stam) of eventueel een andere diersoort.

De bijzonderheden van de proef (aantal dieren, doses, ogenblik van toediening en criteria voor de beoordeling

van de resultaten) worden vastgesteld aan de hand van de stand van de wetenschap op het tijdstip waarop het dossier wordt ingediend en van de statistische significantie die de resultaten moeten hebben.

D. ONDERZOEK VAN DE VOORTPLANTINGS-FUNCTIE

Indien de resultaten van de andere proeven aanwijzingen bevatten op grond waarvan schadelijke gevolgen voor de nakomelingen of veranderingen in de vruchtbaarheid van man of vrouw kunnen worden vermoed, dient de vruchtbaarheid op adequate wijze te worden gecontroleerd.

E. KANKERVERWEKKENDE EFFECTEN

Proeven die dergelijke effecten aan het licht kunnen brengen zijn onontbeerlijk bij:

1. produkten die een nauwe chemische verwantschap vertonen met verbindingen waarvan is gebleken dat zij kankerverwekkend of medekankerverwekkend zijn;
2. produkten die bij het toxicologische onderzoek op lange termijn verdachte verschijnselen hebben teweeggebracht.

Ook kunnen er dergelijke proeven worden verlangd voor produkten die mogelijk gedurende een lange levensperiode regelmatig zullen worden toegediend.

F. FARMACODYNAMICA

Onder farmacodynamica wordt verstaan het onderzoek naar de door het geneesmiddel teweeggebrachte normale of langs experimentele weg veroorzaakte veranderingen in het functioneren van organen.

Dit onderzoek moet op tweeërlei wijze worden verricht.

In de eerste plaats moeten op toereikende wijze de werkingen worden omschreven die aan de aanbevolen praktische toepassingen ten grondslag liggen, waarbij de resultaten in kwantitatieve vorm worden uitgedrukt (curven dosis-uitwerking, tijduitwerking of andere) en, zoveel mogelijk, in vergelijking met een produkt waarvan de werkzaamheid goed bekend is. Indien voor een produkt een hogere therapeutische coëfficiënt wordt aangegeven, moet het verschil worden aangetoond aan de hand van het betrouwbaarheidsinterval.

In de tweede plaats moet een algemene karakterisering van het produkt worden verstrekt, waarbij bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de mogelijkheid van secundaire werkingen. In het algemeen behoren de voornaamste functies, zowel van het vegetatieve als van het sociale leven te worden onderzocht en dit des te grondiger naarmate de doses die secundaire bijwerkingen kunnen teweegbrengen, dichterbij liggen bij de doses die de hoofdwerkingen veroorzaken, waarvoor het produkt wordt aanbevolen.

De bij de proeven toegepaste technieken moeten, wanneer zij ongebruikelijk zijn, zodanig worden beschreven dat zij reproduceerbaar zijn en de proefnemer dient hun wetenschappelijke waarde aan te tonen. De experimentele

gegevens moeten duidelijk worden uiteengezet en voor bepaalde typen proeven moet de statistische significantie worden aangegeven.

Behoudens aannemelijke motivering moet men ook de eventuele kwantitatieve wijzigingen van de werking na herhaalde toediening der doses onderzoeken.

Combinaties van werkzame stoffen kunnen het resultaat zijn van hetzij farmacologische premissen, hetzij klinische indicaties.

In het eerste geval moet het farmacodynamische onderzoek de werkingen aantonen die de combinatie als zodanig voor klinisch gebruik aanbevelenswaardig maken.

In het tweede geval, waarin de wetenschappelijke rechtvaardiging van de combinatie op de klinische beproeving gebaseerd moet zijn, dient te worden nagegaan of de van de combinatie verwachte uitwerkingen kunnen worden aangetoond bij dieren en moet hij tenminste de belangrijkheid van de secundaire werkingen controleren.

Indien een combinatie een nieuwe werkzame stof bevat, moet deze vooraf grondig zijn bestudeerd.

G. FARMACOKINETICA

Onder farmacokinetica wordt verstaan het onderzoek naar de verandering die het produkt in het organisme ondergaat. Zij omvat het onderzoek naar de absorptie, de verdeling, de biochemische omzetting (metabolisme) en de eliminatie.

