Bundesrat

Drucksache 487/84

25.10.84

EG - A - G - Wi

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere solcher, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln

Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

KOM(84) 437 endg.; EG-Dok. 9630/84

Alleinvertrieb: Verlag Dr. Hans Heger, Postfach 20 08 21, 5300 Bonn 2
ISSN 0720-2946

Gemäß Artikel 2 Satz 2 des Gesetzes zu den Verträgen vom 25. März 1957 zugeleitet mit Schreiben des Chefs des Bundeskanzleramtes vom 24. Oktober 1984 - 14 - 680 70 - E - Ge 98/1/84 -.

Diese Vorlagen sind mit Schreiben des Herrn Präsidenten der Kommission der Europäischen Gemeinschaften vom 3. Oktober 1984 dem Herrn Präsidenten des Rates der Europäischen Gemeinschaften übermittelt worden.

Die Anhörung des Europäischen Parlaments und des Wirtschafts- und Sozialausschusses zu den genannten Kommissionsvorlagen ist vorgesehen.

Der Zeitpunkt der endgültigen Beschlußfassung durch den Rat ist noch nicht abzusehen.

Zur Information wird gleichzeitig die von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften zu ihren Vorlagen übermittelte Begründung beigefügt.

Drucksache 487 /84

MASSNAHMEN ZUGUNSTEN TECHNOLOGISCH HOCHWERTIGER ARZNEIMITTEL UND INSBESONDERE SOLCHER, DIE MIT HILFE BIOTECHNOLOGISCHER PROZESSE HERGESTELLT WERDEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
- Bericht der Kommission an den Rat zur Annahme von Sofortmaßnahmen zur Erleichterung der Entwicklung und des Inverkehrbringens von Arzneimitteln aus der Biotechnologie und von anderen technologisch hochwertigen Arzneimitteln (gilt als Begründung)	2
- Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel und insbesondere solcher, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden	15
- Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten	24
- Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln	30
- Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen	36
- Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten	87

BERICHT DER KOMMISSION AN DEN RAT

zur Annahme von Sofortmaßnahmen zur Erleichterung der Entwicklung und des Inverkehrbringens von Arzneimitteln aus der Biotechnologie und von anderen technologisch hochwertigen Medikamenten

(Begründung)

Einleitung: Die gegenseitige Anerkennung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Medikamente ist allmählich einzuführen, doch brauchen die technologisch hochwertigen Medikamente besondere Sofortmaßnahmen

1. Zwanzig Jahre ständiger Bemühungen im Bereich der Genehmigung zum Inverkehrbringen von Medikamenten führten zu einer weitreichenden Harmonisierung durch fünf Richtlinien und eine Empfehlung (1) über Arzneispezialitäten zur Anwendung beim Menschen sowie zwei Richtlinien (2) über Tierarzneimittel. Um die trotz dieser Harmonisierung weiter bestehenden Unterschiede in den Beschlüssen der mit der Durchführung dieser Richtlinien beauftragten Behörden abzubauen, hatte die Kommission 1980 die Einführung des Grundsatzes der gegenseitigen Anerkennung der einzelstaatlichen Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen.

Zwar ging der Rat in seiner letzten Richtlinie 83/570/EWG nicht so weit, doch einigte er sich darauf, daß die zuständigen Behörden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die in anderen Mitgliedstaaten bereits zugelassen sind, gebührend berücksichtigen müssen. Gleichzeitig wurden Verfahrensverbesserungen sowie verschiedene Begleitmaßnahmen angenommen. Es liegt nun in Zukunft an den zuständigen Behörden und der pharmazeutischen Industrie, alles dafür zu tun, daß die gesammelten Erfahrungen mit den neuen Bestimmungen am Ende des Jahrzehnts zum endgültigen Aufbau eines gemeinsamen Marktes für Arzneimittel führen. Ohne diese Entwicklung abzuwarten, muß sich die Gemeinschaft jedoch besondere Möglichkeiten verschaffen, um jetzt schon den schwierigen Problemen gegenübertreten zu können, die durch die Entwicklung und das Inverkehrbringen der Arzneimittel aus der Biotechnologie und anderer technologisch hochwertiger Arzneimittel in Europa entstehen.

./.

(1) Richtlinie 65/65/EWG des Rates, ABl. Nr. 22 vom 9.2.65, S. 369/65
Richtlinie 75/318/EWG des Rates, ABl. Nr. L 147 vom 9.6.75, S. 1
Richtlinie 75/319/EWG des Rates, ABl. Nr. L 147 vom 9.6.75, S. 13
Richtlinie 78/25/EWG des Rates, ABl. Nr. L 11 vom 14.1.78, S. 18
Richtlinie 83/570/EWG des Rates, ABl. Nr. L 332 vom 28.11.83, S. 1
Empfehlung 83/571/EWG des Rates, ABl. Nr. L 332 vom 28.11.83, S. 11

(2) Richtlinie 81/851/EWG des Rates, ABl. Nr. L 317 vom 6.11.81, S. 1
Richtlinie 81/852/EWG des Rates, ABl. Nr. L 317 vom 6.11.81, S. 16

A) Das Verhältnis der europäischen Pharmaindustrie zur Biotechnologie und den anderen neuen Technologien

2. Für die europäische Pharmaindustrie ist die Biotechnologie eine außerordentliche Chance, wie aus einem bemerkenswerten Bericht hervorgeht, den diese Industrie der Kommission vor kurzem vorgelegt hat (3).

Dabei bieten sich nicht nur für die pharmazeutische Forschung völlig neue Aussichten - man spricht hier von einer "zweiten pharmazeutischen Revolution" - sondern in der Gemeinschaft befinden sich bereits völlig neue Arzneimittel auf dem Markt, wie das Humaninsulin, oder sind kurz vor der Einführung, wie die Interferone, neue synthetische Impfstoffe usw. Die Kommission hat in ihren Mitteilungen an den Rat über die Biotechnologie (4) immer wieder betont, daß die Bio-Industrie der Gemeinschaft die zur industriellen Nutzung der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse erforderlichen Investitionen hinausschiebt, weil sie keine Aussichten auf einen großen Binnenmarkt hat und immer stärker von Vorschriften und je nach Land häufig abweichenden Beschlüssen unter Druck gesetzt wird. Im Pharmasektor gehören zu diesen neuen Erkenntnissen nicht nur die neuen biotechnologischen Verfahren, sondern auch andere wichtige Innovationen wie die neuen Verwaltungsverfahren, mit denen sich die therapeutische Tätigkeit oder die Methoden zur Reinigung unter Mikroschwerkraft an Bord von Raumfahrzeugen modulieren oder genau steuern lassen.

3. Die Pharmaforschung dauert immer länger, und ihr Ergebnis ist immer ungewisser. Heute muß man zwischen acht und zehn Jahren rechnen, um ein neues Arzneimittel auf den Markt bringen zu können, nachdem alle erforderlichen Prüfversuche durchgeführt wurden; Investitionen für eine große Innovation belaufen sich auf rd. 50 Millionen ECU. Diese Forschung wird zu 95 % von den Pharmafirmen finanziert, die rd. 10 - 15 % ihres Umsatzes dafür aufwenden. ./.

(3) Europäischer Verband der Vereinigungen der Pharmaindustrie (EFPIA): "Die europäische Pharmaindustrie und die Entwicklung der Biotechnologie", Februar 1984. Dieses Dokument wurde dem Pharmazeutischen Ausschuß zugeleitet.

(4) "Biotechnologie - Die Rolle der Gemeinschaft", KOM(83)328 vom 3.6.83
"Die Biotechnologie in der Gemeinschaft", KOM(83)672 vom 3.10.83.

In den Vereinigten Staaten und in Japan, wo sich die Biotechnologie rasant entwickelt, verfügen die Pharmaindustrien über einen riesigen Binnenmarkt, der gegenüber ausländischen Firmen gut geschützt ist und im Vergleich zu Europa höhere Preise zuläßt. Die europäischen Firmen müssen deshalb gleiche Zukunftsaussichten für die Entwicklung neuer Arzneimittel erhalten, indem man zunächst die Verfahren zur Konzertierung und Anpassung der technischen Vorschriften im Rahmen der vorhandenen Richtlinien ändert. Im Bedarfsfall werden später besondere Maßnahmen vorgeschlagen.

Die Unterschiede zwischen den innerstaatlichen Preisgesetzgebungen für Arzneimittel werfen für die Schaffung eines wirklichen Binnenmarktes in diesem Sektor Probleme auf. Hierfür gibt es mittelfristig aus wohlbekannten Gründen keine geeignete Lösung. Dies veranlaßt die Kommission, die Folgen, die sich aus den jüngsten Urteilen des Gerichtshofs der Europäischen Gemeinschaften über einzelstaatliche Maßnahmen betreffend die Preise für Arzneimittel und die Erstattung durch die Krankenkassen (5) ergeben, jetzt eingehend zu prüfen.

---

(5) Sache 301/82 CLIN-MIDI
Sache 181/82 ROUSSEL
Sache 238/82 DUPHAR

B) Argumente für eine Gemeinschaftsabstimmung vor Entscheidungen über das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel

4. Der mit der Richtlinie 75/319/EWG eingesetzte Ausschuß für Arzneispezialitäten beschäftigt sich auf Veranlassung seiner beiden aufeinander folgenden Vorsitzenden und der Kommissionsdienststellen seit 1981 mit Fragen der Biotechnologie. Leider hielten es die Mitgliedstaaten selbst dann, wenn sie mit Anträgen für Arzneimittel aus der Biotechnologie befaßt waren, nicht für angebracht, den Ausschuß mit Fragen in unmittelbarem Zusammenhang mit diesen Anträgen zu befassen. Allerdings ist bekannt, daß in diesem neuen Bereich der wissenschaftliche und technische Sachverstand in den Mitgliedstaaten noch weitgehend fehlt und die zuständigen Behörden einerseits und die Pharmafirmen andererseits nur Vorteile davon hätten, ihre Erfahrungen zusammenzubringen. Nach Ansicht der Kommission soll diese Konzertation auf andere technologisch hochwertige Arzneimittel ausgedehnt werden.

5. Der diesem Bericht beigefügte erste Vorschlag für eine Richtlinie dient der Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen zum Inverkehrbringen dieser technologisch hochwertigen Arzneimittel, die das Ergebnis einer langen, kostspieligen und ungewissen Forschung sind, wie etwa Medikamente, die aus der Biotechnologie stammen. Eine Gemeinschaftsabstimmung muß stattfinden, bevor einzelstaatliche Entscheidungen über Erteilung, Verweigerung, Rücknahme oder Aussetzung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen getroffen werden. Erfahrungsgemäß ist es immer schwierig, eine zuständige Behörde zur Rücknahme ihrer ersten Entscheidung zu veranlassen, selbst wenn der Gedankenaustausch auf Gemeinschaftsebene neue Erkenntnisse bringt. Diese vorherige Abstimmung müßte im Rahmen der bestehenden Ausschüsse erfolgen, entweder im Ausschuß für Arzneispezialitäten bei Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen, oder im gemäß Richtlinie 81/851/EWG neu eingesetzten Ausschuß für Tierarzneimittel.

6. Ohne jetzt die Verfahren in den Richtlinien 81/851/EWG oder 75/319/EWG, geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG, antasten zu wollen, muß dennoch diese vorherige Abstimmung eingeführt werden, um mehrere Lücken in den bestehenden Gemeinschaftsvorschriften zu schließen.

Zunächst einmal haben bei den bisherigen Verfahren die Pharmafirmen nur Zugang zu diesen beiden Ausschüssen, nachdem sie vorher eine erste Genehmigung eines Mitgliedstaates erhalten haben. Mit dem vorgeschlagenen Abstimmungsverfahren wird es möglich, die übrigen Mitgliedstaaten und die Firma bei der Prüfung des ersten Antrags enger zusammenarbeiten zu lassen. Allerdings darf die Abstimmung diese erste Prüfung nicht verzögern, sondern muß gleichzeitig erfolgen. Das Gutachten des zuständigen Ausschusses muß innerhalb der geltenden Frist abgegeben werden, die für eine Genehmigung für das Inverkehrbringen auf dem nationalen Markt vorgesehen ist.

Zweitens muß diese Gemeinschaftsabstimmung auch während des Zeitraums in Kraft bleiben, in dem das Arzneimittel in den Handel kommt. Es nützt wenig, gemeinsam die ersten Voraussetzungen für das Inverkehrbringen zu prüfen, ohne sich für die Änderungen zu interessieren, die später am Status desselben Arzneimittels in dem einen oder anderen Mitgliedstaat vorgenommen werden. Auch hier hat die Erfahrung gezeigt, wie wichtig eine engere Zusammenarbeit in der Überwachung der Pharmazeutika zwischen den zuständigen Behörden und in Verbindung mit den beteiligten Firmen ist, um die unerwünschten Nebenwirkungen der neuen Arzneimittel richtig zu analysieren.

Die Mitgliedstaaten haben von den jetzt bestehenden Konzertationsmöglichkeiten keinen Gebrauch gemacht. Aufgrund der von der Kommission und dem Rat der Biotechnologie beigemessenen Priorität soll diese Konzertation jetzt für diejenigen Arzneimittel systematisch werden, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden. Für die anderen technologisch hochwertigen Produkte, deren Klassifikation problematisch sein kann, soll diese Konzertation nur ermöglicht werden, wenn die Mitgliedstaaten oder die Firmen dies wünschen, damit das Verfahren nicht durch eine systematische Anwendung überlastet wird.

7. Die Impfstoffe und andere immunologische Erzeugnisse, Erzeugnisse aus Bestandteilen menschlichen Blutes sowie Arzneimittel aus Radioisotopen fallen zwar unter die technischen Bestimmungen der Richtlinien 75/318/EWG und 81/852/EWG, doch reichen diese nicht aus. Für diese sowie für zahlreiche andere Arzneimittel aus der Biotechnologie müssen über sämtliche Herstellungsstufen strenge Kontrollen ausgeübt werden, weil die Kontrolle des Enderzeugnisses meist nicht ausreicht, um die Qualität des Erzeugnisses zu gewährleisten. Jedes Herstellungsverfahren muß einzeln beurteilt werden, was die Harmonisierungsmöglichkeiten einschränkt, jedoch die Bedeutung einer engen Abstimmung mit den zuständigen Behörden in Verbindung mit den Pharmafirmen stärkt.

8. Damit dieser tiefgreifende Abstimmungsmechanismus auch effizient und glaubwürdig funktionieren kann, wobei die festgelegten Fristen eingehalten und der vorhandene Sachverstand bestmöglich genutzt werden, müssen der Ausschuß für Arzneispezialitäten und der Ausschuß für Tierarzneimittel ein technisches Sekretariat mit den notwendigen Mitteln erhalten. Es sind häufige Sitzungen vorzusehen, gegebenenfalls auch in Ad-hoc-Arbeitsgruppen. Zwischen den Sachverständigen der Pharmaindustrie und dritten, qualifizierten Gutachtern sind enge Kontakte aufrechtzuerhalten. Schließlich sind regelmäßige Verbindungen zwischen den in diesem Bereich tätigen internationalen Organisationen (6) sowie mit den wichtigsten zuständigen Behörden in den europäischen Drittländern, in den Vereinigten Staaten und in Japan zu knüpfen. Technologisch hochwertige Arzneimittel sollen nämlich gleichzeitig auf dem Weltmarkt eingeführt werden, möglichst auf der Grundlage der gleichen wissenschaftlichen Dokumentation. Daher ist so bald wie möglich nach Konsultation der Mitgliedstaaten ein ständiger Dialog mit den Behörden einzurichten, die große Erfahrungen mit Vorschriftenfragen im Sektor Biotechnologie haben, nach dem Beispiel der amerikanischen Food and Drug Administration.

---

(6) WHO: Weltgesundheitsorganisation; OIE: Internationales Büro für Epizootien; Europarat (Europäisches Arzneibuch); OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung.

C) Erforderliche ständige Anpassung der technischen Vorschriften für die Genehmigung des Inverkehrbringens an den technischen Fortschritt

9. Damit die Aufsplitterung der Märkte vermieden wird, ist im vorgenannten Richtlinienvorschlag vorgesehen, die technischen Vorschriften über technologisch hochwertige Arzneimittel vorher der Kommission mitteilen zu lassen. Somit können die von den übrigen Mitgliedstaaten als unerläßlich angesehenen Vorschriften insgesamt auf Gemeinschaftsebene angenommen werden. Die Kommission schlägt daher vor, den Geltungsbereich der Richtlinie 83/189/EWG (7), die ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der Normen und technischen Vorschriften vorsieht, im Rahmen ihrer Aktion "Biotechnologie" u. a. auf Arzneimittel zu erweitern.
In der Zwischenzeit bezweckt dieser Richtlinienvorschlag, das Informationsverfahren auf die technischen Regelungen zu erweitern, die sich auf Arzneimittel beziehen, welche auf biotechnologischem Weg oder durch andere technologisch hochwertige Verfahren hergestellt werden.

Der Vorschlag betrifft auch Vorhaben über technische Vorschriften für Herstellungs- und Kontrollverfahren während der Herstellung, die für die Qualität der biologischen Arzneimittel wesentlich sind, jedoch nicht in den Geltungsbereich der Richtlinie 83/189/EWG fallen. Nach den bisherigen Erfahrungen mit der Konzertierung im Ausschuß für Arzneispezialitäten und im Rahmen der WHO, der OIE und am europäischen Arzneibuch wird die Kommission dem Rat Einzelrichtlinien für bestimmte Gruppen von Medikamenten vorschlagen, für die die Richtlinie 75/318/EWG nicht ausreichend genaue Bestimmungen enthält.

10. Die Anpassung der technischen Anlagen der Richtlinien 75/318/EWG und 81/852/EWG mittels Richtlinien, die einstimmig angenommen werden, erweist sich mehr und mehr als ungeeignet. Die Kriterien für die Genehmigung des Inverkehrbringens bilden einen komplexen Zusammenhang, der bereits durch die Richtlinie 83/570/EWG des Rates technisch geändert werden mußte. Unterdessen sind bei der Definition des Prüfversuchs der akuten Toxizität neue, ethisch bedingte Probleme aufgetaucht, weshalb der Begriff "LD_{50}" (tödliche Dosis bei 50 %) in Zukunft in Übereinstimmung mit dem Ausschuß für Arzneispezialitäten durch den Vermerk "annähernd letale Dosis" ersetzt werden muß.

---

(7) ABl. Nr. L 109 vom 26.4.83, S. 8

Durch die Biotechnologie wird sich die pharmakologische und toxikologische Forschung immer mehr auf Versuche "in vitro" ausrichten, wodurch der Einsatz von Versuchstieren allmählich abgebaut wird. Andere wichtige Fortschritte sind in den Bereichen der Versuche über die Bioverfügbarkeit für neue Formen der Freisetzung aktiver Stoffe zu erwarten.

11. Der Vorschlag zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG beinhaltet die Einführung eines Verfahrens der technischen Anpassung für die Überarbeitung des Anhangs dieser Richtlinie, der die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen und klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten beschreibt.

Die Fristen von 4 bis 6 Jahren für die technische Prüfung innerhalb des Ausschusses für Arzneispezialitäten und die anschließenden technischen Erörterungen in den Sachverständigengruppen des Rates erscheinen immer unvereinbarer mit einer vernünftigen Behandlung dieser zahlreichen technischen Bestimmungen, von denen wahrscheinlich einige sogar im Laufe dieses langen Entscheidungsverfahrens überholt sein werden. Diese langen Fristen sind um so ärgerlicher, als man sich mit neuen technischen Problemen durch Arzneimittel aus der Biotechnologie befassen muß, die, wenn man bestimmten Vorhersagen glaubt, im Jahre 2000 bis zu 40 % des gesamten pharmazeutischen Marktes ausmachen könnten.

Ohnehin erscheint eine Delegierung der Zuständigkeit in der Kommission gemäß Artikel 155 EWG-Vertrag nach dem sogenannten "Verordnungsausschußsystem" im Zusammenhang mit der Erweiterung der Gemeinschaft notwendig. Die Blockierung der Überprüfung der technischen Bestimmungen wegen der Einstimmigkeitsvorschrift könnte den Gesundheitsschutz oder das Schicksal der pharmazeutischen Industrie in allen Ländern der Gemeinschaft gefährden.

12. Der Vorschlag zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG über Prüfversuche für Tierarzneimittel hat dieselbe Zielsetzung zur schnellen Anpassung an den technischen Fortschritt. Hier ist ein Einfrieren der Entwicklung bei den Prüfmethoden zu vermeiden, was dem Schutz der Gesundheit der Tiere und der Erhaltung der Gesundheit der Verbraucher von Erzeugnissen aus der Tierzucht abträglich wäre.

Auch in dem Prüfversuch der akuten Toxizität für Tierarzneimittel ist der Begriff "LD_{50}" (tödliche Dosis bei 50 %) durch den Begriff "annähernd letale Dosis" zu ersetzen.

Die Vorschläge zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG sowie zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG führen schließlich in den jeweiligen Anhängen zu diesen beiden Richtlinien den Begriff der "Grundsätze guter Laborpraxis" ein. Die Prüfversuche im Labor müssen unter Einhaltung bestimmter allgemeiner Grundsätze durchgeführt werden, die die Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit der vorgelegten Ergebnisse nachweisbar machen. Diese Grundsätze der guten Laborpraxis werden übrigens auch in Anhang VIII zur Richtlinie 79/831/EWG (8) zur 6. Änderung der Richtlinie 67/548/EWG über gefährliche Stoffe genannt. Sie wurden von der OECD genauer definiert und dienen heute als Referenz beim internationalen Austausch chemischer Stoffe.

D) Flankierende Maßnahmen

13. Als Folge der Empfehlung 83/571/EWG des Rates wird eine neue Empfehlung vorgeschlagen, der zwei Erläuterungen über Prüfversuche über akute Toxizität und Mutagenese beigefügt sind, ebenso wie 12 erläuternde Hinweise über klinische Versuche oder die Informationen über Arzneispezialitäten. Diese erläuternden Hinweise stammen hauptsächlich aus seit 1980 von den Arbeitsgruppen "Sicherheit" und "Wirksamkeit" des Ausschusses für Arzneispezialitäten durchgeführten Arbeiten, die im Benehmen mit der Pharmaindustrie (EFPIA) durchgeführt wurden.
Die Annahme dieser neuen Vorlagen könnte den pharmazeutischen Firmen einen praktischen Anhalt bieten, der jedoch nicht bindend ist, um den Anhang zur Richtlinie 75/318/EWG auslegen zu können. Gleichzeitig soll dadurch die Berücksichtigung der in den anderen Mitgliedstaaten bereits ausgestellten Genehmigungen durch die staatlichen Behörden begünstigt werden.