De bestudering van deze verschillende fasen kan geschieden met behulp van fysische, chemische of biologische methoden, alsmede door waarneming van de farmacodynamische werking van het produkt zelf.

De gegevens betreffende de verdeling en de eliminatie zijn noodzakelijk voor chemo-therapeutische produkten (antibiotica, enz.) en voor produkten waarvan het gebruik op niet-farmacodynamische effecten berust (met name talrijke middelen voor het stellen van de diagnose, enz.), alsook in alle gevallen waarin de verkregen gegevens onmisbaar zijn voor de toepassing van produkten bij de mens.

Bij produkten met een farmacodynamische werking is het farmacokinetische onderzoek wenselijk.

Bij nieuwe combinaties van reeds bekende en volgens deze normen bestudeerde stoffen kunnen de farmacokinetische onderzoekingen achterwege blijven, indien de toxicologische proeven en de klinische proefnemingen zulks rechtvaardigen. Met deze reeds bekende en volgens de voorschriften van deze richtlijn bestudeerde stoffen worden die stoffen gelijkgesteld welke na een ten minste driejarige en zeer verbreide toepassing bij de behandeling van zieken en na gecontroleerde onderzoekingen doelmatig en onschadelijk zijn gebleken.

H. PRODUKTEN VOOR LOKALE TOEPASSING

Ingeval een farmaceutische specialiteit voor lokale toepassing is bestemd, dient men de resorptie te bestuderen, waarbij eveneens rekening dient te worden gehouden met een eventuele toepassing van het produkt op de beschadigde huid. Uitsluitend wanneer is bewezen dat de resorptie onder deze omstandigheden verwaarloosbaar is,

kan worden afgezien van de proeven inzake toxiciteit bij herhaalde niet lokale toepassing, de proeven inzake toxiciteit voor de foetus en de controle van de voortplantingsfunctie.

Indien evenwel bij de klinische proefneming resorptie wordt aangetoond, moeten de toxicologische proeven op dieren worden verricht en, in voorkomend geval op de foetus.

In alle gevallen moeten de proeven tot vaststelling van de lokale verdraagzaamheid na herhaalde toediening bijzonder zorgvuldig worden uitgevoerd, en histologische controles omvatten; onderzoek naar de mogelijkheid van sensibilisatie moet in overweging worden genomen en in de in paragraaf E genoemde gevallen moet het kanker-verwekkend vermogen worden onderzocht.

HOOFDSTUK II

OVERLEGGING VAN DE GEGEVENS EN BESCHEIDEN

Zoals bij ieder wetenschappelijk werk, moet het dossier inzake de toxicologische en farmacologische proeven bevatten:

- a) een inleiding ter bepaling van het onderwerp, eventueel met literatuuropgave;
- b) een gedetailleerde beschrijving van de opzet der proeven, met een motivering voor het eventueel ontbreken van sommige van de hierboven voorgeschreven proeven, een omschrijving van de gevolgde methoden, de apparaten en het materiaal waarvan gebruik werd gemaakt, de soort, het ras of de stam der proefdieren, hun herkomst, hun aantal en de omstandigheden waaronder zij werden gelegerd en gevoederd en onder meer of zij al dan niet vrij van specifieke ziektekiemen („SPF”) waren;
- c) alle belangrijke, zowel gunstige als ongunstige, resultaten die werden verkregen, de oorspronkelijke gegevens, zo gedetailleerd dat zij een kritische beoordeling mogelijk maken, onafhankelijk van de interpretatie die de auteur eraan geeft; ter verklaring en als voorbeeld kunnen de resultaten vergezeld gaan van kymogrammen, micro-foto's, enz.;
- d) en statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven zulks impliceren en de variabiliteit;
- e) een objectieve beschouwing over de verkregen resultaten met de conclusies omtrent de toxicologische en farmacologische eigenschappen van het produkt, de veiligheidsmarges bij het dier en eventuele bijwerkingen, de toepassingsgebieden, de werkzame doses en de mogelijke onverenigbaarheden;
- f) alle gegevens die nodig zijn om de klinicus zo goed mogelijk voor te lichten omtrent het nut van het voorgelegde produkt; de bespreking moet worden aangevuld met suggesties aangaande de behandelingsmogelijkheden in geval van acute vergiftigingen en bijwerkingen bij de mens;
- g) een samenvatting en nauwkeurige bibliografische verwijzingen.