---

(8) ABl. Nr. L 259 vom 15.10.79, S. 10

14. Bei der Prüfung einiger Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens im Ausschuß für Arzneispezialitäten zeigte es sich, daß die Mitgliedstaaten den Artikel 4 Ziffer 8 der Richtlinie 65/65/EWG nicht alle gleich auslegen.
In Ziffer 8 heißt es, daß der Verantwortliche für das Inverkehrbringen zur Unterstützung seines Antrags neben den analytischen Prüfversuchen auch folgende Prüfversuche vorlegen muß:
    - pharmakologische und toxikologische Versuche (an Versuchstieren und teilweise in vitro)
    - ärztliche und klinische Versuche (am kranken Menschen oder an gesunden Freiwilligen).

Abweichend davon kann eine andere Firma einen Antrag auf Genehmigung zum Inverkehrbringen für eine Spezialität vorlegen, die einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichgestellt ist, indem sie eine vereinfachte Akte mit bibliographischen Unterlagen vorlegt. Dabei bleiben auf jeden Fall die Akte über die Herstellung und die analytischen Prüfversuche (physikalisch-chemisch, biologisch und mikrobiologisch) vorgeschrieben.

Allerdings ist die veröffentlichte Literatur häufig unvollständig oder ungeeignet. Gegenüber diesem Problem haben sich einige einzelstaatliche Behörden bisher wenig anspruchsvoll gezeigt, was bibliographische Nachweise durch den zweiten Antragsteller betrifft. Mit dieser Praxis wird die innovierende Firma erheblich benachteiligt, da sie die hohen Kosten für Prüfversuche am Menschen oder am Tier tragen muß, aber zu geringeren Kosten, häufig auch in sehr kurzer Zeit kopiert werden kann. Der Schutz eines neuartigen Arzneimittels durch ein Patent ist nicht immer möglich oder wirksam, wenn es sich etwa um einen natürlichen oder einen bereits bekannten Stoff handelt, für den jedoch Zusatzforschungen im Sinne einer neuen therapeutischen Anwendung notwendig waren.

15. Der Vorschlag zur Änderung von Artikel 4 Ziffer 8 der Richtlinie 65/65/EWG dient der Wiederherstellung des üblichen Abweichgrundsatzes, nach dem die innovierende Firma ihre Zustimmung gibt, daß sich der zweite Antragsteller auf die Prüfversuche in der Akte des Originalarzneimittels bezieht.

Außerdem verfügt der zweite Antragsteller über die Abweichung, die bereits heute in Artikel 4 Ziffer 8 steht, den Rückgriff auf die veröffentlichte Literatur. Diese Möglichkeit ist praktisch sehr begrenzt, da nach Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 75/318/EWG diese Literaturnachweise "analog" mit den Kriterien der Unschädlichkeit und der Wirksamkeit gemäß Anhang zu dieser Richtlinie vorgelegt werden müssen.

Fehlt die Zustimmung der Firma, oder kann der bibliographische Nachweis nicht erbracht werden, so schien es sinnvoll, eine Klausel einzufügen, die es dem zweiten Antragsteller ermöglicht, erst nach zehn Jahren nach der Zulassung des Originalarzneimittels in dem mit dem Antrag befaßten Land einen Antrag auf Kopie in vereinfachter Form zu stellen. Dieser Zeitraum von zehn Jahren ermöglicht eine Teilamortisierung der ersten Forschungsarbeiten, die sonst nicht geschützt wären, etwa über ein Patent. Ähnlich ist in der Richtlinie 79/831/EWG über gefährliche Stoffe in Artikel 6 vorgesehen, daß zunächst einmal der erste Antragsteller zustimmen muß und weiterhin nach zehn Jahren eine Ausnahme vom Grundsatz der vorgeschriebenen Meldung gemacht werden kann.

Bekanntlich kann nach Artikel 2 Ziffer 11 der Richtlinie 83/570/EWG, die in diesem Punkt 75/318/EWG ändert, der zweite Antragsteller verpflichtet werden, die Beurteilung der Bioverfügbarkeit seines Erzeugnisses zu veranlassen, wenn dies im Interesse der Kranken notwendig erscheint.

16. Anläßlich dieser Änderung der Richtlinie 65/65/EWG wurde gleichzeitig Artikel 16 über die Auszeichnung von Rauschgiften gestrichen. Artikel 30 Absatz 4 des Einheitsübereinkommens über Rauschgifte, das 1961 im Rahmen der Vereinten Nationen angenommen wurde, sieht die Möglichkeit, aber nicht die Verpflichtung vor, auf dem Etikett ein besonderes Zeichen für Betäubungsmittel anzubringen. Es hat sich seit kurzem gezeigt, daß dieses besondere Zeichen manchmal unnötig die Aufmerksamkeit von Rauschgiftsüchtigen erregt, weshalb die Auszeichnung des Arzneimittels ganz allgemein zu halten ist.

Schlußfolgerung: Arbeitsprogramm und für 1985 notwendige Mittel

17. Der Rat sollte möglichst schnell, auf jeden Fall vor Juli 1985, diese ersten Verfahrens- oder technischen Maßnahmen annehmen, die zur Entwicklung von technologisch hochwertigen Arzneimitteln in Europa notwendig sind. Das mit der Richtlinie 83/570/EWG eingeführte neue Verfahren des Ausschusses für Arzneispezialitäten sollte bis dahin funktionieren, um den zahlreichen Anträgen auf Genehmigung des Inverkehrbringens zu entsprechend, die die Industrie einreichen will.

Damit die Mitgliedstaaten und die Kommission den neuen Anforderungen gerecht werden können, die einmal durch die vorgeschlagenen Maßnahmen für technologisch hochwertige Arzneimittel und zum anderen durch die Richtlinie 83/570/EWG und den zu erwartenden Ansturm von Akten entstehen, müssen die Kommissionsdienststellen neue Mittel erhalten. Dazu müssen, so bald die Vorschläge angenommen sind, mindestens folgende neue Möglichkeiten gehören:

- ein kleines technisches Sekretariat mit den entsprechenden logistischen Ausstattungen;
- Möglichkeiten der Datenverarbeitung in bezug auf die Gutachten der Ausschüsse;
- Mittel für Untersuchungen, Dokumentation und auswärtige Gutachten;
- Mittel für zusätzliche Sitzungen .

18. Derzeit setzt die Kommission gemeinsam mit dem Ausschuß für Arzneispezialitäten eine fachübergreifende Arbeitsgruppe "Biotechnologie" ein, die im zweiten Halbjahr 1984 zusammenkommen soll, um sämtliche Fragen der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit im Zusammenhang mit Arzneimitteln aus der Biotechnologie zu prüfen.

Diese ersten Leitlinien sind 1985 im Ausschuß für Arzneispezialitäten und im Ausschuß für Tierarzneimittel zu analysieren und eingehend zu behandeln. Dann wird auch das Verzeichnis des Harmonisierungsbedarfs für die einzelnen Gruppen technologisch hochwertiger Arzneimittel aufgestellt, wie etwa Impfstoffe, die nicht von den bestehenden Richtlinien erfaßt werden.

Nach den verfügbaren Mitteln und den bis dahin erzielten Ergebnissen können ab 1986 zusätzliche Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

VORSCHLAG FÜR EINE RICHTLINIE DES RATES

zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere solcher, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN -

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Technologisch hochwertige Arzneimittel, die das Ergebnis einer langen und kostspieligen Forschung sind, werden in Europa weiterhin nur entwickelt werden, wenn sie günstige rechtliche Voraussetzungen und insbesondere die gleichen Bedingungen für das Inverkehrbringen in der ganzen Gemeinschaft finden.

In der Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG (2), sind bestimmte Verfahren zur Koordinierung der einzelstaatlichen Entscheidungen über das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten zur Anwendung beim Menschen vorgesehen. Nach diesen Bestimmungen können pharmazeutische Unternehmen von einem Mitgliedstaat verlangen, eine bereits in einem anderen Mitgliedstaat erteilte Zulassung gebührend zu berücksichtigen.

In der Richtlinie 81/851/EWG des Rates vom 28. September 1981 über die Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Tierarzneimittel (3) ist ein Verfahren zur Koordinierung der einzelstaatlichen Entscheidungen über Tierarzneimittel vorgesehen.

---

(1) ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 13
(2) ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 1
(3) ABl. Nr. L 317 vom 6.11.1981, S. 1

Diese Verfahren genügen jedoch allein nicht, um technologisch hochwertigen Arzneimitteln in der Gemeinschaft den grossen einheitlichen Markt zu sichern, den sie benötigen.

Nicht immer verfügen die einzelstaatlichen Behörden in diesem Spitzensektor über die wissenschaftliche Kompetenz zur Lösung der mit hochtechnologischen Arzneimitteln zusammenhängenden Probleme.

Im Hinblick auf die Herbeiführung einheitlicher Entscheidungen in der ganzen Gemeinschaft ist es daher angezeigt, einen Gemeinschaftsmechanismus zu schaffen, der sicherstellt, daß vor einzelstaatlichen Entscheidungen über technologisch hochwertige Arzneimittel die notwendige Konzertierung stattfindet.

Diese gemeinschaftliche Konzertierung muß auf immunologische Erzeugnisse und Blutersatzstoffe ausgedehnt werden, die mit Hilfe neuer biotechnologischer Verfahren hergestellt werden, sowie auf neue Arzneimittel auf der Grundlage von Radioisotopen, die in Europa nur dann entwickelt werden können, wenn ein ausreichend großer und einheitlicher Markt zur Verfügung steht.

Die Notwendigkeit des Erlasses neuer technischer Vorschriften für technologisch hochwertige Medikamente oder zur Änderung der bestehenden Vorschriften muß im Rahmen einer vorherigen Konzertierung von Mitgliedstaaten und Kommission im Rahmen der zuständigen Ausschüsse geprüft werden, um den Fortschritt der pharmazeutischen Forschung nicht in Frage zu stellen und gleichzeitig einen optimalen Gesundheitsschutz in der Gemeinschaft zu gewährleisten -

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

1. Um für die Entwicklung der pharmazeutischen Forschung in Europa, insbesondere im Bereich der Biotechnologie, günstige Voraussetzungen zu schaffen, verstärken die Mitgliedstaaten die Koordinierung der einzelstaatlichen Maßnahmen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln im Sinne von Artikel 1 der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für Arzneispezialitäten (4).

2. Bevor die Behörden der Mitgliedstaaten eine Entscheidung über die Zulassung oder über die Aussetzung oder den Widerruf einer Zulassung von technologisch hochwertigen Arzneimitteln treffen, befassen sie nach den Bestimmungen in Artikel 2 bis 5 dieser Richtlinie die in Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG und in Artikel 22 der Richtlinie 81/851/EWG vorgesehenen Ausschüsse.

3. Absatz 2 gilt für die im Anhang aufgelisteten Arzneimittel.

---

(4) ABl. Nr. 22 vom 9. 2.1965, S. 369/65

Artikel 2

1. Sobald die zuständigen Behörden einen Antrag auf Zulassung eines in Punkt A des Anhangs aufgeführten, mit Hilfe neuer biotechnologischer Prozesse hergestellten Arzneimittels erhalten, konsultieren sie je nachdem entweder den Ausschuss für Arzneispezialitäten oder den Ausschuß für Tierarzneimittel. Diese Konsultationspflicht gilt ebenfalls für die in Punkt B des Anhangs genannten sonstigen technologisch hochwertigen Arzneimittel, wenn der für das Inverkehrbringen Verantwortliche bei der zuständigen Behörde einen förmlichen Antrag stellt, wobei der zuständige Ausschuß eine Kopie dieses Antrags erhält.

2. Hat der Ausschuß die Zulassung eines technologisch hochwertigen Arzneimittels im Sinne dieser Richtlinie befürwortet, so ersuchen die zuständigen Behörden den Ausschuß erneut um Stellungnahme, bevor sie über die Aussetzung oder den Widerruf der Zulassung für das fragliche Arzneimittel entscheiden.

3. Der gemäß der Richtlinie 75/319/EWG eingesetzte Ausschuß für Arzneispezialitäten wird befaßt, wenn es sich um Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen einschließlich der in Artikel 34 Absatz 2 derselben Richtlinie genannten Arzneimittel handelt.

   Der aufgrund der Richtlinie 81/851/EWG eingesetzte Ausschuß für Tierarzneimittel wird befaßt, wenn es sich um Tierarzneimittel einschließlich der in Artikel 2 Absatz 2 zweiter und dritter Unterabsatz derselben Richtlinie genannten Arzneimittel handelt.

Artikel 3

1. Der Vertreter des Mitgliedstaates, der das in Artikel 2 vorgesehene Verfahren eingeleitet hat, ist während des gesamten Verfahrens federführend. Als solcher sorgt er für eine enge Verbindung zwischen dem betreffenden Ausschuß und den zuständigen Behörden und liefert alle für die Beurteilung des Arzneimittels nützlichen Informationen. Die auf diese Weise übermittelten Informationen sind streng vertraulich.

2. Befaßt der Vertreter eines Mitgliedstaates den Ausschuß, so übermittelt er ihm gleichzeitig mindestens:

   - eine vom Antragsteller angefertigte Zusammenfassung der Produktmerkmale gemäß Artikel 4 a der Richtlinie 65/65/EWG oder gleichwertige Unterlagen, wenn es sich um ein Arzneimittel nach Artikel 34 Absatz 2 der Richtlinie 75/319/EWG oder um ein Tierarzneimittel handelt;

   - eine Zusammenfassung der in der Zulassungsakte des betreffenden Arzneimittels enthaltenen Unterlagen.

3. Falls vorhanden, werden die Beurteilungs- und Überwachungsberichte über dasselbe Arzneimittel von den Behörden, von denen sie angefertigt worden sind, dem Ausschuß übermittelt.

4. Der für das Inverkehrbringen des betreffenden Arzneimittels Verantwortliche wird unverzüglich von der Befassung des Ausschusses unterrichtet. Er kann sich auf Wunsch mündlich oder schriftlich vor dem Ausschuß äußern und ihm alle Unterlagen, die er für nützlich hält, übermitteln.

5. Um die Prüfung der wissenschaftlichen und technischen Fragen zu beschleunigen, kann der Ausschuß im Einverständnis mit der Kommission bestimmte Vorbereitungsaufgaben einer Ad-Hoc-Expertengruppe oder entsprechend qualifizierten Beratern übertragen. Ausschußmitglieder, Experten und externe Berater dürfen auch nach Beendigung ihrer Tätigkeit Informationen, die ihrer Art nach unter das Berufsgeheimnis fallen, nicht weitergeben.

Artikel 4

1. Wird der Ausschuß im Zusammenhang mit einem Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels befaßt, gibt er seine Stellungnahme dreißig Tage vor Ablauf der in Artikel 7 der Richtlinie 65/65/EWG und Artikel 4 Buchstabe c der Richtlinie 75/319/EWG bzw. in Artikel 8 und Artikel 9 Absatz 3 der Richtlinie 81/851/EWG festgesetzten Frist ab. Der Mitgliedstaat, der den Ausschuß befaßt hat, unterrichtet diesen unverzüglich über eine etwaige Verlängerung bzw. über Anfang und Ende einer Aussetzung der fraglichen Fristen.

2. Wird der Ausschuß im Zusammenhang mit der geplanten Aussetzung oder Zurücknahme einer Zulassung befaßt, setzt er eine Frist für die Abgabe seiner mit Gründen versehenen Stellungnahme nach Maßgabe der Erfordernisse des Gesundheitsschutzes. In dringenden Fällen können die Mitgliedstaaten die Zulassung aussetzen, ohne die Stellungnahme des Ausschusses abzuwarten. Sie müssen jedoch den Ausschuß unverzüglich unter Angabe von Gründen von dieser Maßnahme unterrichten und ihre Dringlichkeit nachweisen.

3. Die Stellungnahmen des Ausschusses werden mit absoluter Mehrheit der anwesenden Ausschußmitglieder angenommen und erstrecken sich auf die Bedingungen, unter denen die Zulassung von Arzneimitteln erteilt werden muß bzw. auf Gründe, aus denen die Zulassung verweigert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden kann.

4. Der Ausschuß informiert unverzüglich den betroffenen Mitgliedstaat und den für das Inverkehrbringen Verantwortlichen über seine Stellungnahme oder gegebenenfalls über die abweichenden Stellungnahmen seiner Mitglieder.

5. Spätestens 30 Tage nach der in Absatz 4 genannten Unterrichtung entscheidet der betroffene Mitgliedstaat, ob er der Stellungnahme des Ausschusses nachkommt. Er unterrichtet den Ausschuß unverzüglich von seiner Entscheidung.

Artikel 5

Vorbehaltlich anderslautender Gemeinschaftsvorschriften teilen die Mitgliedstaaten der Kommission gemäß Artikel 8 und 9 der Richtlinie 83/189/EWG des Rates vom 28. März 1983 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der Normen und technischen Vorschriften (5) die Entwürfe technischer Vorschriften für die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Arzneimitteln nach Artikel 1 der vorliegenden Richtlinie mit und stellen ihre Annahme zurück.

Artikel 6

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Massnahmen, um dieser Richtlinie bis spätestens 1. Juli 1985 nachzukommen, und unterrichten davon unverzüglich die Kommission.

Artikel 7

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

---

(5) ABl. Nr. L 109 vom 26.4. 1983, S. 8

ANHANG

LISTE "TECHNOLOGISCH HOCHWERTIGER" ARZNEIMITTEL

A. Arzneimittel, die mit Hilfe neuer biotechnologischer Verfahren hergestellt werden

(genetische Rekombination, Hybridomatechnik, aneuploide Zellstämme, Enzym-Bioreaktoren)

Beispiele:

- neue Impfstoffe und insbesondere synthetische Impfstoffe
- neue Antibiotika
- Interferone
- Immuntoxine
- Hormine, insbesondere Peptidhormone (Humaninsulin, Wachstumshormon)
- monoklonale Antikörper, Hybridationssonden und Arzneimittel, die spezifisch an monoklonale Antikörper gebunden sind
- Enzyme wie Urokinase
- Ersatzstoffe für Blutkomponenten: Alpha-1-Antitripsin, Human-Serumalbumin, Faktor III usw.

B. Sonstige technologisch hochwertige Arzneimittel

- Medikamente mit neuen Freisetzungsverfahren, die eine beträchtliche Innovation darstellen: transkutane Systeme, Einkapselung in Liposome oder Polymere, Zielsysteme usw.

- Arzneimittel mit einem neuen Stoff, der laut Darstellung von großem therapeutischem Interesse ist

- neue Arzneimittel auf der Grundlage von Radioisotopen

- Arzneimittel, deren Herstellung wesentlich auf einer fortgeschrittenen Technik beruht wie etwa zweidimensionale Elektrophorese unter Einfluß der Schwerkraft oder unter verminderter Schwerkraft.

Drucksache 487/84

VORSCHLAG FÜR EINE RICHTLINIE DES RATES

zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN -

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Die Versuche mit Arzneispezialitäten müssen regelmäßig dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepaßt werden, um einen optimalen allgemeinen Gesundheitsschutz in der Gemeinschaft sicherzustellen.

Um diesen optimalen Gesundheitsschutz zu erreichen, dürfen die für die pharmazeutische Forschung aufgewendeten Mittel nicht für Versuche vergeudet werden, die veraltet oder Wiederholungen aufgrund unterschiedlicher Einschätzung des wissenschaftlichen und technischen Wissensstandes in den einzelnen Mitgliedstaaten sind.

Aus ethischen Gründen sollten die bestehenden Methoden, sobald es der wissenschaftliche und technische Fortschritt erlaubt, durch solche ersetzt werden, bei denen möglichst wenig Labortiere verwendet werden.

Daher ist es wichtig, daß ein Verfahren eingeführt wird, um die Anforderungen, die im Anhang der Richtlinie 75/318/EWG des Rates (1), geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG (2),

---

(1) ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 1
(2) ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 1

an Versuche mit Arzneimitteln gestellt werden, rasch an den technischen Fortschritt anzupassen, und zwar in enger Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten und der Kommission im "Ausschuß für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten an den technischen Fortschritt".

Die Anforderungen an Versuche mit Arzneimitteln müssen auch unter Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Versuchsmethoden und der von der Gemeinschaft oder im internationalen Arzneimittelhandel anerkannten Grundsätze guter Laborpraxis rasch nach demselben Verfahren überprüft werden können -

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

ARTIKEL 1

Die Richtlinie 75/318/EWG wird wie folgt geändert:

1. Folgende Artikel 2 a, 2 b und 2 c werden eingefügt:

"Artikel 2 a

Änderungen, die erforderlich werden, um den Anhang an den technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem Verfahren des Artikels 2 c vorgenommen.

Artikel 2 b

1. Es wird ein Ausschuß für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten an den technischen Fortschritt eingesetzt, im folgenden "Ausschuß" genannt, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und von einem Vertreter der Kommission geleitet wird.

2. Der Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 2 c

1. Wird das in diesem Artikel festgelegte Verfahren angewandt, so wird der Ausschuß von seinem Vorsitzenden entweder auf dessen eigenen Entschluß oder auf Antrag des Vertreters eines Mitgliedstaates befaßt.

2. Der Vertreter der Kommission unterbreitet dem Ausschuß einen Entwurf der geplanten Maßnahmen. Der Ausschuß gibt innerhalb einer Frist, die der Vorsitzende je nach Dringlichkeit der anstehenden Frage festsetzen kann, zu dem Entwurf ein Gutachten ab. Er äußert sich mit qualifizierter Mehrheit, wobei die Stimmen der Mitgliedstaaten entsprechend Artikel 148 Absatz 2 des Vertrages gewogen werden. Der Vorsitzende nimmt an der Abstimmung nicht teil.