DEEL III

KLINISCHE PROEVEN

De gegevens en bescheiden die overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG bij de aanvraag van een vergunning moeten worden gevoegd, worden overgelegd overeenkomstig de in de hoofdstukken I en II vervatte voorschriften.

HOOFDSTUK I

UITVOERING VAN DE PROEVEN

1. De klinische en experimenteel therapeutische proeven moeten altijd worden voorafgegaan door toxicologische en farmacologische proeven welke op proefdieren zijn uitgevoerd volgens de desbetreffende normen van deze richtlijn. De klinicus dient kennis te nemen van de conclusies van het toxicologische en farmacologische onderzoek en de aanvrager dient het volledige verslag ter beschikking te stellen van de klinicus.
2. Het is noodzakelijk dat de klinische proeven worden uitgevoerd als „controlled clinical trials”. De manier waarop deze worden uitgevoerd, zal van geval tot geval variëren en zal mede worden bepaald door overwegingen van ethische aard. Zo kan het soms van meer belang zijn, de therapeutische werking van een nieuwe specialiteit te vergelijken met die van een reeds toegepast geneesmiddel waarvan de therapeutische waarde algemeen bekend is, dan met die van een placebo.
3. Zoveel mogelijk, doch vooral bij onderzoeken waarbij de werking van het produkt niet objectief meetbaar is, dient gebruik te worden gemaakt van gecontroleerde proeven volgens de dubbelblind-methode.
4. Indien voor het vaststellen van de therapeutische werking statistische methoden moeten worden toegepast, is het van wezenlijk belang dat de bij de proeven aangelegde criteria voldoende nauwkeurig zijn om een statistische bewerking mogelijk te maken. Het betrekken van grote aantallen patiënten in een onderzoek mag in geen geval worden gezien als mogelijke vervanging van een goed uitgevoerde gecontroleerde proef.

HOOFDSTUK II

OVERLEGGING VAN DE BESCHIEDEN
EN GEGEVENS

1. De krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, van Richtlijn nr. 65/65/EEG over te leggen klinische gegevens moeten een voldoende gefundeerd en wetenschappelijk verantwoord oordeel mogelijk maken over de vraag of de specialiteit voldoet aan de criteria voor het afgeven van de vergunning voor het in de handel

brengen. Een eerste vereiste is daarom dat de resultaten van alle uitgevoerde klinische proeven, zowel de gunstige als de ongunstige, worden overgelegd.

2. De overgelegde resultaten van de proeven moeten zijn gesplitst in:

A. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

(Humane farmacologie)

1. Indien de mogelijkheid daartoe bestaat, moeten gegevens worden overgelegd betreffende de resultaten van:
 - a) proeven waarin de farmacologische effecten tot uiting komen;
 - b) proeven waaruit duidelijk het farmacodynamische mechanisme dat aan de therapeutische werking ten grondslag ligt, blijkt;
 - c) proeven waaruit duidelijk de biochemische omzetting (metabolisme) en de essentiële farmacokinetische elementen blijken.

Indien deze gegevens geheel of gedeeltelijk ontbreken, moet zulks worden gemotiveerd.

Treden tijdens de proeven onvoorziene werkingen aan de dag, dan dienen de oorspronkelijke toxicologische en farmacologische experimenten op dieren te worden overgedaan en dienovereenkomstig te worden uitgebreid.

2. Wanneer het geneesmiddel bestemd is voor langdurige toediening, moeten gegevens worden overgelegd over de eventuele veranderingen in de farmacologische werking na herhaalde toediening.
3. Wanneer het produkt gewoonlijk gelijk met andere geneesmiddelen moet worden gebruikt, dienen er gegevens te worden overgelegd over proeven waarbij deze geneesmiddelen gezamenlijk worden toegediend, ten einde eventuele veranderingen in de farmacologische werking aan het licht te brengen.
4. Alle bijwerkingen welke tijdens deze proeven worden waargenomen, moeten afzonderlijk worden opgegeven.

B. KLINISCHE GEGEVENS

1. Gegevens van individuele aard — Ziektegeschiedenis van de patiënt

De overgelegde gegevens betreffende de klinische en experimenteel-therapeutische proeven moeten voldoende gedetailleerd zijn om een objectief oordeel mogelijk te maken. In beginsel moeten deze proeven plaatsvinden in een kliniek.