3. a) Die Kommission erläßt die geplanten Maßnahmen, wenn sie mit dem Gutachten des Ausschusses übereinstimmen.

   b) Stimmen die geplanten Maßnahmen mit dem Gutachten des Ausschusses nicht überein oder ergeht kein Gutachten, so unterbreitet die Kommission dem Rat unverzüglich einen Vorschlag für die zu treffenden Maßnahmen. Der Rat entscheidet mit qualifizierter Mehrheit.

   c) Hat der Rat drei Monate, nachdem er befaßt worden ist, noch keine Entscheidung getroffen, so werden die vorgeschlagenen Maßnahmen von der Kommission erlassen."

2. Der 2. Teil des Anhangs "Versuche toxikologischer und pharmakologischer Art" wird wie folgt geändert:

a) Folgender Absatz wird nach dem einleitenden Absatz eingefügt:

"Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß die Sicherheitsversuche in Übereinstimmung mit den vom Gemeinschaftsrecht auf dem Gebiet der Versuche mit gefährlichen Stoffen anerkannten oder, in Abwesenheit davon, nach den von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung empfohlenen Grundsätzen guter Laborpraxis durchgeführt werden."

b) In Kapitel I Punkt B. "Toxizität" erhält Absatz 1 folgende Fassung:

"1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Eine Prüfung der akuten Toxizität beinhaltet eine qualitative und quantitative Prüfung der toxischen Wirkungen nach einmaliger Verabreichung des oder der wirksamen Bestandteile in dem Mischungsverhältnis und physikalisch-chemischen Zustand , in dem sie in der Arzneispezialität enthalten sind.

Die Prüfung der akuten Toxizität muß an zwei oder mehr Arten von Säugetieren bekannten Stammes durchgeführt werden, außer wenn eine einzige Art begründet werden kann. Normalerweise sollen mindestens zwei Verabreichungswege angewandt werden, wovon einer dem beim Menschen vorgesehenen gleich oder ähnlich sein soll, während der andere die systemische Absorption des Stoffes garantieren soll.

Die bei der Prüfung beobachteten Symptome sind einschließlich der lokalen Wirkungen zu beschreiben. Der Sachverständige bestimmt die Dauer der Beobachtungszeit am Tier, die geeignet ist, um Gewebe- oder Organschäden bzw. Besserungen feststellen zu können - diese Zeit beträgt in der Regel 14, jedoch nicht weniger als 7 Tage -, ohne daß die Tiere übermäßig leiden müssen. Bei allen Tieren, die während des Beobachtungszeitraums verenden, wie auch bei den Tieren, die bis zum Ende der Beobachtungszeit überleben, sollte eine Autopsie vorgenommen werden. Histopathologische Untersuchungen sollten für alle Organe in Betracht gezogen werden, die bei der Autopsie makroskopische Veränderungen aufweisen. Mit den bei der Prüfung verwendeten Tieren sollte ein Höchstmaß an Informationen erzielt werden. Die Prüfungen der akuten Toxizität bei einmaliger Verabreichung sollten so durchgeführt werden, daß Anzeichen akuter Toxizität auftreten und die Todesart - soweit möglich - festgestellt werden kann. Bei geeigneten Arten sollte eine quantitative Beurteilung der approximativen letalen Dosis vorgenommen werden, und es sollten Informationen über die Dosis-Wirkung-Beziehung erzielt werden, doch ist ein hohes Genauigkeitsniveau hier nicht erforderlich.

Diese Prüfungen können Hinweise auf die wahrscheinlichen Auswirkungen einer akuten Überdosis beim Menschen erbringen und im Hinblick auf die Gestaltung von Toxizitätsprüfungen, bei denen wiederholte Dosierung bei den einschlägigen Tierarten erforderlich ist, von Nutzen sein.

Bei einer Wirkstoffkombination ist die Prüfung so durchzuführen, daß festgestellt werden kann, ob eine Verstärkung der Toxizität oder neue toxische Wirkungen auftreten."

ARTIKEL 2

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Massnahmen, um dieser Richtlinie bis spätestens 1. Januar 1986 nachzukommen. Sie unterrichten davon unverzüglich die Kommission.

ARTIKEL 3

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

VORSCHLAG FÜR EINE RICHTLINIE DES RATES

zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN -

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

in Erwägung folgender Gründe:

Die Versuche mit Tierarzneimitteln müssen regelmäßig dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepaßt werden, um die Gesundheit der Verbraucher von Zuchterzeugnissen zu erhalten und einen optimalen Gesundheitsschutz für das Tier in der Gemeinschaft sicherzustellen.

Um diesen optimalen allgemeinen Gesundheitsschutz zu erreichen, dürfen die für die pharmazeutische Forschung aufgewandten Mittel nicht für Versuche vergeudet werden, die veraltet oder Wiederholungen aufgrund unterschiedlicher Einschätzung des wissenschaftlichen und technischen Wissensstandes in den einzelnen Mitgliedstaaten sind.

Aus ethischen Gründen sollten die bestehenden Methoden, sobald es der wissenschaftliche und technische Fortschritt erlaubt, durch solche ersetzt werden, bei denen möglichst wenig Labortiere verwendet werden.

Daher ist es wichtig, dass ein Verfahren eingeführt wird, um die Anforderungen, die im Anhang der Richtlinie 81/852/EWG des Rates (1) gestellt werden, rasch an den technischen Fortschritt anzupassen, und zwar in enger Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten und der Kommission im "Ausschuß für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Tierarzneimittel an den technischen Fortschritt".

Die Anforderungen an Versuche mit Arzneimitteln müssen auch unter Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Versuchsmethoden und der von der Gemeinschaft oder im internationalen Arzneimittelhandel anerkannten Grundsätze guter Laborpraxis rasch nach demselben Verfahren überprüft werden können -

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

ARTIKEL 1

Die Richtlinie 81/852/EWG wird wie folgt geändert:

1. Folgende Artikel 2 a, 2 b und 2 c werden eingefügt:

"Artikel 2 a

Änderungen, die erforderlich werden, um den Anhang an den technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem Verfahren des Artikels 2 c vorgenommen.

(1) ABl. Nr. L 317 vom 6.11.1981, S. 16

Artikel 2 b

1. Es wird ein Ausschuß für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Tierarzneimittel an den technischen Fortschritt eingesetzt, im folgenden "Ausschuß" genannt, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und von einem Vertreter der Kommission geleitet wird.

2. Der Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 2 c

1. Wird das in diesem Artikel festgelegte Verfahren angewandt, so wird der Ausschuß von seinem Vorsitzenden entweder auf dessen eigenen Entschluß oder auf Antrag des Vertreters eines Mitgliedstaates angerufen.

2. Der Vertreter der Kommission unterbreitet dem Ausschuß einen Entwurf der geplanten Maßnahmen. Der Ausschuß gibt innerhalb einer Frist, die der Vorsitzende je nach Dringlichkeit der anstehenden Frage festsetzen kann, zu dem Entwurf ein Gutachten ab. Er äußert sich mit qualifizierter Mehrheit, wobei die Stimmen der Mitgliedstaaten entsprechend Artikel 148 Absatz 2 des Vertrages gewogen werden. Der Vorsitzende nimmt an der Abstimmung nicht teil.

3. a) Die Kommission erläßt die geplanten Maßnahmen, wenn sie mit dem Gutachten des Ausschusses übereinstimmen.

   b) Stimmen die geplanten Maßnahmen mit dem Gutachten des Ausschusses nicht überein oder ergeht kein Gutachten, so unterbreitet die Kommission dem Rat unverzüglich einen Vorschlag für die zu treffenden Maßnahmen. Der Rat entscheidet mit qualifizierter Mehrheit.

   c) Hat der Rat drei Monate, nachdem er befaßt worden ist, noch keine Entscheidung getroffen, so werden die vorgeschlagenen Maßnahmen von der Kommission erlassen."

2. Der 2. Teil des Anhangs "Versuche toxikologischer und pharmakologischer Art" wird wie folgt geändert:

a) Folgender Absatz wird nach den beiden einleitenden Absätzen eingefügt:

"Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß die Sicherheitsversuche in Übereinstimmung mit den vom Gemeinschaftsrecht auf dem Gebiet der Versuche mit gefährlichen Stoffen anerkannten oder, in Abwesenheit davon, nach den von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung empfohlenen Grundsätzen guter Laborpraxis durchgeführt werden."

b) In Kapitel I Punkt B erhält Absatz 1 vierter Unterabsatz folgende Fassung:

"Die bei der Prüfung beobachteten Symptome sind einschließlich der lokalen Wirkungen zu beschreiben. Der Sachverständige bestimmt die Dauer der Beobachtungszeit am Tier, die geeignet ist, um Gewebe- oder Organschäden bzw. Besserungen feststellen zu können - diese Zeit beträgt in der Regel 14, jedoch nicht weniger als 7 Tage -, ohne daß die Tiere übermäßig leiden müssen. Bei allen Tieren, die während des Beobachtungszeitraums verenden, wie auch bei den Tieren, die bis zum Ende der Beobachtungszeit überleben, sollte eine Autopsie vorgenommen werden. Histopathologische Untersuchungen sollten für alle Organe in Betracht gezogen werden, die bei der Autopsie makroskopische Veränderungen aufweisen. Mit den bei der Prüfung verwendeten Tieren sollte ein Höchstmaß an Informationen erzielt werden. Die Prüfungen der akuten Toxizität bei einmaliger Verabreichung sollten so durchgeführt werden, daß Anzeichen akuter Toxizität auftreten und die Todesart - soweit möglich - festgestellt werden kann. Bei geeigneten Arten sollte eine quantitative Beurteilung der approximativen letalen Dosis vorgenommen werden, und es sollten Informationen über die Dosis-Wirkung-Beziehung erzielt werden, doch ist ein hohes Genauigkeitsniveau hier nicht erforderlich."

ARTIKEL 2

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Massnahmen, um dieser Richtlinie bis spätestens 1. Januar 1986 nachzukommen. Sie unterrichten hiervon unverzüglich die Kommission.

ARTIKEL 3

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Drucksache 487/84

VORSCHLAG FÜR EINE EMPFEHLUNG DES RATES

zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN -

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

IN ERWÄGUNG NACHSTEHENDER GRÜNDE :

In seiner Empfehlung 83/571/EWG vom 26. Oktober 1983 zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen (1) hat der Rat eine erste Reihe von erläuternden Hinweisen angenommen, durch die eine unterschiedliche Bewertung bei der Anwendung der in der Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (2), geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG (3), genannten Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten vermieden werden soll.

Die Annahme neuer erläuternder Hinweise als Ergänzung der im Anhang der Empfehlung 83/571/EWG enthaltenen Hinweise trägt zur Förderung des freien Warenverkehrs mit Arzneispezialitäten bei, da sie es den Mitgliedstaaten erleichtern, bereits von anderen Mitgliedstaaten erteilte Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu berücksichtigen.

Der Pharmazeutische Ausschuß und der Ausschuß für Arzneispezialitäten sind zu den Maßnahmen, die Gegenstand dieser Empfehlung sind, gehört worden -

---

(1) ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11
(2) ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 1
(3) ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 1

EMPFIEHLT DEN MITGLIEDSTAATEN:

1. dafür zu sorgen, daß diejenigen, die einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten stellen, sich bei der Durchführung ihrer Versuche und bei der Vorlage der Erzeugnisse an die Grundsätze und die Methodik der beigefügten erläuternden Hinweise halten;

2. die Anträge auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechend diesen erläuternden Hinweisen zu prüfen und zu beurteilen.

ANHANG I

TOXIZITÄT BEI EINMALIGER VERABREICHUNG

Hinweise zur Erläuterung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG, 2. Teil, Kapitel I, B 1, im Hinblick auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels.

1. EINLEITUNG

Diese Hinweise betreffen die qualitative und quantitative Prüfung toxischer Wirkungen und den Zeitpunkt ihres Auftretens bei einmaliger Verabreichung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination.

Diese Prüfungen können Hinweise auf die wahrscheinlichen Auswirkungen akuter Überdosierung beim Menschen geben und im Hinblick auf die Gestaltung der Toxizitätsprüfungen, die wiederholte Verabreichung bei den einschlägigen Tierarten erfordern, zweckmäßig sein.

Die Toxizitätsprüfungen bei einmaliger Verabreichung sollten so durchgeführt werden, daß Anzeichen akuter Toxizität auftreten und die Todesart festgestellt wird. Bei geeigneten Arten sollte eine quantitative Beurteilung der approximativen letalen Dosis vorgenommen werden, und es sollten Informationen über die Dosis-Wirkung-Beziehung gewonnen werden, doch ist ein hohes Genauigkeitsniveau hier nicht erforderlich.

Die Toxikologen sollten die Prüfungen nach bestem Wissen so gestalten, daß bei Verwendung der kleinsten Anzahl Tiere ein Höchstmaß an zweckdienlichen Informationen erzielt wird.

2. ERZEUGNISANGABEN

a) Wirkstoff

Der Wirkstoff sollte, was die Unreinheiten anbelangt, dem in Verkehr zu bringenden Erzeugnis möglichst entsprechen. Weist die endgültige Darreichungsform in quantitativer oder qualitativer Hinsicht im Vergleich zur Testcharge stark abweichende Unreinheiten auf, so sollten weitere Maßnahmen zur Feststellung ihrer möglichen Toxizität getroffen werden. Besondere Beachtung sollte den physikalischen Eigenschaften der Arzneimittelsubstanzen im Hinblick auf die Art ihrer Verabreichung gelten, so z.B. der Partikelgröße einer oral verabreichten Verbindung.

b) Enderzeugnis

Werden große Versuchstiere zur Prüfung der akuten Toxizität verwendet, so kann eine Untersuchung mit der in Verkehr zu bringenden pharmazeutischen Formulierung durchgeführt werden. Dies sollte insbesondere dann erfolgen, wenn es wahrscheinlich ist, daß die pharmazeutische Formulierung größere Veränderungen bei der Bioverfügbarkeit des wirksamen Bestandteils b.z.w. der wirksamen Bestandteile hervorruft.

c) Hilfsstoffe

Wird ein neuer Hilfsstoff erstmalig verwendet, so sollte dieser wie ein neuer Wirkstoff betrachtet werden.

d) Erzeugnisse mit Wirkstoffkombinationen

Im Falle einer Wirkstoffkombination ist jeder Wirkstoff einzeln und die Wirkstoffkombination in dem Verhältnis zu prüfen, das dem des vorgesehenen Enderzeugnisses entspricht, um festzustellen, ob eine Steigerung der Toxizität vorliegt oder nicht bzw. ob neue toxische Wirkungen auftreten. Abweichungen von diesem Protokoll sollten von den pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen - durch Unterlagen belegten - Unterschieden zwischen den untersuchten Tierarten und dem Menschen abhängig sein.

e) Zerfallprodukte

Wenn aufgrund von Lagerbedingungen Zerfallprodukte auftreten, sollte die Möglichkeit ihrer Toxizität in Betracht gezogen werden; dies könnte anfangs am besten durch eine Prüfung der akuten Toxizität ermittelt werden.

3. TIERE

a) Toxizitätsprüfungen bei einmaliger Verabreichung sind bei mindestens zwei Säugetierarten bekannter Zuchtstämme durchzuführen, wobei die Anzahl je Geschlecht gleich sein muß. Nagetiere wie Mäuse, Ratten und Hamster eignen sich für die qualitative Untersuchung toxischer Anzeichen und die quantitative Bestimmung der approximativen letalen Dosis. Wenn bei den Tieren der ersten Nagetierart beiderlei Geschlechts keine unterschiedlichen Reaktionen auftreten, brauchen bei den weiteren Prüfungen der akuten Toxizität nur Tiere von einem Geschlecht verwendet zu werden. Toxische Anzeichen sollten auch im Falle anderer Säugetiere im einzelnen in bezug auf jedes verwendete Tier beobachtet und aufgezeichnet werden.

b) Welche Tierart oder welcher -stamm auch gewählt wird, so ist es in jedem Fall wichtig, daß folgende Angaben gemacht werden: Alter, Geschlecht, Gewicht, Herkunft und die Zeit der Anwesenheit im Labor vor dem Versuch, ob die Versuchstiere als spezifisch pathogenfrei klassifiziert sind, ob sie geimpft oder irgendwelchen anderen Verfahren unterzogen worden sind. Einzelheiten über die Unterbringung und die Umgebungsverhältnisse sollten vermerkt werden. Der Zugang zum Futter und die Art des Futters sowie das Wasserangebot sind anzugeben. Alle oben aufgeführten Faktoren wirken sich bekanntermaßen auf die akute Toxizität von Wirkstoffen aus.

4. VERABREICHUNG

a) Verabreichungsweg

Bei Nagern sollten in der Regel zwei Verabreichungswege gewählt werden, und zwar möglichst die für den Menschen vorgesehenen Wege, und mindestens ein Weg, der die volle Aufnahme des unveränderten Arzneimittels sicherstellt. Ist für den Menschen intravenöse Verabreichung vorgesehen, so ist allein diese Verabreichungsart im Tierversuch anzuwenden.

b) Verabreichungsbedingungen

Es sollten Einzelheiten über die Verabreichung des Erzeugnisses angegeben werden, die auch Angaben enthalten über Träger oder Adjuvans, Zubereitungsart der Suspension bei unlöslichen Mitteln, Konzentration der verwendeten Lösung und verabreichte Menge. Weg und Art der Verabreichung sind deutlich anzugeben. Die zu verabreichende Formulierung sollte möglichst mild sein und dem physiologischen pH-Wert und der Osmolalität weitgehend entsprechen.

Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn die Formulierung alkalin, sauer oder potentiell korrosiv ist. Überschreitung der zulässigen Menge ist zu vermeiden. Bei intravenöser Verabreichung sind Infusionsrate (ml/min.) und pH-Wert sowie die Temperatur der verabreichten Lösung anzugeben.

Sollten bei parenteraler Verabreichung mehr als eine Injektionsstelle notwendig sein, so ist dies anzugeben.

c) Dosierungen

Bei allen verwendeten Arten sollte die Anzahl der Dosen so sein, daß das Spektrum der Toxizität auftritt. Bei Nagern sollte eine quantitative Beurteilung der approximativen Letalität vorgenommen und die Dosis-Wirkung-Beziehung ermittelt werden.

5. BEOBACHTUNGEN

Die Tiere sind in regelmäßigen Abständen zu beobachten, und sämtliche Toxizitätsanzeichen sowie der Zeitpunkt ihres ersten Auftretens, ihr Schweregrad, ihre Dauer sowie ihr weiterer Verlauf sind aufzuzeichnen. Zeitpunkt und Art des Todes sind in jedem Fall festzuhalten, und alle Toxizitätsanzeichen sind für jedes einzelne Tier getrennt aufzuführen.

Die Beobachtungen sind normalerweise über 14 Tage hinweg durchzuführen, doch sollten sie so lange fortgesetzt werden, wie Toxizitätsanzeichen - beispielsweise zunehmender Gewichtsverlust oder Wachstumsstörungen - erkennbar sind.

6. AUTOPSIE

Bei sämtlichen Versuchstieren, die bis zum Versuchsende überleben, und allen, die während des Beobachtungszeitraums verenden, sollte eine Autopsie durchgeführt werden. Alle Organe, die (abgesehen von den agonalen Veränderungen) makroskopische Veränderungen aufweisen, sollten histopathologischen Untersuchungen unterzogen werden, es sei denn, daß diese Veränderungen auf der Grundlage früherer Erfahrungen mit dem benutzten Tierstamm gut dokumentiert sind und eine angemessene Erklärung für sie gegeben werden kann.

7. VORLAGE DER DATEN

Die Ergebnisse, aufgrund derer alle Berechnungen angestellt wurden, sollten im einzelnen angegeben werden; die angewandten Berechnungsmethoden sind anzugeben.

Die toxischen Auswirkungen, einschließlich der Bewertung der Morbidität, sollten für alle Arten und für alle Verabreichungswege bei allen Dosierungen beschrieben werden.

Der Untersucher sollte alle zweckdienlichen Schlußfolgerungen aus den bei diesen Untersuchungen erzielten Angaben ziehen.

Alle signifikanten Abweichungen von diesen Hinweisen sind zu begründen.

PRÜFUNG VON ARZNEIMITTELN AUF IHRE MUTATIONSAUSLÖSENDE WIRKUNG

1. EINLEITUNG

Der Begriff Mutagenese dient zur Bezeichnung der durch chemische oder physikalische spontan hervorgerufene Veränderungen im genetischen Material von Menschen oder Zellen, wobei bei den nachfolgenden Generationen von Individuen permanente und erbliche Veränderungen auftreten und sie sich von ihren Vorfahren unterscheiden. Die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse unterstützen weitgehend die Annahme, daß zahlreiche Chemikalien mutationsauslösende Eigenschaften besitzen, die eine potentielle Gefahr für künftige Generationen darstellen und in der jetzigen Generation krebsauslösend wirken können. Daher besteht die Notwendigkeit, die Chemikalien mit diesen Eigenschaften zu identifizieren und ihre Verbreitung in der Umwelt des Menschen zu begrenzen. Für die Beurteilung der kanzerogenen Wirkung (Richtlinie 75/318/EWG, geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG) ist der Nachweis der Mutagenität zu berücksichtigen. Hauptziel der hier vorliegenden Hinweise ist allerdings die Bestimmung möglicher Mutagenitätsrisiken.

Schäden an der genetischen Ausstattung können an den einzelnen Genen (Punktmutationen) auftreten, doch kann die Interferenz auch auf breiterer Ebene stattfinden, so daß Veränderungen in der Chromosomenstruktur (Chromosomenmutationen) oder in der Chromosomenzahl (Genmutationen) auftreten. Ist die strukturelle Veränderung geringfügig und führt sie zur Deletion eines oder nur weniger Gene, so sind die Auswirkungen möglicherweise schwer von einer Punktmutation zu unterscheiden. Es wurden zahlreiche Methoden entwickelt, um einen chemischen Stoff auf seine Fähigkeit hin zu prüfen, diese verschiedenen Mutationsarten in Organismen mit einfachster Anordnung des Desoxyribonukleinsäuremoleküls (DNS) in Bakterien (Prokaryoten) bis hin zu jenen Organismen hervorzurufen, bei denen die DNS in höchst komplexer Verbindung mit Proteinen und Enzymsystemen (Chromatin) angeordnet ist, um das in Eukaryoten - von einfachen Organismen wie Pilzen bis zu Insekten und schließlich Säugetieren - anzupassende Chromosomensystem zu bilden.

2. ZIELE DER VERFAHREN FÜR DIE PRÜFUNG AUF MUTAGENE WIRKUNG

Nach der Richtlinie 75/318/EWG, geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG, wird für jeden neuen Stoff zur Verwendung in Arzneimitteln eine vorherige Untersuchung auf mutagene Wirkung verlangt. Dieser Vermerk will Anleitungen zur Durchführung dieser Untersuchungen geben. Bei der Aufstellung der Verfahren zur Untersuchung der mutagenen Wirkung haben folgende Punkte vorrangige Bedeutung:

a) Das Verfahren muß es ermöglichen, chemische Stoffe mit mutagener Wirkung mit höchster Genauigkeit zu vertretbaren Kosten zu identifizieren. Daher muß aus einem breiten Spektrum verfügbarer Verfahren eine überlegte Wahl getroffen werden.

b) Das Verfahren sollte es ermöglichen, die Hauptkategorien der jeweiligen Genschäden nachzuweisen, insbesondere Genmutation, Chromosommutation und möglichst Genommutation.

c) Die DNS ist zwar sowohl in Prokaryoten als auch in Eukaryoten gleichermaßen vorhanden, die Anordnung des genetischen Materials ist allerdings in diesen beiden Klassen von Organismen sehr unterschiedlich. Bei der Festlegung des Verfahrens sollte dies berücksichtigt werden.

d) Die einzelnen Organismen und die einzelnen Untersuchungsverfahren reagieren mit ihrem Stoffwechsel sehr unterschiedlich auf xenobiotische Verbindungen. Bei in-vitro-Verfahren wird der Stoffwechsel der Säugetiere durch die Hinzugabe eines oder mehrerer Stoffwechselaktivierungssysteme simuliert. Diese sind allerdings nicht immer in der Lage, die in-vivo-Situation an kritischen Stellen nachzuvollziehen. Daher muß ein in-vivo-Verfahren aufgenommen werden. Bei allen Untersuchungen müssen die Merkmale des Stoffwechsels der einzelnen Stoffe berücksichtigt werden.

3. VORGESCHLAGENE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN FÜR DIE MUTAGENE WIRKUNG VON ARZNEISPEZIALITÄTEN

Es ist unbestritten, daß die oben genannten Anforderungen und Kriterien nicht von einem einzigen Testverfahren, sondern nur durch eine überlegte Kombination von Verfahren erfaßt werden können. Allerdings sollte die Kombination der Verfahren in jedem Fall von den spezifischen Merkmalen der Prüfsubstanzen abhängig gemacht werden.

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen wird ein auf vier Testkategorien basierendes System vorgeschlagen, mit dem die in Absatz 2 a - d genannten Bedingungen erfüllt werden sollen. Das bedeutet aber nicht, daß andere Tests ungeeignet wären oder daß der Nachweis aus anderen Tests nicht als Teilalternative zu diesem Paket akzeptabel wäre. Abweichungen von diesen Verfahren könnten beispielsweise bei besonderen Eigenschaften der Prüfverbindung oder besonderen Merkmalen ihres Stoffwechsels angezeigt sein. So ist es zum Beispiel nicht sehr sinnvoll, ein starkes antibakterielles Agenz in einem Bakterientest zu prüfen. Andererseits kann dort, wo Toxizitätsstudien Wirkungen auf das Reproduktionssystem ergeben haben, die Verwendung von Keimzellen wie unter 3 d) ratsam erscheinen. Es ist in jedem Fall Sache der einzelnen Antragsteller, die Auswahl der einzelnen verwendeten Untersuchungsverfahren zu begründen und die Gesamtstrategie des Systems der Prüfverfahren zu erläutern. Im Normalfall wird ein Prüfverfahren aus jeder der vier folgenden Kategorien ausgewählt.

a) Tests für Genmutationen in Bakterien

Dies ist das verbreitetste Testsystem zur Feststellung der mutagenen Eigenschaften chemischer Stoffe. Die Tests werden mit mehreren bekannten Bakterienstämmen durchgeführt, die zur Feststellung verschiedener Arten genetischer Veränderungen dienen, wie u.a. Addition oder Deletion eines Basenpaaren ("frame shift") oder durch Basenaustausch bedingte Mutationen. Sie werden mit oder ohne geeignete Stoffwechselaktivierung durchgeführt.

b) Tests für Schäden an den Chromosomen der in vitro gezüchteten Säugerzellen

Für dieses Verfahren können menschliche Lymphozyten ebenso wie verschiedene Säugerzellinien herangezogen werden. Die Schäden werden durch Mikroskopanalyse von Chromosomen im Stadium der mitotischen Metaphase festgestellt. Die Tests werden mit und ohne Stoffwechselaktivierung durchgeführt.

c) Tests für Genmutation im eukaryotischen System

Diese Testmethode ist dadurch von Bedeutung, daß ein positives Ergebnis bei Bakterien zusätzlich in einem System untersucht werden kann, das die komplexe eukaryotische Chromosomenstruktur aufweist. Diese strukturelle Komplexität ermöglicht auch den Nachweis von Mutationen, die bei dem einfachen Bakteriengenom nicht auftreten können. Die Tests benutzen zum Teil Säugerzellen zum Nachweis der Induzierung von Mutationen an bestimmten Orten, die beispielsweise für die Aktivität der Hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-Transferase oder der Thymidinkinase-Enzymsysteme verantwortlich sind. Es können auch andere Eukaryoten wie Pilze und Insekten in Betracht gezogen werden.

d) In-vivo-Test für Genschäden

Unter den vier Testkategorien verfolgt der in-vivo-Test das Hauptziel, nachzuweisen, ob bei den in-vitro-Tests aufgrund der Verwendung ungeeigneter Stoffwechselaktivierungssysteme eine mutagene Verbindung vernachlässigt wurde. Am besten erprobt sind die Tests, die von Endpunkten der Chromosomenschäden ausgehen, wie beispielsweise der Knochenmarkmetaphasen, sowie die Mikronukleustests und die Dominant-Lethal-Tests. Als in-vivo-Test für somatische Genmutationen wird immer mehr der Test an der Maus ("mouse spot test") verwendet.

Alle verwendeten Tests sollten überprüft und entsprechend den in der neuesten internationalen Fachliteratur ausgeführten Verfahren durchgeführt werden.

Eine wesentliche Lücke in dem empfohlenen Testpaket besteht darin, daß es keinen im voraus aufgestellten Test zum Nachweis der Genommutation (Non-Disjunktion, Aneuploidie) enthält. Zur Zeit werden spezifische Methoden entwickelt, sie sind aber noch nicht ausreichend erprobt, um diese Tests aufzunehmen.

Diese Hinweise basieren auf den bisherigen Erkenntnissen. Es ist zu erwarten, daß in Zukunft neue und geänderte Testverfahren entwickelt und praktisch angewendet werden können. Um diesen künftigen Entwicklungen Rechnung zu tragen, müssen diese Leitlinien in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden.

4. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Ziel der Testverfahren für mutagene Wirkungen ist es, mit annehmbarer Sicherheit festzustellen, ob ein Arzneimittel Mutationen auslösen kann. Hieraus ergibt sich die zweite, völlig andere Frage nach der Art des Risikos und seiner Relevanz für den Menschen. Wenn alle Ergebnisse überzeugend darlegen, daß die therapeutische Substanz in keinem der Tests mutationsauslösende Wirkungen gezeigt hat, sollte dies zu dem logischen Schluß führen, daß die Möglichkeit einer Gefährdung aufgrund mutationsauslösender Wirkungen als akzeptabel niedrig anzunehmen ist (was aber ein unzureichender Nachweis für das Fehlen krebserregender Wirkungen ist). Weisen dagegen alle Ergebnisse der in-vitro- und in-vivo-Tests darauf hin, daß die Substanz mutagene Eigenschaften hat, so spricht dies zwingend für ein erhebliches Gefährdungsniveau beim Menschen. Die Ergebnisse sind in vielen Fällen nicht einheitlich. Das ist dadurch zu erklären, daß die Tests für verschiedene Endpunkte und/oder unterschiedliche Merkmale für die Stoffwechselaktivierung entworfen wurden. In diesen Fällen sind die

positiven und negativen Ergebnisse nicht nach ihrer Anzahl, sondern nach ihrer Art zu beurteilen. So kommt in dem beschriebenen Paket einem positiven Ergebnis in einem in-vivo-Test mehr Bedeutung zu als einem positiven Bakterientest. Dieser Unterschied gilt allerdings nicht für negative Ergebnisse, da davon ausgegangen wird, daß ein negatives Ergebnis in einem in-vivo-Test nicht zwingend eine Reihe positiver Ergebnisse, die bei in-vitro-Tests erzielt wurden, ungültig macht. Ein besseres Verständnis des genotoxischen Potentials eines Stoffes kann durch zusätzliche Untersuchungen erzielt werden. Der Hersteller hat zu entscheiden, ob Zusatztests durchzuführen sind, und er begründet ihre Auswahl. Diese Auswahl sollte sowohl von den bereits erzielten Ergebnissen als auch von den Eigenschaften des Stoffes und seinem Verwendungszweck ausgehen. Absprachen mit den zuständigen Behörden sind empfehlenswert.

5. NUTZEN-RISIKO-BEURTEILUNG

Werden bei einem Stoff mutagene Eigenschaften nachgewiesen, so bedeutet dies, daß dieser Stoff ein genetisches Risiko für den Menschen darstellt (und gleichzeitig ein mögliches Risiko für die Krebserzeugung).

Tests an Säugern, wie der erbliche Translokationstest ("heritable translocation test") oder der "specific locus test" können gegebenenfalls für die Feststellung genetischer Risiken für den Menschen herangezogen werden. Diese Tests sind allerdings kostspielig und erfordern eine große Anzahl von Versuchstieren; ihre Anwendung ist nur in wohlbegründeten Fällen gerechtfertigt.

Die Gesamt-Risiko/Nutzen-Beurteilung mutagener Wirkungen sollte nicht nur die Ergebnisse der Mutagenitätsuntersuchungen, sondern auch die pharmakokinetischen, Stoffwechsel- und Toxizitätsphänomene berücksichtigen. Zusätzlich müssen der Verwendungszweck des Arzneimittels, sein Expositionsgrad, das Alter und der Reproduktionsstatus des Patienten sowie die Aspekte der potentiellen Risiken alternativer Substanzen in Betracht gezogen werden.

HERZGLYKOSIDE

1. ALLGEMEINES

Die nachfolgenden Ausführungen zielen ab auf die klinische Bewertung der Herzglykoside; die Ergebnisse sind eventuell auch auf andere Arzneimittel übertragbar, welche dieselbe pharmakologische Wirkung auf das Herz aufweisen, d.h. positiv inotrope und negativ chronotrope und dromotrope Wirkungen.

Die vorliegenden Hinweise sind im Sinne der "Vorschriften und Nachweise" (Richtlinie 75/318/EWG) auszulegen und sollen den Antragstellern im Hinblick auf die für Herzglykoside und ähnliche Arzneimittel spezifischen Probleme lediglich zum besseren Verständnis der genannten Vorschriften und Nachweise verhelfen.

In der klinischen Praxis bringt die Behandlung von Herzkrankheiten mit Hilfe dieser Arzneimittel (und somit die Beurteilung der Arzneimittel hinsichtlich ihrer Anwendung in solchen Fällen) zahlreiche Schwierigkeiten mit sich, die sich z.B. aus folgenden Umständen ergeben:
- die geringe therapeutische Breite dieser Verbindungen;
- Probleme ihrer Pharmakokinetik wie z.B. die Tendenz zur Kumulation;
- Probleme der Bioverfügbarkeit;
- eine Anzahl äußerer und innerer Faktoren, die sich auf ihre therapeutische Wirksamkeit auswirken;
- die Tatsache, daß die Untersuchungen über derartige Arzneimittel zwangsläufig an schwerkranken Patienten mit schwankendem Krankheitsbild und unterschiedlicher Ätiologie vorgenommen werden.

2. PROBLEME DES NIEDRIGEN THERAPEUTISCH-TOXISCHEN DOSISVERHÄLTNISSES

a) Allgemeines

Nicht selten genügt eine schwache Überdosis, um extrakardiale Toxizitätssymptome hervorzurufen,ohne daß eine kardiale Toxizität vorläge. Dagegen läßt sich eine Unterdosierung nur schwer definieren. Testverfahren über Plasmakonzentrationen gaben einigen Aufschluß; die genauen Zusammenhänge zwischen Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie therapeutischen und toxischen Wirkungen sind jedoch noch nicht völlig geklärt.

b) Empfehlungen

Ungeachtet der obenerwähnten Probleme hinsichtlich von Testverfahren über Plasmakonzentrationen sollten solche Versuche dennoch durchgeführt werden, da sie wertvolle Informationen darüber erbringen können, ob unvorhergesehene Nebenwirkungen auf toxische Konzentrationen des Arzneimittels oder seine Metaboliten beim Rezeptor oder anderen Zielorganen zurückzuführen sind, ferner, ob vielleicht unvorhergesehen niedrige Werte für den Mißerfolg einer Behandlung verantwortlich sind. Soweit dies möglich ist, wären quantitative Angaben über das therapeutisch-toxische Plasmakonzentrationsverhältnis und seine Beziehung zur Dosierung von Nutzen.

3. TENDENZ ZUR KUMULATION

a) Allgemeines

Für Herzglykoside sind im allgemeinen relativ langsame Resorption, hohe Bindung im Gewebe sowie längere Eliminationshalbwertzeiten mit Langzeitwirkung charakteristisch. Pharmakodynamische Faktoren dieser Art bedürfen deshalb einer genauen Definition.

b) Empfehlungen

Wenn eine übermäßige Kumulation vermieden werden muß, sollten zuverlässige Informationen über das Höchstmaß einer Dosisreduzierung gesammelt werden.

Es sollten klinische und - wenn möglich - pharmakokinetische Angaben darüber verfügbar sein, welche besondere Dosierungsvorschriften bei Dauerbehandlungen sowohl mit (falls für notwendig erachtet) als auch ohne Anfangsdosis (-dosen) bei Patienten rechtfertigen, deren Krankheitsbild die Anwendung dieser Arzneimittel geboten erscheinen läßt; ferner sollten Angaben über die zwischen dem Beginn der Behandlung und den ersten Anzeichen eines Wirkungseintritts zu erwartende Zeitspanne gemacht werden. Auch erste klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Arzneimittels sollten über die Zeit hinaus fortgesetzt werden, die zur Erzielung von gleichbleibenden Plasmakonzentrationen nötig ist. Die Dauer des Basisversuchs hängt somit von der Pharmakokinetik des jeweiligen Glykosids ab. Darüber hinaus sollten wie bei anderen für Langzeitanwendung bestimmten Arzneimitteln Wirksamkeit, Unverträglichkeit und insbesondere ein möglicher klinischer Kumulationsnachweis über einen längeren Zeitraum geprüft und im Verlaufe dieser Untersuchungen vor allem auf weitere Anhaltspunkte für den Ausschluß eines Kumulationsrisikos geachtet werden. Bei der Analyse von Daten sind klinische Faktoren zu berücksichtigen, wie sie unter Absatz 4 angeführt sind und die das pharmakokinetische Verhalten des Arzneimittels unter Umständen wesentlich verändern können.

4. PROBLEME DER BIOVERFÜGBARKEIT

a) Allgemeines

Aufgrund unterschiedlicher Resorptionsquoten nach oraler Einnahme von Herzglykosiden können relativ geringe Abweichungen in der pharmazeutischen Formulierung zu ausgeprägten Veränderungen in der Plasmakonzentration bei verschiedenen Individuen führen. Solche Veränderungen der Plasmakonzentration können im Hinblick auf ihre geringe therapeutische Breite gefährlich sein. Es wurde eindeutig nachgewiesen, daß dieser Faktor für die meisten Herzglykoside von größter Bedeutung ist.
In der klinischen Praxis sind alle Stufen der Bioverfügbarkeit von annähernd 3 % für oral resorbiertes G-Strophantin (Ouabain) bis etwa 90 % bei Digitoxin möglich. Bei abnehmender Bioverfügbarkeit nimmt die individuelle und interviduelle Streubreite (Variation) der Plasmakonzentration zu.
Die orale Resorptionsquote ist von den pharmakochemischen Eigenschaften des Glykosids und seiner pharmazeutischen Formulierung abhängig.

b) Empfehlungen

Kann das Arzneimittel sowohl intravenös wie auch oral verabreicht werden, so wird die prozentuale Bioverfügbarkeit der (oral verabreichten) Tabletten, Kapseln oder Lösungen am besten durch einen Vergleich der pharmakokinetischen Daten nach oraler Anwendung mit den Daten nach intravenöser Anwendung bestimmt. Die zu diesen Versuchen zur Feststellung der Plasma- oder Urin-Konzentration des Arzneimittels und/oder seiner Metaboliten angewandten radio-chemischen oder anderen biochemischen Verfahren sind ausführlich zu beschreiben und hierbei die Genauigkeit, das Ansprechvermögen sowie die spezifische Wirksamkeit des jeweiligen Verfahrens anzugeben. Bei der Berechnung des Bereichs unterhalb der Kurve (AUC) ist die relativ lange Verteilungsphase der Herzglykoside zu berücksichtigen und der Bereich durch Extrapolation der Eliminationsphase nach Unendlich zu berechnen.
Eine Bioverfügbarkeit unter einer Größenordnung von 50 % ist für Herzglykoside kaum vertretbar. Individuelle Unterschiede sind festzustellen und sollten so klein wie möglich gehalten werden.

Für jedes neue Glykosid ist die in-vitro-Löslichkeit zu bestimmen. Spätere Änderungen in der pharmazeutischen Formulierung oder Herstellung erfordern erneute adäquate Untersuchungen zur in-vitro-Löslichkeit. In manchen Fällen sollte - entsprechend den in-vitro-Versuchsergebnissen sowie dem Ausmaß der Änderung - ein in-vivo-Vergleich der Resorptionsquote der neuen Formulierung mit der alten Formulierung angestellt werden, dem Untersuchungen zur Plasmakonzentration entweder bei einmaliger oder bei wiederholter Verabreichung zugrunde liegen.

Es ist ratsam, Untersuchungen über gleichbleibende Plasmakonzentrationen bei oraler Daueranwendung (Untersuchungen bei wiederholter Verabreichung) vorzulegen.
Wurde nachgewiesen, daß ein genau bekannter und wesentlicher Anteil des Arzneimittels in nicht-metabolisierter Form im Urin ausgeschieden wird, können Untersuchungen von Urinproben für Vergleiche der Bioverfügbarkeit herangezogen werden.

5. KLINISCHE VERSUCHE UND FAKTOREN MIT EINFLUSS AUF WIRKSAMKEIT UND UNSCHÄDLICHKEIT

a) Allgemeines

Die therapeutische Wirksamkeit eines Glykosids ist an Patientengruppen ausreichenden Umfangs mit klinischen Syndromen, die als Hauptindikation für die Anwendung von Herzglykosiden gelten - z.B. Versagen der linken Herzkammer und rasches Vorhofflimmern - nachzuweisen. Die therapeutische Wirksamkeit und Unschädlichkeit hängt von zahlreichen individuellen Patientenfaktoren ab, so daß Versuchsergebnisse von gesunden Personen bei Auftreten eines oder mehrerer dieser Faktoren ihre Gültigkeit verlieren können. Während im Normalfall der Einfluß von Faktoren wie das Alter einer Person oder Funktionsstörungen der Nieren oder Leber durch pharmakokinetische Untersuchungen recht genau berechnet werden kann, so ist dies bei Faktoren mit Einfluß auf die Pharmakodynamik wie z.B. Hypokaliämie und Funktionsstörungen der Schilddrüse unmöglich.

b) Empfehlungen

Eine eingehende Bestimmung aller klinisch relevanten Wirkungen der Glykoside auf Patienten mit Vorhofflimmern sowie Schätzungen der Plasmakonzentration sind unumgänglich. Äußerst wünschenswert und unter Umständen sogar notwendig ist die bereits schwierigere Beschaffung quantitativer Angaben zur Herzfunktion (z.B. Herz-Index) bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz und normalem Sinusrhythmus, denen Herzglykoside verabreicht werden, um eine positiv inotrope Wirkung hervorzurufen oder das Auftreten von Tachyarrhythmien zu vermeiden. Sofern Angaben über Plasmakonzentration vorliegen, sind diese festzuhalten. Bei neuen Arzneimitteln muß bekannt sein, ob eine Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen besteht.

Bei diesen Versuchen auftretende Nebenwirkungen sollten sorgfältig überwacht werden. Obwohl die meisten Nebenwirkungen auf Herzglykoside Anzeichen für eine Überdosierung darstellen, sollten sowohl extrakardiale und mögliche kardiale Nebenwirkungen (Arrhythmien) genau beschrieben werden.
Die Anzahl der auf diese Weise zu untersuchenden Patienten muß nicht unbedingt groß sein, doch sollten die Versuche sorgfältig geplant, durchgeführt und aufgezeichnet werden. Klinische Untersuchungen sind vorzugsweise an Patienten vorzunehmen, welche die obengenannten (5.a) erschwerenden Faktoren nicht aufweisen; jedoch werden Daten von Patienten mit Komplikationen nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

6. SCHWIERIGKEITEN BEI DER ERARBEITUNG ADÄQUATER DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN

Dosierungsempfehlungen (auch für Anfangsdosen) sollte verläßliches pharmakokinetisches Untersuchungsmaterial zugrunde liegen. Werden besondere Dosierungsvorschriften verlangt, die von der normalen Anwendung abweichen, so sollten diesen gut dokumentierte Beobachtungen bei entsprechenden klinischen Syndromen wie rasches Vorhofflimmern, abnorme Funktionen der Nieren, der Leber oder der Schilddrüse oder in der Herzchirurgie und bei Cardioversion vorausgehen. Werden unter bestimmten klinischen Bedingungen besondere Ansprüche an Unschädlichkeit oder Wirksamkeit gestellt, müssen einschlägige pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungsergebnisse

7. EMPFEHLUNGEN IN BEZUG AUF MEDIZINISCHES INFORMATIONSMATERIAL UND PACKUNGSBEILAGEN

a) Dosierungsempfehlungen

Es sollten stets Anweisungen über die Dosierung für Kinder, ältere Patienten und andere, besondere Dosierungsvorschriften erfordernde Personengruppen gegeben werden. Da eine Vielzahl von inneren und äußeren, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren die therapeutische Wirksamkeit der Herzglykoside beeinflussen kann und die meisten dieser Faktoren in ernsthaften klinischen Situationen auftreten, sollten Dosierungsempfehlungen (Änderung der Dosierung oder des zeitlichen Abstands der Verabreichung oder andere therapeutische Maßnahmen), ob sie nun auf klinischen Daten beruhen oder nicht, unter den nachstehenden Bedingungen gegeben werden:

- eingeschränkte Nierenfunktion,
- Leberinsuffizienz,
- Hypo- und Hyperthyreose,
- Jugendliche und alte Personen.