Het doel van de proeven, alsmede de aangelegde beoordelingscriteria, zowel de positieve als de negatieve, dienen te worden vermeld.

De volgende gegevens dienen door iedere onderzoeker onder opgave van zijn naam, adres, functies, universitaire graden en ziekenhuiswerkzaamheden, alsmede van de plaats van behandeling, voor iedere patiënt afzonderlijk te worden ingewonnen:

1. identificatie van de patiënt (bijvoorbeeld door middel van het dossiernummer);
2. criteria volgens welke de patiënt bij de proeven werd betrokken;
3. leeftijd van de patiënt;
4. geslacht van de patiënt;
5. de diagnose en de indicatie waarvoor het produkt werd toegediend, alsmede de antecedenten van de patiënt. Elk ter zake doend gegeven over eventuele andere ziekten van de patiënt dient te worden vermeld;
6. de dosering en wijze van toediening van het produkt;
7. de frequentie van de toediening en de daarbij genomen voorzorgen;
8. de duur van de behandeling en van de hierop aansluitende periode waarin de patiënt werd geobserveerd;
9. bijzonderheden over eerder of gelijktijdig, dat wil zeggen tijdens de gehele onderzoeksperiode, toegediende geneesmiddelen;
10. zo nodig, het gevolgde dieet;
11. alle resultaten van de klinische proeven (inclusief de ongunstige of negatieve resultaten), met volledige opgave van de klinische waarnemingen en van de resultaten van voor de beoordeling van de aanvraag noodzakelijke objectieve proeven met betrekking tot de werkzaamheid (radiologische en elektrische proeven, zoals elektroëncefalogrammen of elektrocardiogrammen, laboratoriumanalyses, functieproeven, enz.); de gevolgde methodes moeten worden opgegeven, evenals de betekenis van de verschillende waargenomen afwijkingen (variatie van de methode, individuele variatie, invloed van de medicatie);
12. alle informatie betreffende de geconstateerde, al dan niet schadelijke bijwerkingen, evenals de naar aanleiding daarvan getroffen maatregelen; het oorzakelijke verband moet met dezelfde zorgvuldigheid worden onderzocht als gebruikelijk is voor het vaststellen van een therapeutische werking;
13. een conclusie voor elk bijzonder geval.

Indien één of meer van de onder de punten 1 tot en met 13 genoemde elementen ontbreekt, moet dit worden gemotiveerd.

De vorenbedoelde gegevens dienen te worden toegezonden aan de bevoegde autoriteiten.

Deze kunnen hier geheel of gedeeltelijk van afzien indien het een zeer omvangrijke documentatie betreft of indien andere redenen van gelijke aard zulks rechtvaardigen en in zoverre er evenwel geen twijfel bestaat over de gegrond-

heid van de samenvatting en de conclusies, bedoeld in punt 2 hierna.

Degene die verantwoordelijk is voor het op de markt brengen van de farmaceutische specialiteit treft alle nodige maatregelen ten einde er voor te zorgen dat de oorspronkelijke documenten die ten grondslag hebben gelegen aan de overgelegde gegevens, alsmede het codesysteem waarmee het verband kan worden gelegd tussen deze documenten en de betrokken patiënten, gedurende ten minste vijf jaar worden bewaard, te rekenen vanaf de dag van toezending van het dossier aan de bevoegde autoriteit.