Unter den folgenden Bedingungen soll vor der Anwendung von Herzglykosiden ausgesprochen gewarnt werden:

- Hypokaliämie
- Hypercalcämie
- Hypomagnesämie
- Cardioversion
- Herzchirurgie.

b) Wechselwirkungen

Bestehen Anzeichen für etwaige Wechselwirkungen klinischer Relevanz, so sollten diese eingehend untersucht und in der Packungsbeilage erwähnt werden.

c) Vorsichtsmaßregeln

In Fällen zufälliger Überdosierung oder absichtlicher (Selbst-)Vergiftung sollten alle verfügbaren Informationen über die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen gegeben werden.

8. KOMBINATIONSPRÄPARATE

Im Hinblick auf die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside und die Notwendigkeit einer sorgfältigen individuellen Dosisbestimmung werden Kombinationspräparate von Herzglykosiden mit anderen Arzneimitteln kaum den von den "Vorschriften und Nachweisen" festgesetzten Bedingungen entsprechen (siehe Hinweise über fixe Arzneimittelkombinationen)

KLINISCHE PRÜFUNG VON ORALEN EMPFÄNGNISVERHÜTUNGSMITTELN

1. ALLGEMEINES

Diese Hinweise sollten im Zusammenhang mit den Vorschriften und Nachweisen (Richtlinie 75/318/EWG) sowie der Ersten Richtlinie (65/65/EWG) gelesen werden; sie sind lediglich dazu bestimmt, den Antragstellern bei der Interpretation dieser Dokumente im Hinblick auf die spezifisch klinischen Probleme der Sicherheit und Wirksamkeit oraler Empfängnisverhütungsmittel behilflich zu sein.

Die vorliegenden Hinweise wurden in erster Linie im Hinblick auf solche Empfängnisverhütungsmittel zusammengestellt, die hormonell wirken und an Frauen in Form von peroral einzunehmenden Medikamenten verabreicht werden. Selbstverständlich muß bei anderen den Arzneimittelgesetzen unterliegenden Empfängnisverhütungsmitteln eine gleichwertige Untersuchung zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit durchgeführt werden, die jedoch nicht unbedingt mit der hier erläuterten identisch sein muß.

Aus zwei oder mehreren Komponenten zusammengesetzte Empfängnisverhütungsmittel sollten ebenfalls untersucht werden, um den Empfehlungen für fixe Arzneimittelkombinationen nachzukommen; d.h. die Eigenschaften der einzelnen Komponenten und ihr Beitrag zur Gesamtwirkung sollten bekannt sein.

Wenn ein neues Empfängnisverhütungsmittel als Modifikation eines bereits als wirksam und sicher erkannten Präparats angesehen werden kann (insbesondere, wenn es sich dabei nur um eine geringfügige Änderung der Dosierung handelt oder wenn ein Östrogen durch ein anderes zugelassenes Östrogen ersetzt wird) und die theoretische Grundlage der neuen Zusammensetzung stichhaltig zu sein scheint, kann es möglich sein, die Untersuchungen in vereinfachter Form durchzuführen.

2. KLINISCH-PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Klinisch-pharmakologische Untersuchungen eines oralen Empfängnisverhütungsmittels (bzw. der Komponenten einer fixen Kombination) werden mit größter Wahrscheinlichkeit den Bestimmungen der "Vorschriften und Nachweise", Teil 3, Kapitel II A, Absätze 1-4, entsprechen, wenn sie so durchgeführt werden, daß aus ihnen die folgenden Angaben hervorgehen:

a) Die die Empfängnisverhütung bewirkende(n) pharmakologische(n) Wirkung(en) im menschlichen Körper.
b) Andere pharmakologische Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane und den Fortpflanzungsvorgang einschließlich der Auswirkungen auf die Tätigkeit des Hypothalamus und der Hypophyse, die endokrine Sekretion der Eierstöcke, die Ovulation, das Verhalten des Gebärmutterschleimhautgewebes und die biochemische Tätigkeit, den Zervikalschleim sowie auf das zytologische Verhalten und die Sekretion der Vagina. Die Auswirkungen auf die Funktion der Eierstöcke, die normalerweise beim Menschen nicht untersucht werden können, können durch Tierversuche erforscht werden.
c) Das Ausmaß der Aktivität von Progestagenen, Östrogenen, Androgenen, Corticosteroiden und anderen in dem Präparat und seinen Komponenten enthaltenen Hormonen oder Antihormonen im menschlichen Körper. Wir sind uns der Tatsache bewußt, daß die quantitative Untersuchung einiger dieser Auswirkungen (insbesondere die Erzeugung von Androgenen und Antiandrogenen) in der klinisch-pharmakologischen Phase auf Schwierigkeiten stoßen kann. Schlußfolgerungen hinsichtlich dieser Fragen können jedoch auch aufgrund von Tierversuchen und von Nebenwirkungen gezogen werden, die im Verlauf der Untersuchung der Wirksamkeit auftreten.

d) Art und hormonelle Wirkung der wichtigsten Stoffwechselprodukte.

e) Vermutete Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die die Wirksamkeit des Präparates beeinträchtigen können.

f) Nachteilige Nebenwirkungen, die bei derartigen Erzeugnissen selbst innerhalb einer relativ kleinen Versuchsgruppe mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit festgestellt werden können, einschließlich eventueller Nebenwirkungen auf die Leber- und Nebennierenfunktion, den Fett- und den Kohlehydratstoffwechsel sowie die Schilddrüsenfunktion und die hämostatischen Mechanismen.

3. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AUF WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

Klinische Untersuchungen eines oralen Empfängnisverhütungsmittels werden mit größter Wahrscheinlichkeit den Bestimmungen der "Vorschriften und Nachweise", Teil 3, Kapitel II B, entsprechen, wenn die folgenden Grundsätze beachtet werden:

a) Auswahl der Versuchspersonen

Die untersuchte Personengruppe sollte für die Bevölkerung des Landes oder der Länder, in denen das Präparat in den Verkehr gebracht werden soll, verhältnismäßig repräsentativ sein. Es sollte bedacht werden, daß die mit einer bestimmten Empfängnisverhütungsmethode erzielten Ergebnisse durch Faktoren wie Ernährungsgewohnheiten, endemische Krankheiten, Körpergewicht und Bildungsstand erheblich beeinflußt werden können.

b) Umfang der Versuche

Die klinischen Versuche sollten so weitreichend sein, daß eine verläßliche Berechnung der Wirksamkeit (nach dem Pearl-Index und der Sterblichkeitstabelle) und der Häufigkeit nachteiliger Nebenwirkungen erfolgen kann. In der Praxis ist es im allgemeinen empfehlenswert, bei einem vollkommen neuen Empfängnisverhütungsmittel (das z.B. ein neues Progestagen enthält), eine Gesamtuntersuchungszeit von ungefähr 20.000 Monatszyklen anzusetzen. Bei der Untersuchung eines bereits eingeführten Präparates, dessen Zusammensetzung geändert wurde, können manchmal gültige Schlußfolgerungen auch aufgrund weniger umfangreichen Versuchsmaterials gezogen werden.

Da sich sowohl die Wirkung des Präparats als auch die Genauigkeit, mit der es eingenommen wird, im Laufe einer Langzeitverwendung ändern können, sollte ein wesentlicher Teil der gesamten Versuchsgruppe das Kontrazeptivum mindestens über einen Zeitraum von zwölf Monaten eingenommen haben, so daß sich ungefähr ein Viertel aller verfügbaren Angaben auf die Langzeitverwendung beziehen sollte.

In der Regel ist jede großangelegte Untersuchung eines oralen Kontrazeptivums von mehreren Versuchszentren gleichzeitig durchzuführen. Für die Gesamtanalyse sollten jedoch lediglich Daten aus solchen Instituten berücksichtigt werden, die umfangreiche Erfahrungen mit dem Präparat gesammelt haben.

c) Untersuchungen in bezug auf die Zulassung der Versuchspersonen

Aus der Erhebung der Vorgeschichte und der klinischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Zulassung zum Versuch sollte eine detaillierte Aufnahme aller Risikofaktoren, entsprechender Kontraindikationen oder anderer Gegebenheiten hervorgehen, die in der Folge bei der Beurteilung der Wirksamkeit und vermuteter nachteiliger Nebenwirkungen von Bedeutung sein können, z.B.

Alter
Übergewicht
Raucherin/Nichtraucherin
Alkoholismus
Kreislaufstörungen
Psychische Störungen
Migräne

Störungen der inneren Sekretion und des Stoffwechsels
Epilepsie
Anämie
Störungen des hämostatischen Gleichgewichts
Nierenfunktionsstörungen
Leberfunktionsstörungen
Tumore

Die medizinische Vorgeschichte in bezug auf Geburten, gynäkologische Beschwerden und Empfängnisverhütung sollten bekannt und jede noch nicht lange zurückliegende bzw. ständige Einnahme von Medikamenten erfaßt sein. Bestimmte Befunde der hier aufgezählten Untersuchungen können dabei bereits eindeutig den Ausschluß einiger Personen von dem Versuch zur Folge haben.

d) Erfassung von Daten und Angaben

Es wird empfohlen, bei einer Untersuchung über Kontrazeptiva die Angaben über die einzelnen Patientinnen in einem allgemein anerkannten Formblatt, wie es z.B. von der Weltgesundheitsorganisation befürwortet wird, festzuhalten. Die Versuchspersonen sollten von den Untersuchungsleitern in Abständen von höchstens drei Monaten untersucht werden.

Alle Frauen, die an solchen Versuchen teilnehmen, sollten in regelmäßigen Zeitabständen eine gynäkologische Untersuchung mit Gebärmutterhalsabstrich und Überprüfung der Brüste, des Gewichts und des Blutdrucks, einen Harnzuckertest sowie eine eingehende Erfassung der Auswirkungen auf den Menstruationszyklus und aller mutmaßlichen nachteiligen Reaktionen vornehmen lassen. Auftretende Erkrankungen und negative Vorkommnisse, die von den Patientinnen selbst festgestellt werden, sowie Veränderungen der Libido sollten ebenfalls festgehalten werden.

An einer Untergruppe sollten umfassende Laboruntersuchungen zur Feststellung jeder Veränderung des Normalzustands der Gebärmutterinnenhaut, der Leberfunktion, des Fettstoffwechsels, der hämatologischen Werte, des Eiweißspektrums, der Blutserumelektrolyte, der Urinzusammensetzung, der Nebennierentätigkeit und des Kohlehydratstoffwechsels vorgenommen werden. Auch alle anderen Werte, bei denen angesichts der pharmakologischen und toxikologischen Befunde eine Beeinflussung durch das Präparat vermutet werden könnte, sollten überprüft werden. Wenn eindeutige Abweichungen festgestellt werden, sollte die Patientin klinisch untersucht und der Befund aufgezeichnet werden, und zwar unabhängig davon, ob sie weiterhin an dem Versuch teilnimmt oder ihn abbricht.

Alle Patientinnen, die trotz des Vorhandenseins bestimmter Risikofaktoren oder funktioneller Störungen zum Zeitpunkt der Zulassung zu dem Versuch zugelassen wurden, sollten während der Laufzeit des Versuchs regelmäßigen Nachuntersuchungen unter diesen Gesichtspunkten unterzogen werden.

In Fällen des Versagens eines Kontrazeptivums sollten Angaben über den Verlauf der Schwangerschaft sowie über den Zustand des Neugeborenen bzw. des Embryos festgehalten werden; darüber hinaus sollte auch die Möglichkeit eines Fehlverhaltens der Patientin in Betracht gezogen werden.

Wenn eine Versuchsperson den Versuch abbricht, sollten die von ihr genannten Gründe für den Rücktritt festgehalten und die Frau soweit möglich weiterbeobachtet werden, um den Zeitpunkt des Wiedereintretens der Menstruation und der Empfängnisfähigkeit sowie eventuelle Auswirkungen auf eine folgende Schwangerschaft feststellen zu können.

Nachkontrolle: Jede Versuchsperson, bei der signifikante Veränderungen von Stoffwechselfunktionen auftraten, sollten daraufhin nachkontrolliert werden, ob und wann diese sich nach Abschluß des Versuchs wieder normalisieren.

e) Analyse der Daten und Angaben

(1) Allgemeines

Das Datenmaterial über die Wirksamkeit des Präparats, die Überwachung des Monatszyklus, die Nebenwirkungen und die Laborbefunde sollte sowohl das gesamte Versuchsprogramm als auch die Einzeluntersuchungen umfassen;

auch sollte es zur Ermittlung und Aufdeckung von Korrelationen mit Faktoren analysiert werden, die möglicherweise den Befund beeinflussen können.

(ii) Wirksamkeit

Wenn im Laufe des Versuchs Schwangerschaften auftreten, so sollte über jeden Einzelfall eine ausführliche Analyse erstellt und vorgelegt werden.

(iii) Überwachung des Monatszyklus

Die im Rahmen der Überwachung des Zyklus erfaßten Angaben sollten gesammelt und so geordnet werden, daß Vorkommen und Schwere von unregelmäßigen Monatszyklen, Schmierblutungen, Abbruchblutungen sowie Ausbleiben der Blutung deutlich aus ihnen hervorgehen und alle entsprechenden Veränderungen bei den jeweiligen Einzelpersonen bzw. im Verlauf eines bestimmten Zeitraums festgestellt werden können. Zweckmäßig sind Angaben darüber, bis zu welchem Maße solche Vorkommnisse von den Versuchspersonen und den Versuchsleitern für tragbar gehalten wurden.

(iv) Laborbefunde

Anomale Laborbefunde sollten u.a. im Hinblick auf alle möglichen Korrelationen mit den klinischen Befunden der betreffenden Frauen analysiert werden.

f) Absolute und relative Wirksamkeit und Sicherheit

Ein orales Empfängnisverhütungsmittel kann als wirksam angesehen werden, wenn der Grad der kontrazeptiven Wirksamkeit, der bei Einnahme des Präparats durch eine normale Bevölkerungsgruppe unter praxisgerechten Bedingungen erzielt wurde, nicht geringer ist als der üblicherweise durch andere allgemein anerkannte Empfängnisverhütungsmethoden erzielte Wirkungsgrad. Ein etwas geringerer Wirkungsgrad kann hingenommen werden, wenn er durch Vorteile in bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit aufgewogen wird und wenn außerdem das Risiko des Nichteintretens der empfängnisverhütender Wirkung zahlenmäßig ausgedrückt werden kann und in den den Anwendern zugänglichen Beschreibungen deutlich auf dieses Risiko hingewiesen wird.

Ein orales Kontrazeptivum wird voraussichtlich als unbedenklich zu beurteilen sein, wenn seine Nebenwirkungen nicht schwerer oder länger andauernd sind als bei den bereits im Verkehr befindlichen Präparaten; außerdem muß gewährleistet sein, daß es bei Langzeiteinnahme keine anhaltende Störung des Menstruationsrhythmus oder nach Beendigung der Einnahme keine anhaltenden Veränderungen zur Folge hat.

g) Weitere Untersuchungen nach der Einführung auf dem Markt

Obwohl die Richtlinien 65/65 und 75/318 keine weiteren Untersuchungen nach der Einführung des Präparats auf dem Markt fordern, werden Antragsteller, die neuartige orale Kontrazeptiva in den Handel bringen wollen, eindringlich darum ersucht, die Möglichkeit der Fortführung klinischer Langzeituntersuchungen und Überwachungen nach der Einführung des betreffenden Präparats auf dem Markt in Erwägung zu ziehen, da hierdurch die Auswertung und Beurteilung von Berichten über vermutete nachteilige Auswirkungen erheblich erleichtert wird.

INFORMATION DER VERBRAUCHERINNEN - ORALE EMPFÄNGNISVERHÜTUNGSMITTEL

1. ALLGEMEINES

Der folgende Text soll ein Hinweis auf die Informationen sein, die Frauen, welche orale Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, vermittelt werden sollten, z.B. in der Packungsbeilage (Art. 6 der Richtlinie 75/319/EWG).
Dabei sollte auf folgendes geachtet werden:

a) Der Text richtet sich ausschließlich an die Frau, die dieses Präparat einnimmt; er enthält daher nur selektive Angaben und ist in leicht verständlicher Form abgefaßt. Wenn eine Packungsbeilage auch als Information für den Arzt oder den Apotheker dienen soll, sind sehr viel ausführlichere Angaben erforderlich. In diesem Falle ist es ratsam, die fachliche Information von den an die Verbraucherin gerichteten Erläuterungen zu trennen.

b) Der Text wurde dem gegenwärtigen Wissensstand entsprechend abgefaßt; er bezieht sich auf orale Empfängnisverhütungsmittel, die Progestagene und Oestrogene enthalten und als Ovulationshemmer verwendet werden. Für andere Arten von Kontrazeptiva ist möglicherweise eine entsprechende Abänderung dieses Textes notwendig.

c) Der Text setzt lediglich einen allgemeinen Maßstab; in einigen Fällen kann es angebracht sein, ausführlichere und eingehendere Angaben zu liefern, oder Punkte wegzulassen, die aufgrund nationaler Gegebenheiten irrelevant sind.

d) Der Text sollte so abgefaßt sein, daß er für die Durchschnittsverbraucherin leicht verständlich ist.

e) Die Informationen müssen unbedingt in der gleichen Reihenfolge wie die nachstehenden Empfehlungen gegeben werden.

2. ART DES PRÄPARATS

Art und Verwendungszweck(e) des Präparats sind anzugeben. Ist ein Präparat zur Verwendung als orales Kontrazeptivum und als Arzneimittel zur gynäkologischen Behandlung bestimmt, so ist dies klar zu vermerken.

3. KONSULTIEREN SIE IHREN ARZT!

Dieser Abschnitt sollte Hinweise folgender Art enthalten:

a) "Sie sollten einen Arzt konsultieren, bevor Sie mit der Einnahme dieses Präparats beginnen, da nur er feststellen kann, ob es für Sie geeignet ist. Auch bevor Sie zu einem anderen oralen Verhütungsmittel übergehen, sollten Sie Ihren Arzt befragen.

b) Unter bestimmten Bedingungen ist es allgemein nicht ratsam, orale Verhütungsmittel einzunehmen. Sie müssen Ihren Arzt unbedingt informieren, wenn Sie unter einer der folgenden Krankheiten gelitten haben:

- Blutgerinnsel in den Beinen oder in der Lunge,
- Schlaganfälle, Herzanfälle oder Angina pectoris,
- festgestellte oder vermutete Fälle von Krebs oder Tumoren,
- außergewöhnliche Vaginalblutungen, deren Grund nicht festgestellt werden konnte,
- Gelbsucht.

Aus demselben Grund sollten Sie Ihren Arzt auch informieren, wenn Sie denken, daß Sie bereits schwanger sein könnten.

c) Unter bestimmten Umständen wird der Arzt vielleicht spezielle Vorsichtsmaßnahmen treffen wollen oder Ihnen eine andere Art der Empfängnisverhütung empfehlen. Unterrichten Sie ihn unbedingt, wenn Sie unter folgenden Beschwerden gelitten haben:

- krankhafte Veränderungen der Brüste oder Absonderungen aus den Brüsten
- Zuckerkrankheit
- Bluthochdruck
- hohe Blutfettwerte
- Migräne
- Herzkrankheiten
- Nierenkrankheiten
- Epilepsie
- Taubheit
- Depressionen
- gutartige Geschwülste in der Gebärmutter
- Gallenkrankheiten.

Informieren Sie den Arzt auch über Ihre Rauchgewohnheiten (starkes Rauchen kann die Gefahr bestimmter Nebenwirkungen erhöhen) und über die Medikamente, die Sie oft einnehmen müssen, wobei auch Schmerzmittel zu erwähnen sind."

4. EINNAHMEVORSCHRIFTEN

In diesem Abschnitt sollten enthalten sein:

a) Unmißverständliche Vorschriften in bezug auf
- den Tag, an dem die erste Tablette eingenommen werden muß,
- die Tageszeit, zu der die Tablette eingenommen werden muß (wenn dies von Bedeutung ist),
- die Zahl der Tage während eines Monatszyklus, an denen die Tabletten eingenommen werden müssen,
- die Reihenfolge, in der die Tabletten eingenommen werden müssen (wenn diese in einer festgelegten Reihenfolge verpackt sind),
- den Tag, an dem der zweite und die folgenden Einnahmezyklen beginnen müssen.

b) Klare Empfehlungen für das Verhalten,
- wenn eine oder mehrere Tabletten vergessen wurden,
- wenn keine Abbruchblutung eintritt.

c) Hinweise auf Bedingungen,unter denen die Zuverlässigkeit des Präparats beeinträchtigt sein kann. Es wird sich je nach Art und Dosierung des Präparats um unterschiedliche Bedingungen handeln, die aber den ersten Einnahmezyklus (insbesondere, wenn vorher ein höher dosiertes Präparat eingenommen wurde), die gleichzeitige Einnahme bestimmter anderer Medikamente sowie Erbrechen und heftigen Durchfall einschließen können.

5. ALLGEMEINE ANGABEN UND RATSCHLÄGE

a) Der Grad der Zuverlässigkeit des Präparats sollte in allgemeinverständlicher Form angegeben werden.

b) Der Verbraucherin sollte geraten werden, jedem Arzt, den sie aus welchem Grunde auch immer, aufsucht, mitzuteilen, daß sie orale Kontrazeptiva einnimmt, da dies für die Diagnose oder Behandlung von Bedeutung sein kann.

c) Der Verbraucherin sollte empfohlen werden, den Arzt, der ihr das Präparat verschrieben hat, in regelmäßigen Zeitabständen, wie mit ihm vereinbart, aufzusuchen, und außerdem,
-wenn sich in der Zeit der Einnahme ernste Symptome zeigen,
- wenn sie Grund zu der Vermutung hat, daß sie schwanger geworden ist,
- bevor sie nach einer Unterbrechung wieder beginnt, das Präparat einzunehmen,
- bevor sie nach einer Schwangerschaft oder während der Stillzeit wieder beginnt, das Präparat einzunehmen.

d) Die Verbraucherin sollte darüber informiert werden, wie sich das Absetzen des Präparats voraussichtlich auswirkt (z.B. Zeitraum bis zur nächsten Monatsregel, Wiedereintreten der Empfängnisfähigkeit); ihr sollte geraten werden, bei ungewöhnlichen Vorkommnissen zu dieser Zeit den Arzt aufzusuchen.

e) Einer Frau, die schwanger werden möchte, sollte geraten werden, nach Absetzen des Präparates noch drei Monate zu warten, damit sich ihr Fortpflanzungssystem wieder ganz in den ursprünglichen Rhythmus einpendeln kann.

6. NACHTEILIGE NEBENWIRKUNGEN

a) Häufig auftretende nachteilige Nebenwirkungen sollten aufgeführt werden, wobei anzugeben ist, ob diese während der ersten Einnahmezyklen häufiger auftreten. Das Verzeichnis der Nebenwirkungen sollte Magen- und Darmbeschwerden, leichte Kopfschmerzen, Schmerzen in den Brüsten oder Anschwellen der Brüste, eine gewisse Gewichtszunahme, die Bildung von Pigmentflecken sowie leichte Depressionen umfassen. Die Auswirkungen auf den Menstruationszyklus sollten entsprechend dem jeweiligen Präparat erläutert werden.

b) Weniger häufige, aber dafür schwere Nebenwirkungen sollten erwähnt werden, insbesondere Thrombose und Cholestase. Warnzeichen folgender Art, die ein sofortiges Aufsuchen des Arztes erfordern, sind anzugeben:

- Absonderungen aus den Brüsten und Knotenbildung in den Brüsten
- erhebliche Veränderungen des monatlichen Blutungsrhythmus
- starker Ausfluß aus der Scheide
- Schwindelanfälle, Schwäche
- Gelbsucht
- plötzliche Verschlechterung des Sehvermögens
- plötzlich auftretende Schmerzen in der Brust oder im Unterleib
- schmerzende oder geschwollene Beine
- starke Kopfschmerzen oder Migräne
- alle anderen ungewöhnlichen Symptome.

DATENBLATT FÜR ANTIMIKROBISCHE ARZNEIMITTEL

1. ALLGEMEINES

Wegen der großen Zahl der verfügbaren antimikrobischen Erzeugnisse und der Komplexität der Informationen über jedes einzelne, die notwendig sind, um für einen bestimmten Fall das günstigste Erzeugnis zu wählen und dieses optimal einzusetzen, ist eine gewisse Normung der Darstellung der technischen Informationen über diese Erzeugnisse wünschenswert.

Dieses Dokument soll die bereits vorhandenen oder künftigen einzelstaatlichen oder internationalen Leitlinien für die Darstellung der Datenblätter, technischen Mitteilungen oder Packungsbeilagen nicht ersetzen, sondern es sollen Themen, denen bei der Abfassung von Texten für antimikrobische Arzneimittel besondere Beachtung zu schenken ist, vorgeschlagen und Anweisungen für eine zweckmäßige Abfassung dieser Texte erteilt werden.

Diese Hinweise gelten für alle antimikrobischen Arzneimittel, unabhängig von der Art ihrer Verabreichung oder ihrer pharmazeutischen Zusammensetzung.

In der Darstellung der Information über ein antimikrobisches Arzneimittel sind Vergleiche mit anderen Mikrobenbekämpfungsmitteln, die mit ihrem Gattungsnamen anzugeben sind, nur dann vertretbar, wenn sie ein wesentliches Element zum Verständnis der Verwendung des Erzeugnisses bilden.

Da sich die Widerstandsfähigkeit der Mikroorganismen ändern kann, müssen die Datenblätter für Mikrobenbekämpfungsmittel mit Datum versehen und gegebenenfalls revidiert werden.

2. ALLGEMEINE AUFMACHUNG

Der Text sollte die nachstehenden Abschnitte umfassen, die gemäß Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG zu gliedern und zu überschreiben sind:

- Zusammensetzung
- Mikrobiologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Kontraindikationen
- Verwendung während der Schwangerschaft
- Verwendung während der Stillzeit
- Warnungen
- Vorsichtsmaßnahmen
- Wechselwirkungen
- Dosierung und sonstige Anweisungen für den Gebrauch
- Unerwünschte Reaktionen
- Toxikologie für den Menschen und Behandlung von Überdosen
- Lagerung und Haltbarkeit
- Verpackung

Nicht alle Abschnitte dieses Dokuments gelten strikt für jede Art oder Form eines Mikrobenbekämpfungsmittels. Für einige äußerlich oder oral verabreichte Arzneimittel, die nur in einem geringen Maße absorbiert werden, genügt z.B. ein Hinweis hierauf ohne Angabe der detaillierten Pharmakokinetik; treten jedoch bei stark erhöhter Absorption dieser Art von Arzneimitteln Schädigungen der Haut oder des Darmes auf, so ist dies zu erwähnen.

Die nachstehenden Abschnitte sind für Mikrobenbekämpfungsmittel besonders wichtig:

a) Mikrobiologie

Die Einteilung, Art und Wirkung des Arzneimittels ist anzugeben. Die gegenüber dem Mittel empfindlichen Gruppen von Mikroorganismen sind zu erwähnen. Diesen Angaben sollten Tests mit multiplen, vor kurzem abgetrennten und epidemiologisch nicht verwandten Stämmen jeder Art, deren Beeinflussung angenommen wird, zu Grunde liegen. Besondere Aufmerksamkeit ist Mikroorganismen zu schenken, die gegenüber dem Mittel besonders empfindlich oder aber unempfindlich sind, insbesondere wenn dies angesichts des Arzneimiteltyps nicht erwartet wird.Im Text ist zu erwähnen, in welchem Maße, wie rasch und unter welchen Bedingungen die Zielorganismen gegenüber dem Mittel widerstandsfähig werden. Tritt gegenüber anderen Mikrobenbekämpfungsmitteln Kreuzresistenz auf, so ist dies zu erwähnen. Auch die kritischen Resistenzgrenzwerte sind anzugeben.

Sind MIC-Daten (Minimum Inhibitory Concentration, Mindest-Hemmkonzentration) vorhanden, so sollten sie, um einen Sinn zu ergeben, folgenden Anforderungen genügen:

- Die empfindlichen Mikroorganismen sind nach zunehmendem MIC-Wert gruppenweise in einer Tabelle anzugeben.

- Die mikrobiologischen Methoden zur Bestimmung der MIC-Werte sind kurz zu erwähnen, z.B. die Größe des Inoculums, Ursprung der Organismen und Zahl der untersuchten Stämme, Medium und Datum der Untersuchung.

- Ist der Unterschied zwischen MIC- und MBC-Werten (Minimum Bacteriocidal Concentration, Mindest-Bakterizidkonzentration) sehr gering oder sehr groß, so ist dies zu erwähnen. Werden bei der Behandlung Konzentrationen erreicht, die in vitro bakterizid sind, so kann dies erwähnt werden, sofern es klinisch relevant ist; die betreffenden Mikroorganismen und der Ort, an dem die Konzentrationen erreicht werden, sind anzugeben.

Wird ein signifikanter Grad von Synergie oder Antagonismus mit anderen antimikrobischen Arzneimitteln erreicht, so ist dies zu erwähnen.

b) Pharmakokinetik

Es wird geraten, die Informationen über die menschliche Pharmakokinetik nach Absorption, Verteilung, biologischer Umwandlung und Ausscheidung in Unterabschnitte einzuteilen.

i) Bioverfügbarkeit und Absorption

Die Bioverfügbarkeit des aktiven Arzneimittels ist anzugeben.

Die Faktoren, die Absorptionsgrad und -rate in nennenswertem Maße beeinflussen, sind aufzuführen.

ii) Verteilung und Plasmaniveaus

Antimikrobischen Arzneimitteln sollten klinisch relevante Informationen über ihre Verteilung beigefügt werden.
Besonders wichtig sind die nachstehenden Punkte:

- Die durchschnittlichen Höchst- und Mindest-Serum- oder Plasmakonzentrationen nach der geeigneten Verabreichung sind anzugeben, wobei die verabreichte Dosis, die Dosierung je Zeiteinheit und die zeitlichen Abstände, in denen Höchstkonzentrationen erreicht werden, zu erwähnen sind. Ist die Arzneimittelkonzentration individuell stark verschieden, so sollte auch dies erwähnt werden.

- Halbwertzeit im Plasma

- Eindringen in andere Körperflüssigkeiten, insofern es für die Indikationen und/oder die Toxizität relevant ist.

- Dringt das Arzneimittel in die Zellen ein, so ist dies zu erwähnen.

- Ist die Verteilung vor allem extrazellular, so genügt die Angabe der freien Arzneimittelkonzentration im Plasma.

- Die Organe oder Gewebe, in die das Arzneimittel nur in geringem Maße eindringt (z.B. Augen, Prostata, ZNS) sind zu erwähnen, insofern dies für die therapeutische Verwendung von Bedeutung ist.

- Ist aufgrund von Tieruntersuchungen anzunehmen, daß sich das Arzneimittel in bestimmten Organen oder Geweben in klinisch oder toxikologisch relevantem Maße akkumuliert, so ist dies zu erwähnen.

iii) Biologische Umwandlung

Das Modell der biologischen Umwandlung ist anzugeben; für antimikrobische Arzneimittel ist die Angabe der verfügbaren Daten über Metaboliten mit relevanten antimikrobischen oder toxischen Wirkungen besonders wichtig.

iv) Ausscheidung

Das Ausscheidungsmodell des Heilmittels und seine wichtigsten Metaboliten sind zu beschreiben. Die Ausscheidung in den Urin, die Galle und die Fäkalien sind als Prozentsatz der verabreichten Gesamtdosis anzugeben; die zu erwartenden Konzentrationen sind zu nennen, sofern sie klinisch relevant sind. Die Ausscheidung in den Auswurf ist anzugeben, insoweit sie für die Indikationen von Bedeutung ist.

c) Indikationen

Es ist darauf hinzuweisen, daß das Arzneimittel nur für Krankheiten verschrieben werden soll, die durch Mirko-Organismen versursacht werden, die gegenüber diesem Arzneimittel empfindlich sind. Selbst in diesem Bereich ist es wünschenswert, die Indikationen eines neuen antimikrobischen Arzneimittels einzuschränken, um seinen Nutzen möglichst lange aufrechtzuerhalten.

Eine Zusammenfassung der Organe und Gewebe, deren mikrobische Störungen wirksam bekämpft werden können, ist annehmbar. Die Erwähnung spezifischer Krankheiten ist nicht wünschenswert, es sei denn, der klinische Nutzen eines Arzneimittels könne nur durch Angabe einer bestimmten Krankheit definiert werden oder es müsse darauf hingewiesen werden, daß das Arzneimittel zur Behandlung eines bestimmten Zustandes nicht geeignet ist. Werden prophylaktische Indikationen gegeben, so ist die Angabe der betreffenden Krankheit in allgemeiner oder spezifischer Form notwendig, sofern der Wert des Arzneimittels zu diesem Zweck genügend nachgewiesen worden ist.

Allgemeine Indikationsbereiche (z.B. "chirurgische Infektionen", "pädiatrische Infektionen") sind nicht zulässig.

Ist in bestimmten Situationen eine andere Art der Verabreichung des Arzneimittels vorzuziehen, zo ist dies zu erwähnen.

d) Verwendung während der Stillzeit

Wird das Heilmittel in die Milch ausgeschieden und besteht irgendwelche Gefahr der Sensibilisierung des Kindes, so ist dies zu erwähnen.

e) Warnungen

Andere antimikrobische Heilmittel, mit denen eine Hypersensitivität und/oder Kreuzresistenz entstehen kann, sind anzugeben.

Die Möglichkeit einer Superinfektion mit unempfindlichen Mikro-Organismen ist gegebenenfalls anzugeben.

f) Dosierung und andere Anweisungen für die Verwendung

Die üblichen Dosen in den verschiedenen klinischen Situationen, in denen das Arzneimittel von Nutzen ist und die wesentlich verschieden sein können, sind anzugeben.

Es ist insbesondere anzugeben, ob eine Anpassung der Dosis im Falle eines Nierenversagens oder einer anderen gleichzeitig auftretenden Krankheit notwendig ist und ob das Arzneimittel an sehr junge und sehr alte Patienten verabreicht werden darf.

Kann das Arzneimittel bei Kindern, Neugeborenen und Frühgeburten verwendet werden, so ist für Kinder unter drei Jahren eine Dosierungstabelle anzugeben, in der die Dosis als kg oder m2/Tag dargestellt ist. Für ältere Kinder und Erwachsene kann die Gesamtdosis angegeben werden.

Gegebenenfalls ist für betagte Patienten ein Dosisplan anzugeben, insbesondere wenn dies wegen einer physiologischen Abnahme der Nierenfunktion notwendig ist.

Die sichere Höchstdosis für die ganze therapeutische Behandlung ist anzugeben, wenn diese bekannt ist.
Die Verträglichkeit mit Infusionen ist anzugeben, wenn das Arzneimittel in dieser Form verabreicht werden kann.

BEDINGUNGEN FÜR KLINISCHE VERSUCHE MIT MEDIKAMENTEN FÜR LANGZEITANWENDUNG

EINLEITUNG

Die allgemeinen Bedingungen für klinische Prüfungen sind im 3. Teil der Richtlinie 75/318/EWG niedergelegt. Diese erläuternden Hinweise enthalten Angaben über solche klinischen Prüfungen, die bei Medikamenten für Langzeitanwendung vorgeschrieben werden dürften. Bei der Planung und Konzeption von Langzeituntersuchungen, die vor dem Inverkehrbringen durchgeführt werden, müssen spezifische Probleme, die sich bei jedem Medikament und bei jeder Krankheit stellen, berücksichtigt werden. Die nachstehenden Ausführungen sind generelle Leitlinien und schließen spezifische Empfehlungen für besondere therapeutische Gruppen nicht aus.

1. DEFINITION DES BEGRIFFS LANGZEITANWENDUNG

a) Der Ausschuß für Arzneispezialitäten hat den Begriff bereits in seinen erläuternden Hinweisen über karzinogene Wirkung wie folgt definiert: "wenn es wahrscheinlich ist, daß das Medikament regelmäßig während einer geraumen Lebenszeitspanne genommen wird (kontinuierlich während einer Zeitspanne von mindestens 6 Monaten, oder mit Unterbrechungen so häufig, daß die Gesamtbelastung die gleiche ist)."

b) In der Arzneimitteltherapie kann man daher folgende Gliederung vornehmen:

i) gelegentliche Anwendung, d.h. seltene Verabreichung eines Analgetikums für vereinzelt auftretenden Zahn- oder Kopfschmerz, wahrscheinlich einmalige Verschreibung eines Antibiotikums oder eines Inhalationsanästetikums. Hierbei handelt es sich nicht um Langzeitanwendung.

ii) intermittierende Anwendung, d.h. regelmäßige Verschreibung eines Antibiotikums für chronische Bronchitis bzw. regelmäßige Anwendung eines Analgetikums bei Dysmenorrhoe.

iii) Langzeitanwendung
iv) lebenslange Anwendung

} d.h. Behandlung von Epilepsie, Bluthochdruck, primär chronischer Polyarthritis oder Herzinsuffizienz.

Bei den Gruppen iii) und iv) handelt es sich um Langzeitanwendung; jedes Medikament, von dem angenommen werden kann, daß es unabhängig von den Empfehlungen des Herstellers aufgrund der gängigen ärztlichen Praxis in eine dieser Gruppen fällt, wird nach den diesbezüglichen Kriterien beurteilt. Ob es sich bei ii) um Langzeitanwendung im Sinne dieser erläuternden Hinweise handelt, hängt von den näheren Umständen ab, insbesondere von der Art der Krankheit, aber auch von den Verdachtsrisiken und der Neuheit der Verbindung. Die Beispiele sind rein illustrativ und stellen keine erschöpfende Aufstellung dar.

2. WIRKSAMKEITSPRÜFUNG BEI LANGZEITUNTERSUCHUNGEN

a) Das Erfordernis, den Nachweis der Langzeitwirksamkeit zu erbringen, setzt in der Regel voraus, daß die Wirksamkeit in Kurzzeitversuchen bereits nachgewiesen wurde, und zwar in ordnungsgemäßen Kontrollversuchen in der vorgesehenen Darreichungsform und Dosierung für jeden empfohlenen Verwendungszweck. Es muß ebenfalls nachgewiesen werden, daß das Medikament bei Langzeit- oder intermittierender Anwendung wirksam bleibt.

b) Liegen relevante objektive Wirksamkeitskriterien vor, so sind diese den subjektiven Kriterien vorzuziehen.

c) Versuchspersonen, bei denen Diagnose und etwaige Risikofaktoren festliegen müssen, sollten möglichst repräsentativ sein für die Patientenpopulation, die später mit dem Medikament behandelt wird. Insbesondere müssen die Altersrandgruppen (alte Leute und Kinder) adäquat erfaßt werden.

Wie es bei Wirksamkeitsprüfungen üblich ist, muss für jeden vorgesehenen Verwendungszweck der Nachweis anhand von angemessenen Kontrollversuchen mit einer für die wissenschaftliche Gültigkeit ausreichenden Anzahl vergleichbarer Patienten erbracht werden, wobei die Wirksamkeit an entsprechenden und genau definierten Resultaten gemessen wird.

Der Umfang der Stichprobe muss so gross sein, dass hinlänglich signifikanter Unterschiede nachgewiesen werden können. Liegen signifikante Unterschiede zu Kontrollmedikamenten nicht vor, ist es erforderlich, durch Stärkekalkulation oder Konfidenzintervalle darzulegen, daß die Empfindlichkeit des Versuchs für den Nachweis relevanter Unterschiede ausgereicht hätte.

Es müssen in der Regel Stichprobenversuche als Kontrollversuche durchgeführt werden, wobei Placebos in den in Frage kommenden Fällen zu verabreichen sind.

Weitere Untersuchungsarten, falls sie sorgfältig konzipiert und durchgeführt werden, können zusätzliche Wirksamkeitsnachweise erbringen.

Die Dauer der Untersuchungen kann dem Zweck der Versuche und der Art des Medikaments entsprechend variieren. Es genügt, die Studien so anzulegen, daß spontane Schwankungen im Krankheitsverlauf, mögliche Wirkungen des Medikaments auf den Verlauf des Leidens und zu erwartende Abweichungen vom Therapieplan durch den Patienten erfaßt werden können.

Wenn angenommen wird, daß saisonbedingte Schwankungen den Verlauf der Krankheit oder das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen, ist dies bei der Planung der Versuche und in der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

In der Beurteilung der Ergebnisse muß immer zumindest eine Analyse aller Versuchs- und Kontrollgruppen einschließlich aller Fälle, bei denen der Versuch aus welchen Gründen auch immer vor seiner Beendigung unterbrochen wurde, enthalten sein. Die Gründe, weshalb Patienten den Untersuchungszeitraum nicht durchgestanden haben, sind wo möglich zu registrieren. Eine vollständig belegte Beschreibung auch der nach Therapieabbruch aufgetretenen kritischen Phänomene wird vorausgesetzt.

d) Ist der Nachweis der Wirksamkeit in Kurzzeitversuchen mit höheren Dosen erbracht worden, als sie für langzeitversuche vorgesehen sind, so hat der Wirksamkeitsnachweis auf der Grundlage einer adäquaten Anzahl von Versuchen mit der eigentlichen Dosis oder innerhalb des vorgesehenen Dosierungsbereichs zu erfolgen.

3. UNBEDENKLICHKEITSPRÜFUNG BEI LANGZEITUNTERSUCHUNGEN

a) Wie für Präparate mit kurzer Medikationsdauer ist es hier wichtig, den Nachweis zu erbringen, daß zwecks Ausklammerung häufiger schwerer nachteiliger Reaktionen und zur Bestimmung der Häufigkeit weniger schwerwiegender Komplikationen eine adäquate Anzahl von Patienten überwacht wurde. Behauptungen, daß nachteilige Reaktionen relativ wenig auftreten, müssen durch Vergleichsuntersuchungen erhärtet werden.

Die gesamte klinische Erfahrung muß in der Regel Daten über eine große und repräsentative Patientengruppe (z.B. 100) umfassen, der unabhängig von den Indikationen mindestens zwölf Monate lang das Medikament verabreicht wurde. In bestimmten Fällen kann der Antragsteller gegebenenfalls stichhaltig belegen, weshalb eine größere Anzahl von Patienten (200-300) über einen kürzeren Zeitraum (sechs Monate) getestet wurde. Dies kann insbesondere bei intermittierend angewendeten Medikamenten relevant sein. Ist die einzige Indikation des Medikaments eine seltene Krankheit, ist die Prüfung einer kleineren Anzahl von Patienten zulässig.