2. Samenvatting en conclusies

1. De klinische en experimenteel-therapeutische waarnemingen, bijeengebracht volgens de punten 1 tot en met 13 van paragraaf 1, moeten worden samengevat, waarbij een overzicht wordt gegeven van de proeven en de resultaten daarvan; hierbij moet met name worden vermeld:
 - a) het aantal behandelde patiënten, met opgave van de verdeling naar geslacht;
 - b) selectie en samenstelling (volgens leeftijd) van de groepen waarop het onderzoek en de vergelijkende proeven worden uitgevoerd;
 - c) het aantal patiënten dat de behandeling voortijdig heeft afgebroken, alsmede de redenen daarvan;
 - d) wanneer gecontroleerde proeven volgens de hierboven genoemde voorwaarden zijn uitgevoerd, een mededeling of de controlegroep
 - niet aan enige therapie onderworpen is geweest,
 - een placebo heeft ontvangen,
 - een geneesmiddel heeft ontvangen waarvan de werking bekend is;
 - e) de frequentie van de waargenomen bijwerkingen;
 - f) nadere gegevens over proefpersonen met een zekere gevoeligheid voor bepaalde aandoeningen (bejaarden, kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare periode) of waarvan de fysiologische of pathologische toestand in aanmerking moet worden genomen;
 - g) een statistische beoordeling van de resultaten, indien de opzet der proeven en de variabiliteit hier toe nopen.
2. De proefnemer moet tenslotte algemene conclusies trekken, waarbij hij zich binnen het kader van het uitgevoerde experimentele onderzoek uitspreekt over het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik, de tolerantie, de therapeutische werking van het produkt, met alle nuttige bijzonderheden over indicaties en contra-indicaties, dosering, gemiddelde duur van de behandeling en eventueel bijzondere voorzorgen bij het gebruik en klinische symptomen van overdosering.

C. ALGEMENE BESCHOUWINGEN

1. De klinicus moet steeds de gedane waarnemingen vermelden ten aanzien van:
 - a) eventuele verschijnselen van gewenning, toxicomanie of ontwenning;

- b) de geconstateerde interacties met gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen;
 - c) de criteria op grond waarvan sommige patiënten van de proeven zijn uitgesloten.
2. Voor een nieuwe combinatie met een therapeutisch oogmerk moeten dezelfde gegevens worden overgelegd als voor een nieuw geneesmiddel en uit die gegevens moet blijken dat de nieuwe combinatie wat de onschadelijkheid en de werkzaamheid betreft gerechtvaardigd is.

HOOFDSTUK III

ONDERZOEK VAN DE AANVRAGEN OM EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN EEN FARMACEUTISCHE SPECIALITEIT

Bij de beoordeling van de uit hoofde van artikel 4 van Richtlijn nr. 65/65/EEG ingediende aanvragen gaan de bevoegde instanties der Lid-Statens uit van de volgende beginselen:

1. De beoordeling van een aanvraag om een vergunning voor het in de handel brengen wordt gebaseerd op klinische c.q. experimenteeltherapeutische proeven betreffende de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik van het betrokken produkt, met inachtneming van de indicaties bij de mens. De therapeutische voordelen moeten prevaleren boven de potentiële risico's.
2. Klinische verklaringen over de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik van een specialiteit kunnen niet worden geaccepteerd als adequaat bewijs als ze niet wetenschappelijk zijn gestaafd.
3. Het aantonen van de farmacodynamische werking bij de mens is op zichzelf niet voldoende om conclusies omtrent een eventuele therapeutische werking te rechtvaardigen.
4. De waarde van gegevens betreffende de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik van een specialiteit wordt sterk vergroot indien deze gegevens afkomstig zijn van verscheidene bevoegde en onafhankelijke onderzoekers.
5. Wanneer de aanvrager voor bepaalde indicaties kan aantonen geen nadere inlichtingen te kunnen verstrekken over de therapeutische werking en het niet schadelijke karakter bij normaal gebruik omdat:
 - a) de indicaties waarvoor de betrokken geneesmiddelen bestemd zijn, zo zelden voorkomen dat de aanvrager redelijkerwijs niet verplicht kan worden toe het verstrekken van volledige inlichtingen,
 - b) de stand der wetenschap het niet mogelijk maakt volledige inlichtingen te verstrekken,
 - c) algemeen aanvaarde beginselen van medisch-ethisch karakter verhinderen dat deze inlichtingen worden ingewonnen.De vergunning voor het in de handel brengen kan worden afgegeven met de volgende beperkingen:
 - a) de betreffende specialiteit kan slechts worden afgeleverd op medisch voorschrift en in voorkomende gevallen mag de toediening ervan slechts onder strenge medische controle plaatsvinden, eventueel in een ziekenhuis,
 - b) de gebruiksaanwijzing en alle overige medische informatie dienen de aandacht van de arts te vestigen op het feit dat bepaalde, met name te noemen aspecten van de betreffende specialiteit, nog onvoldoende bekend zijn.