Diese Patienten sind auf klinische, biochemische und hämatologische nachteilige Reaktionen genau zu überwachen. Für bestimmte Medikamente wäre es überdies nützlich, die Wirkung auf das Immunsystem in Erfahrung zu bringen. Die exakten Erfordernisse weichen entsprechend der Art des Medikaments und des Leidens sowie der bekannten nachteiligen Wirkungen verwandter Verbindungen notwendigerweise voneinander ab. Selbstverständlich machen die Erfahrungen mit dieser Versuchsgruppe in der Regel nur einen Teil der gesamten praktischen klinischen Kenntnisse über die Daueranwendung des Medikaments aus. Daten über Einzelpatienten, die das Medikament längerfristig verabreicht bekamen, sind, **sofern verfügbar**, vorzulegen.

b) Bei allen Medikamenten, für die Daueranwendung empfohlen wird, sind folgende spezifische Aspekte ebenfalls zu beachten.

i) Keine vor dem Inverkehrbringen durchgeführte Untersuchung dürfte ein vollständiges Bild der nachteiligen Langzeitreaktionen geben, und es wird den Herstellern dringend empfohlen, die Anwendung nach dem Inverkehrbringen auf angemessene Weise zu überwachen.

ii) Der Nachweis der Akkumulation des Medikamentes in der vorgesehenen Dosierung und der Sicherheit und Angemessenheit dieser Dosierungsvorschrift ist zu erbringen. Dieser Nachweis ist durch zusätzliche klinische Sicherheitsnachweise zu erhärten.

iii) Bei Langzeitanwendung erhöht sich ganz offensichtlich die Wahrscheinlichkeit, daß andere Medikamente gleichzeitig verabreicht werden, so daß dem Problem der Wechselwirkung besondere Beachtung zukommt.

iv) Bei etwaigen nachteiligen saisonbedingten Reaktionen, wie z.B. Photosensibilität, ist ein entsprechender Unbedenklichkeitsnachweis zu erbringen. Treten nachteilige Reaktionen bei besonderen Patientengruppen auf (z.B. alten Leuten, Kindern), denen wahrscheinlich das Medikament späterhin verabreicht wird, so muß der Unbedenklichkeitsnachweis für solche Patienten erbracht werden.

v) Treten nachteilige Wirkungen bei einer bestimmten Patientengruppe auf, und ist dieses Medikament angeblich bei Gruppen mit Ausnahme solcher Patienten unbedenklich, dann ist der Unbedenklichkeitsnachweis anhand von Prüfungen mit einer adäquaten Anzahl von Patienten in der Teilgruppe, für die das Medikament vorgesehen ist, zu erbringen.

vi) Untersuchungen müssen gegebenenfalls dann durchgeführt werden, wenn ermittelt werden soll, ob bei Absetzen des Medikaments Entziehungserscheinungen oder ein Rebound-Effekt auftreten. Solche Auswirkungen sind vom bloßen Wiederaufflackern der eigentlichen Symptome möglichst zu unterscheiden.

vii) Treten unerwünschte Nebenwirkungen bei höherer als der empfohlenen Dosierung auf, muß der Unbedenklichkeitsnachweis anhand einer adäquaten Anzahl von Prüfungen im vorgesehenen Dosierungsbereich erbracht werden.

4. FIXE KOMBINATIONEN

(vgl. Erläuternde Hinweise für fixe Arzneimittelkombinationen)

Grundsätzlich gelten die vorliegenden Hinweise für neue fixe Kombinationen sowie für völlig neue Verbindungen. Die Bedingungen werden sich jedoch von Fall zu Fall nach der Art der Verbindungen und der Neuheit der fixen Kombination sowie ihrem vorgesehenen Anwendungsbereich richten.

NICHTSTEROIDALE ENTZÜNDUNGSHEMMENDE MITTEL ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER ERKRANKUNGEN

EINLEITUNG

Diese Hinweise sollten im Licht der allgemeinen Anforderungen in den Normen und Nachweisen (Richtlinie 75/318/EWG) verstanden werden.

1. DEFINITION

Dieses Dokument bezieht sich auf die Anträge auf Genehmigung nichtsteroidaler entzündungshemmender Mittel, die in erster Linie für die symptomatische Langzeitbehandlung von Erkrankungen wie chronische Polyarthritis und Osteoarthrose sowie von anderen Erkrankungen der Gelenke, Muskeln und Sehnen verwendet werden sollen. Diese Arzneimittel werden in den verschiedenen Sprachen gemeinhin mit Ausdrücken wie "Antirheumatikum" und "Antiphlogistikum" bezeichnet.

Diese Hinweise sollen nicht in erster Linie für Arzneimittel gelten, die eine Remission bewirken.

2. STADIEN KLINISCHER UNTERSUCHUNGEN

a) Initiale Kurzzeituntersuchungen bei Patienten (3 - 14 Tage)

Die bei Patienten durchgeführten initialen klinischen Untersuchungen sollen der Ermittlung der entzündungshemmenden Wirkung der Zubereitung sowie einiger bei Kurzzeitanwendung auftretender unerwünschter Reaktionen dienen und eine Abschätzung des ungefähren Dosierungsbereichs ermöglichen. Zumindest zu einigen dieser Untersuchungen sollten Vergleichstests mit Placebo-Verabreichungen durchgeführt werden.

b) Mittelfristige Untersuchungen bei Patienten (2 - 8 Wochen)

Bei den folgenden kontrollierten Untersuchungen empfiehlt es sich, die entzündungshemmenden Eigenschaften des Arzneimittels bei verschiedenen Dosisgaben mit denen von mindestens einem anderen gründlich erprobten Arzneimittel ähnlichen Typs zu vergleichen, das in vollwirksamen Dosen verabreicht wird.

c) Klinische Langzeituntersuchungen (siehe auch Hinweise für Arzneimittel für Langzeitverwendung

Da diese Mittel - zumindest für einige Indikationen - über sehr lange Zeiträume hinweg angewendet werden sollen, ist es von größter Bedeutung, daß ihre Wirkungen während der Verabreichung über einen längeren Zeitraum sowohl vom Standpunkt der Wirksamkeit als auch der Sicherheit aus untersucht werden.

1) Wirksamkeit

Das Muster der Langzeitwirkung von derartigen Arzneimitteln kann im allgemeinen in kontrollierten Studien, die sich für die wichtigeren geltend gemachten Indikationen auf bis zu 6 Monate erstrecken können, angemessen ermittelt werden.

Da derartige Arzneimittel in erster Linie bei chronischer Polyarthritis angezeigt sind, sollten sich die Langzeituntersuchungen auf diese Beschwerden erstrecken. Den bekannten jahreszeitlichen Veränderungen der chronischen Polyarthritis sollte bei der Durchführung dieser Versuche und bei der Bewertung der Ergebnisse Rechnung getragen werden.

Werden die Indikationen "Osteoarthrose" oder "Spondylitis ankylopoetica" geltend gemacht, müssen auch Langzeituntersuchungen bei diesen Erkrankungen durchgeführt worden sein, doch hängen Umfang und Dauer dieser Arbeiten von der Gesamtheit der über dieses Arzneimittel verfügbaren klinischen Nachweise ab, d.h. Vorliegen ähnlicher Untersuchungen über chronische Polyarthritis.

Bei klinischen Langzeituntersuchungen müssen alle weiteren Faktoren besonders beachtet werden, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, z.B. andere Behandlungsformen. Da sich diese Phase über längere Zeit erstreckt, werden die meisten Patienten gleichzeitig eine andere Therapie erhalten, die ebenfalls verzeichnet werden sollte. Insbesondere und ungeachtet der Art des Versuchs (Punkt b - c) kann im Bedarfsfalle ein analgetisches Arzneimittel, welches keine wesentliche entzündungshemmende Wirkung hat, als ergänzendes therapeutisches Mittel verwendet werden. Eine solche Behandlung sollte separat aufgezeichnet werden.

ii) Sicherheit

Betreffend die Anzahl der Patienten und die Behandlungsdauer wird auf die Hinweise über Arzneimittel für Langzeitverwendung hingewiesen. Die genauen Anforderungen schwanken angesichts der klimatischen Unterschiede in den einzelnen Ländern in gewissem Umfang; in gemäßigteren Klimazonen werden diese Arzneimittel normalerweise während des ganzen Jahres verabreicht, während in den wärmeren Ländern die Behandlung in den Sommermonaten gern ausgesetzt wird. Dennoch sollten die Versuche so ausgelegt sein, daß möglichen jahreszeitlich bedingten Schwankungen der nachteiligen Wirkungen Rechnung getragen wird.

Dosierung und Art der Anwendung sollten denjenigen entsprechen, die in der Praxis angewandt werden. Zu den untersuchten Patienten sollten in beträchtlicher Anzahl ältere Menschen gehören.

3. ANALGETISCHE UND ANTIPYRETISCHE WIRKUNG

Wird eine spezifische analgetische oder antipyretische Wirkung geltend gemacht oder impliziert, so muß diese Behauptung direkt in Kontrollversuchen geprüft werden, die auch einen kurzfristigen Doppelblindversuch im Vergleich mit einem Placebo sowie Vergleiche mit anderen Verbindungen umfassen.

4. KLINISCHE PARAMETER

Die klinischen Parameter in allen Studien müssen ein eindeutiges Bild davon vermitteln, in welchem Maße die Erkrankung, die Symptome und die Körperfunktionen beeinflußt werden. Die bestehenden Kriterien für die Diagnose und die Einstufung von chronischer Polyarthritis können hierfür als Grundlage angesehen werden.

5. EXTRAPOLATION VON ERGEBNISSEN

Da die verschiedenen Erkrankungen der Gelenke, Sehnen, Bursae usw., die normalerweise mit entzündungshemmenden und analgetischen Arzneimitteln behandelt werden, in pathologischer Hinsicht voneinander abweichen, müssen die therapeutischen Wirkungen eines Arzneimittels unter verschiedenen genau definierten und sorgfältig diagnostizierten klinischen Bedingungen untersucht werden. Eine Extrapolation der Ergebnisse auf andere Erkrankungen ist nur dann zulässig, wenn beide Erkrankungsarten sowohl pathologisch als auch klinisch in engem Zusammenhang stehen. Wo als Indikation für das Arzneimittel Polyarthritis chronica infantis angegeben wird, muß dies durch Untersuchungen gerechtfertigt werden, die an Kindern mit dieser Erkrankung durchgeführt worden sind.

6. NEBENWIRKUNGEN

Eine sorgfältige Untersuchung der Nebenwirkungen (Art, Häufigkeit und Schweregrad) ist unerläßlich. Für jede Behauptung, daß bestimmte Nebenwirkungen weniger häufig auftreten als bei anderen Produkten dieser Art, muß ein entsprechender Nachweis erbracht werden, der durch Verabreichung vollwirksamer Dosen erzielt wurde. Bei der Beurteilung des Produkts muß auch den Fragen der gastrointestinalen Verträglichkeit, der Wirkungen auf das Blut und die Hämatopoese, der Wirkungen auf die Blutplättchenaggregation, der angesichts der Pharmakologie und Toxikologie am Tier zu erwartenden unerwünschten Reaktionen und der Dosisrelation bei den wichtigsten schädlichen Nebenwirkungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Angaben über die Gründe eines vorzeitigen Therapieabbruchs bei klinischen Untersuchungen sollten verfügbar sein, da sie Licht auf den Schweregrad der Nebenwirkungen werfen können.

Wenn die pharmakologischen und/oder toxikologischen Daten darauf schließen lassen, daß ein Arzneimittel die Immunreaktion stimulieren oder unterdrücken bzw. das Immunsystem signifikant stören kann, sollte unter Anwendung therapeutischer Dosen festgestellt werden, ob diese Wirkungen in klinischer Hinsicht von Bedeutung sind.

7. WECHSELWIRKUNGEN

Während der klinischen Versuche ist auf Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verordneten Arzneimitteln zu achten, und alle gleichzeitigen Verordnungen sollten genau aufgezeichnet werden.

Spezielle Untersuchungen auf mögliche Welchselwirkungen mit besonderen Arzneimitteln, die gleichzeitig eingenommen werden können, sind durchzuführen, wenn berechtigterweise angenommen werden kann, daß solche Wechselwirkungen vorliegen.

ANTIEPILEPTIKA / ANTIKONVULSIVA

1. ALLGEMEINES

Die folgenden Hinweise betreffen in erster Linie die klinische Beurteilung von Arzneimitteln, die für die Langzeitanwendung bei epileptischen Erkrankungen vorgesehen sind. Sorgfältig geplante und überwachte klinische Langzeitstudien sind unerläßlich und sollten zusammen mit Kurzzeitstudien über besondere Aspekte der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit vorgelegt werden. Die bisherige Erfahrung hat gezeigt, daß sowohl Hersteller als auch Ärzte - ungeachtet jeglicher rechtlicher Verpflichtung - derartige Arzneimittel nach Möglichkeit auch nach der Registrierung und nach dem Inverkehrbringen beobachten sollten, um ungewöhnliche Wirkungen, unerwünschte Langzeitreaktionen oder Veränderungen in der therapeutischen Wirkung über einen langen Zeitraum hinweg festzustellen (siehe auch erläuternde Hinweise für Medikamente für Langzeitanwendung).

2. KLINISCHE PRÜFER

Abgesehen von der allerersten Phase der Verträglichkeitsuntersuchungen ist es generell wünschenswert, daß die klinische Beurteilung von Antiepileptika von Klinikern mit Erfahrungen in der medizinischen Beurteilung und der Behandlung von Epilepsie durchgeführt wird.

3. AUSWAHL VON PATIENTEN

Insbesondere in den ersten Phasen der therapeutischen Untersuchungen ist es ratsam, Personen auszuwählen, die an einer oder mehreren genau definierten Arten epileptischer Anfälle mit bekannter Häufigkeit leiden. Bei den für die therapeutischen Hauptuntersuchungen ausgewählten Patienten sollte vorzugsweise eine stabile Form der Epilepsie vorliegen, und wenn sie bereits Arzneimittel erhalten haben, muß die therapeutische Wirkung früherer Behandlungen bekannt sein. Verschiedene Untersuchungen sollten auch eine Prüfung des therapeutischen Ergebnisses bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Epilepsie umfassen.

Es wird anerkannt, daß neue Antiepileptika im Interesse des Patienten häufig in Verbindung mit anderen fest eingeführten Arzneimittelbehandlungen beurteilt werden müssen, und in den ersten Beurteilungsstadien wird dieser Weg generell notwendig sein. Patienten, die in bezug auf bestehende Arzneimittel nur unvollständig überwacht werden, stellen für die Untersuchungen zur Feststellung des Wirkungsspektrums des neuen Arzneimittels eine wichtige Untergruppe dar. In solchen Fällen ist es von ausschlaggebender Bedeutung, daß die früher verabreichten Arzneimittel über einen ausreichend langen Zeitraum hinweg verschrieben worden sind, um einen Gleichgewichtszustand zu erreichen. Die Blutspiegel dieser früheren Behandlungen müssen bekannt und stabil sein, und sie sollten auch nach Verabreichung des neuen Mittels weiterhin beobachtet werden. Steht die Wirksamkeit des neuen Mittels in Verbindung mit anderen Mitteln fest, so ist es ebenso wichtig, die Wirksamkeit des Arzneimittels zu beurteilen, wenn es allein verabreicht wird. Während anfängliche therapeutische Untersuchungen für gewöhnlich nur an stationären Patienten durchgeführt werden, ist es notwendig, in den späteren Phasen die Wirksamkeit und Sicherheit des Testmittels auch an ambulanten Patienten einschließlich denen zu untersuchen, die ihren normalen täglichen Arbeiten nachgehen.

4. PHARMAKOKINETIK UND BIOVERFÜGBARKEIT

Unter den verfügbaren Antiepileptika gibt es mehrere Beispiele für kinetische Probleme, die für die therapeutische Überwachung von Bedeutung sind (nicht-lineare Kinetik, Veränderungen bei den eiweißbindenden aktiven Metaboliten usw.). Eingehende kinetische Untersuchungen sind daher insbesondere für solche Arzneimittel erforderlich; sie sollten Informationen über den Grad individueller Veränderungen der klinisch relevanten kinetischen Parameter umfassen. Aus diesem Grunde sollten Daten über solche Parameter für eine angemessene Anzahl von Patienten vorgelegt werden. Diese Untersuchungen stehen häufig in enger Beziehung zu den Untersuchungen über Wechselwirkungen von Arzneimitteln (siehe unten).
Die bekannten Antiepileptika haben bestimmte Merkmale (so z.B. eine geringe therapeutische Breite und/oder komplexe Relationen zwischen Dosisgabe und Serumspiegel), aus denen sich Probleme der Bioverfügbarkeit ergeben. Sofern eine neue Substanz bestehenden Arzneimitteln chemisch ähnlich ist, so muß diesen Problemen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden (siehe erläuternde Hinweise über Bioverfügbarkeit).

5. WIRKSAMKEITSKRITERIEN

Bei den anfänglichen Untersuchungen sind kontinuierliche Beobachtungen wünschenswert. In dieser Phase und später ist der wichtigste klinische Parameter für die Wirksamkeit die Verringerung der Häufigkeit der Anfälle. Bei der Beurteilung von ambulanten Fällen, insbesondere von Petit-mal-Anfällen, ist möglicherweise die Anwendung von Telemetrie ratsam. Auswirkungen auf das EEG und das Verhalten sollten zumindest bei einigen Untersuchungen systematisch registriert werden, unabhängig davon, ob sie mit der antikonvulsiven Wirkung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen oder nicht. Bei den späteren Studien sollte eine Verringerung sowohl der Häufigkeit als auch des Schweregrades der Anfälle unter kontrollierten Bedingungen gemessen und quantifiziert werden. Gleichzeitig muß darauf geachtet werden, daß auch die soziale Kapazität und die Arbeitsfähigkeit bewertet werden. Bei der Abschätzung des Nutzens des Arzneimittels darf auch die Verringerung der unerwünschten Reaktionen nicht außer acht gelassen werden. Es wird empfohlen, Daten über die Wirkung von mehr als einer Dosis einzuholen; der Serumspiegel soll überwacht werden (siehe Punkt 7).

6. VERGLEICHENDE STUDIEN

Die alleinige Anwendung von Placebos bei Konvulsionspatienten sollte vermieden werden, doch sollte die Anwendung von Placebo-Vergleichen möglich sein (sie ist zweckmäßig), wenn der Nutzen eines neuen Arzneimittels beurteilt werden soll, das zusätzlich zu einer bekannten aber unzulänglichen Behandlungsweise verabreicht wird. Im Rahmen der Beurteilung der Wirkung bei einigen anderen Epilepsiearten (z.B. Petit-mal) kann ein neues Arzneimittel auch im Vergleich zu einem Placebo getestet werden. Da bei einer spastischen Epilepsie ein vollständiger Placebo-Vergleich nicht immer durchgeführt oder ethisch akzeptabel sein wird, ist es in den späteren Phasen der Bewertung wichtig, daß (randomisierte) kontrollierte klinische Versuche durchgeführt werden, in denen das Arzneimittel mit anderen Mitteln oder mit Arzneimittelkombinationen verglichen wird, die normalerweise bei derartigen Anfällen verabreicht werden.

7. SERUMSPIEGEL

Eine Beurteilung der Dosis-/Wirkung-Relation (sowohl therapeutische Wirkung als auch dosisabhängige Nebenwirkungen) sollte nicht als abgeschlossen betrachtet werden, bevor kein klares Bild über die therapeutische und toxische Wirkungsbreite des Arzneimittels unter Einbeziehung von Serumspiegeluntersuchungen gewonnen worden ist. Letztere sind besonders wichtig bei der Festlegung, ob eine Überwachung der Serumkonzentration für die Therapie wichtig und praktisch ratsam ist.

Werden andere Überwachungsparameter vorgeschlagen, wie beispielsweise Speichelabsonderung, so müssen deren Wertigkeit und Verlässlichkeit hinreichend untersucht werden.

8. NEBENWIRKUNGEN

Während der Behandlung auftretende Ereignisse sollten sorgfältig registriert werden; dabei soll besonders auf neurologische und psychologische Veränderungen geachtet werden (z.B. Auswirkungen auf Denkprozesse, Gang, Sprache, Koordinierung, Nystagmus oder Lethargie) sowie auf Probleme, die bei Langzeitanwendungen entstehen können; die klinischen Beobachtungen sind durch entsprechende Labortests zu ergänzen.

9. WECHSELWIRKUNGEN

Die antiepileptische Pharmakotherapie besteht nicht selten in einer Kombination von zwei oder mehreren Arzneimitteln; daher ist es von besonderer Bedeutung, daß Untersuchungen zum Nachweis klinisch wichtiger Wechselwirkungen von Arzneimitteln durchgeführt werden. Solche Untersuchungen sollten jene Antiepileptika-Kombinationen umfassen, die wahrscheinlich in der Praxis angewendet werden und solche, die wahrscheinlich Wechselwirkungen herbeiführen.

Viele der bestehenden Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin) sind auch dafür bekannt, daß sie den Metabolismus anderer Arzneimitteltypen stören und Enzyminduktion oder -inhibition zur Folge haben; es ist daher empfehlenswert, Untersuchungen im Hinblick auf die Ermittlung derartiger Auswirkungen durchzuführen, insbesondere wenn es sich um Arzneimittel handelt, die in kritischen Dosen verabreicht werden (z.B. Herzglykoside, Antikoagulantien, orale empfängnisverhütende Mittel), oder wenn Wechselwirkungen mit Alkohol auftreten.

10. VERSUCHSDAUER

Die in den Hinweisen für Arzneimittel für Langzeitanwendung aufgeführten Grundsätze gelten eindeutig für die Antiepileptika/Antikonvulsiva. Gut dokumentierte Beobachtungen an Patienten, die 12 Monate lang behandelt wurden, sollten zur Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilung dieser Medikamente in der Langzeitanwendung verfügbar sein.

11. BESONDERE BEHAUPTUNGEN

Von neuen Antiepileptika wird zuweilen behauptet, daß sie besondere Eigenschaften besitzen, z.B. psychostimulierende Wirkungen. Solche Behauptungen müssen durch überwachte klinische Versuche, die speziell zu diesem Zweck angelegt worden sind, erhärtet werden.

12. FIXE ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN

Verschiedene Epilepsiepatienten werden mit zwei oder mehreren Antiepileptika behandelt. Jedoch ist die anfängliche individuelle Abstimmung der Dosis jedes Arzneimttels in solchen Fällen wegen der individuellen Unterschiede in den Dosis-/Wirkungskurven, der unterschiedlichen Kinetik und der zuweilen geringen therapeutischen Breite besonders wichtig. Sofern kein besonderer Grund dafür vorhanden ist, ist die Verabreichung von fixen Kombinationen von Arzneimitteln für konvulsive Erkrankungen generell unerwünscht; sie werden wahrscheinlich nicht akzeptiert, bis - oder vorausgesetzt daß - umfangreiche Versuche über einige Jahre hinweg ergeben haben, daß eine spezielle Mischung tatsächlich nützlich ist und in der Praxis gut vertragen wird (siehe Hinweise für fixe Arzneimittelkombinationen).

13. KINDER

Gemäß Richtlinie 75/318/EWG Teil 3, Kapitel III, letzter Absatz, dürfte ein Epileptikum für uneingeschränkte Verwendung bei Kindern so lange unzulässig sein, bis ausreichende Erfahrung mit verschiedenen Gruppen und Patiententypen gesammelt worden ist (z.B. Spasmen im Kleinkindalter, akinetische Anfälle), damit Dosierung, Serumspiegel und Wirksamkeit bestimmt werden können. Es sollten Langzeituntersuchungen konzipiert werden, um mögliche Auswirkungen auf Lernfähigkeit, Intelligenz, Wachstum und Pubertät nachweisen zu können. Wie in Paragraph 1 ausgeführt, kann es notwendig sein, solche Untersuchungen nach dem Inverkehrbringen durchzuführen.

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE BIOVERFÜGBARKEIT

1. ALLGEMEINES

Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit dienen der Beurteilung der in-vivo-Wirkung von Dosierungsformen. Sie erfordern generell Kenntnisse über die Pharmakokinetik des Arzneimittels. Global gesehen, gibt es zwei Arten von Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit:

a) Untersuchungen, die im Entwicklungsstadium eines neuen Erzeugnisses durchgeführt werden und
b) Vergleiche zwischen bekannten und neuen Formulierungen.

In der Richtlinie 75/318/EWG wird sowohl im pharmakologischen Teil (2. Teil, Kapitel I Abschnitt G) als auch im Teil über klinische Pharmakologie (3. Teil, Kapitel II, Absatz 2A, 1c) auf die Notwendigkeit pharmakokinetischer Untersuchungen hingewiesen, dagegen sind die Anforderungen hinsichtlich der Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit in dieser Richtlinie nicht festgelegt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Berichte über die verschiedenen in der Richtlinie festgelegten pharmakologischen, pharmakokinetischen und therapeutischen Untersuchungen in bezug auf ein medizinisches Erzeugnis genaue Angaben über die Resorption und den Verbleib des Arzneimittels enthalten, auf deren Grundlage von der in Verkehr zu bringenden Form genaue Schlußfolgerungen über die Zweckmäßigkeit und Verläßlichkeit seiner Bioverfügbarkeit gezogen werden können. Es entstehen jedoch immer wieder spezifische Situationen, in denen die Frage der Bioverfügbarkeit besondere Bedeutung erlangt und gegebenenfalls ausgedehnterer und eingehenderer Untersuchungen bedarf. Auf einige dieser Situationen wird in diesen Hinweisen eingegangen.

Es ist zu beachten, daß eine Anzahl Themen, die in der Regel als Aspekte der Bioverfügbarkeit behandelt werden, genau genommen ins Gebiet der Pharmakokinetik gehören; für diese Materie wird auf die getrennt vorliegenden Hinweise zur Erläuterung pharmakokinetischer Untersuchungen am Menschen hingewiesen.

2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

Zum Zweck dieser Aufzeichnung sind unter dem Begriff der Bioverfügbarkeit die Geschwindigkeit und der Grad der Abgabe des in einem Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffs oder seines therapeutischen Gehalts an einen Wirkungsort zu verstehen, wenn ein Arzneimittel in einer besonderen pharmazeutischen Form verabreicht wird. Die Bioverfügbarkeit ist eine Eigenschaft dieser Form und läuft nicht unbedingt parallel zu bestimmten pharmakologischen oder therapeutischen Wirkungen. Die Bioverfügbarkeit wird in der Regel durch den Grad und die Geschwindigkeit der Resorption eines Arzneimittels aus seiner pharmazeutischen Form bestimmt, doch können andere wichtige Bestimmungsfaktoren wie "first-pass"-Metabolismus auftreten. Eine Unterscheidung zwischen "absoluter" Bioverfügbarkeit einer gegebenen pharmazeutischen Form im Vergleich zu derjenigen (100 %) nach intravenöser Verabreichung, und "relativer" Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer anderen Form, die auf anderem als intravenösem Weg (z.B. Tabletten und Kapseln) verabreicht wird, könnte nützlich sein. Die Konzentration am Wirkungsort ist selten direkt messbar, so dass oft indirekte Parameter angewandt werden müssen (siehe Absatz "Parameter").

3. PARAMETER

Fragen der Bioverfügbarkeit stellen sich am häufigsten bei oral verabreichten Arzneimitteln; im Hinblick auf solche Arzneimittel wurden die vorliegenden Hinweise abgefaßt. In diesen Fällen ist die zweckmäßigste Messung der Bioverfügbarkeit in der Regel die Konzentrations-Zeit-Kurve im Blut des Wirkstoffs und/oder des aktiven Bestandteils oder der Metaboliten, da dies vermutlich die erzielte Konzentration am Wirkungsort wiedergibt. Die Verabreichung auf anderen Wegen wird jedoch gelegentlich ähnliche Probleme aufwerfen, die einen vergleichbaren (wenn auch unterschiedlichen Ansatz) erfordern. Untersuchungen der Konzentrationen im Blut sind oftmals nicht durchführbar, und in anderen Fällen sind sie für die Auswirkungen des Mittels nicht direkt relevant; dann können andere Messungen der Konzentrationen (z.B. im Urin), der pharmakologischen Wirkungen oder therapeutischen Wirksamkeit unter Anwendung empfindlicher und reproduzierbarer Methoden annehmbar und gelegentlich realistischer sein.

Es scheint hier nicht angezeigt, detaillierte Regeln für die Methode der Untersuchung der Bioverfügbarkeit aufzustellen, doch soll hier auf einige allgemeine Punkte hingewiesen werden:

a) Die Resorption eines Arzneimittels im menschlichen Körper kann durch genetische, umwelt-, diät- und ernährungsbedingte Faktoren sowie das Alter und frühere Einnahmen desselben Arzneimittels beeinflußt werden; um jene nicht mit den Zubereitungen in Verbindung stehenden Faktoren auszuschalten oder zumindest möglichst gering zu halten, müssen vergleichende Untersuchungen unter genau festgelegten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Bei solchen Untersuchungen wird generell nach dem "crossover "-Verfahren vorgegangen, wodurch weniger Testpersonen erforderlich werden als bei parallel laufenden Untersuchungen. Die Untersuchung bei Verwendung stabiler, durch Isotopen markierter und nicht markierter Arzneimittel gestattet gleichzeitige Verabreichung bei unterschiedlichen Arten der Anwendung, was das Protokoll vereinfacht.

b) Zuweilen besteht Grund dafür, neben den Untersuchungen der Bioverfügbarkeit, die normalerweise bei leerem Magen durchgeführt werden, zur Feststellung des Verbleibs eines Arzneimittels kinetische Untersuchungen bei vollem Magen durchzuführen, wie es bei der Einnahme des Mittels in der Praxis oft der Fall ist.

4. ANTRÄGE MIT VOLLSTÄNDIGER KLINISCHER DOKUMENTATION

Für Arzneimittel mit neuen chemischen Stoffen und für neue Darreichungsformen bekannter Stoffe kann angenommen werden, dass alles in der Richtlinie 75/318 genannte Material unterbreitet wird. Wie weiter oben dargelegt, können dadurch ohne weiteres alle Informationen über die Bioverfügbarkeit der endgültigen Zubereitung erfasst werden, die für Schlussfolgerungen erforderlich sind.
In einigen Situationen sind jedoch voraussichtlich eingehendere und ausgedehntere Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit erforderlich, wie zum Beispiel in folgenden Fällen:

a) wenn die Ergebnisse irgendwelcher an Tieren oder Menschen durchgeführter Untersuchungen stark unterschiedlich sind und die Möglichkeit besteht, daß diese Unterschiede hinsichtlich der Resorption insbesondere auf die Herstellung zurückzuführen sind,

b) wenn eine genaue Dosierung der verabreichten Mittel von besonderer Bedeutung ist, z.B. wegen einer steilen Dosis/Wirkungs-Kurve und/oder einer geringen Spanne zwischen therapeutischer und toxischer Dosis und/oder wenn bei Unwirksamkeit des Mittels eine Gefahr für den Patienten gegeben ist,

c) wenn der betreffende Stoff einem anderen, der bekanntermassen Probleme der Bioverfügbarkeit aufwirft, sehr ähnlich ist,

d) wenn wegen der physikalisch-chemischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels jede spätere Änderung der pharmazeutischen Formulierung oder Herstellung Änderungen der Bioverfügbarkeit zur Folge hat,

e) wenn das angewandte pharmazeutische Verfahren ungewöhnlich ist oder die Konstanz der Bioverfügbarkeit schwierig vorherzusehen ist. Dies kann zum Beispiel bei Tabletten mit Schutzumhüllung der Fall sein, wenn der Wirkstoff langsam freigesetzt wird oder einen nur sehr geringen Teil der gesamten Zubereitung ausmacht.

f) wenn ein Erzeugnis mehr als einen Wirkstoff enthält, soweit theoretische oder experimentelle Gründe zur Annahme bestehen, daß einer dieser Wirkstoffe die Bioverfügbarkeit des bzw. der anderen möglicherweise erhöht oder vermindert.

5. ANTRÄGE OHNE VOLLSTÄNDIGE DOKUMENTATION

Bestimmte Anträge beziehen sich auf neue Spezialitäten, die in ihrer Zusammensetzung bereits bestehenden Spezialitäten sehr ähnlich oder mit diesen sogar identisch sind. Bei anderen Anträgen handelt es sich um Änderungen bereits vorhandener Erzeugnisse. In solchen Fällen ist selbstverständlich keine Wiederholung aller mit den ursprünglichen Spezialitäten vorgenommenen Untersuchungen notwendig. Wesentlich ist die Beantwortung der Frage, ob die ältere und die neuere Formulierung biologisch äquivalent sind (siehe Anhang) und ob es wahrscheinlich ist, daß irgendwelche Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen diesen Formulierungen signifikante Veränderungen im Hinblick auf die Wirksamkeit und/oder Sicherheit herbeiführen.

Folgende Grundsätze sind anzuwenden:

a) Bestehen größere Unterschiede gegenüber der ursprünglichen Zubereitung oder stellen sich medizinisch bekannte Probleme, die unter "Anträge mit vollständiger klinischer Dokumentation" aufgeführt sind, so sind klinisch und statistisch ausreichende Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit mit direktem Vergleich der Wirkungen beider Zubereitungen im Menschen erforderlich, um Schlußfolgerungen zu ziehen. Eine nützliche Ergänzung dieser Untersuchungen sind pharmakokinetische Untersuchungen und therapeutische Versuche.

b) In jenen anderen Fällen, wo ein bekanntes Erzeugnis nur geringfügig geändert wird, sollte ein geeigneter in-vitro-Vergleich, z.B. der Auflösungszeiten oder der für die Freisetzung des Wirkstoffs notwendigen Zeit, zwischen der älteren und der neueren Formulierung vorgenommen werden.

6. FÄLLE, IN DENEN DIE BIOVERFÜGBARKEIT KEINER UNTERSUCHUNG BEDARF

Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit sind im allgemeinen nicht erforderlich:

a) bei ausschließlich zu intravenöser Verabreichung bestimmten Arzneimitteln;

b) bei Arzneimitteln für topische therapeutische Anwendung (dies schliesst jedoch Untersuchungen ihres Übergangs in den allgemeinen Kreislauf nicht unbedingt aus);

c) bei oral einzunehmenden Arzneimitteln, die nicht resorbiert werden müssen (dies schließt jedoch die Notwendigkeit von Untersuchungen ihres Übergangs in den allgemeinen Kreislauf nicht unbedingt aus);

d) wenn sich ein Arzneimittel nur im Hinblick auf die Menge des Wirkstoffs von einem anderen derselben Zubereitung und dem gleichen Verhältnis von Wirkstoff und Hilfsstoffen, das vom gleichen Hersteller erzeugt wird, nur hinsichtlich der Menge des Wirkstoffs unterscheidet, sofern die Bioverfügbarkeit des zweiten Erzeugnisses nachgewiesen worden ist und beide Erzeugnisse den Erfordernissen eines geeigneten in-vitro-Tests genügen;

e) bei neuformulierten, jedoch mit dem früheren Arzneimittel des gleichen Herstellers (abgesehen vom Farbstoff, Süßstoff oder Konservierungsmittel) identischen Mitteln, sofern die Bioverfügbarkeit des letztgenannten Mittels bekannt ist und beide Formen den Anforderungen eines geeigneten in-vitro-Tests genügen.

d) Wenn sich ein Arneimittel nur im Hinblick auf die Menge des Wirkstoffs von einem anderen derselben Zubereitung und dem gleichen Verhältnis von Wirkstoff und Hilfsstoffen, das vom gleichen Hersteller ....

ANHANG

Definition von Bioäquivalenz der FDA (Federal Register, Vol. 42, Nr. 5, 7. Januar 1977

"Unter bioäquivalenten Arzneimitteln" versteht man pharmazeutische Äquivalente oder pharmazeutische Alternativen, deren Resorptionsgeschwindigkeit und -grad keinen signifikanten Unterschied aufweisen, wenn sie bei derselben molaren Dosis des therapeutischen Anteils unter ähnlichen Versuchsbedingungen - einfache oder mehrfache Dosis - verabreicht werden. Verschiedene pharmazeutische Äquivalente bzw. pharmazeutische Alternativen können bezüglich ihres Resorptionsgrades, nicht jedoch bezüglich ihrer Resorptionsgeschwindigkeit äquivalent sein und können doch als bioäquivalent betrachtet werden, weil solche Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit beabsichtigt sein können und dementsprechend auf dem Etikett angegeben sind, weil sie für das Erzielen wirksamer Arzneimittelkonzentrationen im Körper bei chronischer Anwendung unwichtig sind oder weil sie in bezug auf ein bestimmtes geprüftes Arzneimittel medizinisch nicht signifikant sind.

Drucksache 487/84

KLINISCHE PRÜFUNG VON ARZNEIMITTELN FÜR DIE BEHANDLUNG CHRONISCHER PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSSERKRANKUNGEN

1. EINLEITUNG

Arzneimittel zur Beeinflussung der peripheren Hämodynamik - gleichgültig, ob sie auf die Gefäßwände oder das Blut selbst einwirken oder aber anderweitig wirksam sind - werden generell zur Erleichterung der Beschwerden bei Claudatio intermittens (intermittierendem Hinken), bei Schmerzen in Ruhelage oder bei vasospastischen Symptomen in Verkehr gebracht.
Der Wert der für diese Erkrankungen zur Verfügung stehenden Arzneimittel ist umstritten, und die Verläßlichkeit bzw. Zweckmäßigkeit vieler klinischer Prüfungen mit diesen Erzeugnissen ist fragwürdig.

2. ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

Der klinische Teil der für Arzneimittel dieser Art vorzulegenden Unterlagen sollte den allgemeinen Normen für gute Untersuchungspraktiken entsprechen. Insbesondere gilt folgendes:

a) Den genannten Indikationen sollten Prüfungen zugrunde liegen, aus denen direkt eine klinisch relevante und statistisch signifikante Wirkung auf die Symptome der Patienten oder den Krankheitsverlauf hervorgeht, und nicht nur pharmakodynamische Ergebnisse oder Labordaten.

b) Ergebnisse, die sich auf spezifische pathologische Zustände, Patiententypen oder Darreichungsformen beziehen, sollten nicht ungerechtfertigt auf andere Situationen extrapoliert werden.

c) Die Gründe für ein vorzeitiges Abbrechen der Prüfung durch die Patienten sollten - soweit möglich - aufgezeichnet werden.

d) Aufmerksamkeit sollte der Langzeitwirksamkeit und Sicherheit dieser Erzeugnisse sowie auch allen Wirkungen bei Absetzen der Arzneimittel geschenkt werden.

3. SPEZIFISCHE EMPFEHLUNGEN

Hinsichtlich der Planung und Analyse klinischer Prüfungen, die Teil der vorzulegenden Unterlagen sind, werden die Antragsteller dringend darauf hingewiesen, folgende Punkte zu beachten. Diese Punkte werden zwar in erster Linie für Prüfungen in bezug auf Claudatio intermittens aufgeführt, doch gelten verschiedene von ihnen auch für Untersuchungen in bezug auf andere periphere ischämische Erkrankungen.

a) Definition des Patientengutes

Um gültige Vergleiche anstellen und homogene Analyse-Untergruppen bilden zu können, ist es unerläßlich, Versuchspersonen zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in bezug auf verschiedene Variable zu charakterisieren, und zwar insbesondere:

i) Art, Lokalisation und Ausmass der peripheren Gefässerkrankung, die so objektiv wie möglich bestimmt werden sollte. Die bei diesen Patienten oft durchgeführte Angiographie ist hierbei sehr nützlich.

ii) Dauer und Schwere der klinischen Symptome. Bei Untersuchungen, die die unteren Gliedmaßen betreffen, dürfen nur Patienten mit ausgesprochener Gehbehinderung für die Prüfung ausgewählt werden.

iii) Relevante Eßgewohnheiten und Körpergewicht.

iv) Alkoholgenuß, Rauchergewohnheiten.

v) Verwendung sonstiger Arzneimittel.

vi) relevante Begleiterkrankungen (z.B. Diabetis, Hypertension).

vii) Grand der üblichen körperlichen Betätigung.

Veränderungen in bezug auf iii), iv), v), vi) und vii) während der Prüfung sind aufzuzeichnen.

b) Kontrollen

Da bei den Symptomen der peripheren Ischämie spontane Schwankungen auftreten können und der Verlauf dieser Symptome von Faktoren wie Übungen oder anderen Verhaltensmaßnahmen usw. sehr stark beeinflußt werden kann, müssen behandelte Patienten mit einer zeitlich parallel laufenden Kontrollgruppe verglichen werden. Da die Vorzüge aller bestehenden Arzneimittel in diesem Bereich stark umstritten sind, kann kein geeignetes Referenzpräparat vorgeschlagen werden, d.h. daß der Vergleich zum gegenwärtigen Zeitpunkt mit einem Placebo durchgeführt werden sollte.

c) Auswahl der Patienten

Es sollten ambulante Patienten mit stabiler Claudatio intermittens, in der Regel in nicht fortgeschrittenem Zustand chronischer Gefäßerkrankungen, ausgewählt werden. In diesem Dokument sollte "stabil" so definiert werden, daß in den vorangegangenen drei Monaten keine signifikante Veränderung bezüglich der Schwere der Symptome aufgetreten ist.

Ein langer Beobachtungszeitraum ist erforderlich, um die Veränderungen der Symptome zu charakterisieren, und um den Zustand der Patienten durch Anwendung allgemeiner Maßnahmen, wie Übungen, Einschränkung des Tabak- und Alkoholgenusses, angemessene Ernährung und Behandlung gleichzeitig bestehender Krankheiten, zu stabilisieren; diese Maßnahmen sollten während des gesamten Versuchszeitraums so konstant wie möglich durchgeführt werden.

Vor Beginn des eigentlichen Versuchs wird den unter obigen Bedingungen als "stabil" betrachteten Patienten in einer run-in-Periode ein Placebo verabreicht, wodurch die Stabilität ihres Zustandes kontrolliert und ihr allgemeiner Gesundheitszustand beurteilt werden soll. In run-in-Periode sollten in Abständen (von beispielsweise 2 Wochen) geeignete Standard-Übungstests durchgeführt werden, bis ausreichend reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden. Erfahrungen haben gezeigt, daß ein Zeitraum von 4 bis 6 Wochen hier oftmals ausreicht.

Nach dieser run-in-Periode sollten die Patienten randomisiert den Arzneimittel- bzw. Placebo-Testgruppen zugewiesen werden.

d) Parameter

Die wichtigsten Parameter sind diejenigen, die die Messung der angegebenen klinischen Wirkung widerspiegeln.

Jede angegebene Wirkung auf Claudatio intermittens sollte in standardisierten Belastungstests, z.B. bei Verwendung einer Tretmühle, geprüft werden. Solche Tests sollten bei kontrollierten Temperaturen und mit längeren Akklimatisierungszeiten durchgeführt werden. Diese Untersuchungen können durch eine Selbstbeurteilungsskala ergänzt werden, der eine Beurteilung der erzielten Besserung durch den Patienten selbst zugrunde liegt.

Während die in diesem Bereich entwickelten Arzneimittel das Ergebnis rein objektiver Untersuchungen verschiedener Art (zum Beispiel der Venenverschluß -Plethysmographie, Xenon Clearence zur Messung der Durchblutung in den Muskeln, Doppler-Blutdruckmessungen, Oszillometrie, Kalorimetrie, Muskel p 02) beeinflussen können, scheint bisher kein solches Verfahren zu bestehen, das völlig zuverlässig ist und in brauchbarem Umfang mit den klinisch gewünschten Wirkungen korreliert. Solche Verfahren mögen beim Screening neuer Erzeugnisse von gewissem Wert sein, doch wenn ein Antragsteller angeben möchte, daß solch ein Verfahren tatsächlich den klinischen Nutzen eines Erzeugnisses beweist, muß dessen Zweckmäßigkeit nachgewiesen werden.

e) Vergleichende Prüfungen

i) Um spontane Schwankungen im Krankheitsverlauf berücksichtigen und mögliche Entwicklungen bezüglich der Verträglichkeit sowie verschiedene verzögerte nachteilige Wirkungen feststellen zu können, sollte der doppelte Blindversuch über einen längeren Zeitraum (6 bis 12 Monate) durchgeführt werden.

ii) Bei der Aufnahme von Patienten in die Studie sollten jahreszeitlich bedingte Einflüsse auf diese Erkrankungen und das Auftreten von Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

iii) Jedes relevante Ereignis, das nach Abbruch der Behandlung während oder nach der Prüfung eintritt, ist zu berücksichtigen.

f) Ergebnisanalyse

Es ist unwahrscheinlich, daß eine erzielte klinische Wirkung bei sämtlichen Arten der behandelten Patienten auftritt. Um einen klaren Eindruck zu gewinnen, ist es daher erforderlich, eine sorgfältige Analyse der bei den im voraus festgelegten Untergruppen (siehe Abschnitt a)) erzielten Ergebnisse durchzuführen.

PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN BEIM MENSCHEN

ALLGEMEINES

Die vorliegenden Hinweise sind dazu bestimmt, Erläuterungen zu geben und den Antragstellern bei der Interpretation der vorklinischen und klinischen pharmakokinetischen Prüfungen für neue Arzneimittel - ungeachtet ihrer Art, Wirkungsweisen oder Verabreichungswege - Hilfestellung zu leisten.

Diese Hinweise sind im Lichte der Vorschriften und Nachweise in Richtlinie 75/318/EWG zu betrachten und sollen lediglich dazu dienen, Antragsteller bei der Auslegung dieser Vorschriften und Nachweise bezüglich der spezifischen Probleme pharmakokinetischer Untersuchungen, einschließlich des Stoffwechsels von Arzneimitteln bei gesunden Probanden und Patienten, zu unterstützen.

Diese Hinweise berücksichtigen lediglich allgemeine Regeln; nicht alle aufgeführten Punkte haben notwendigerweise für jeden Stoff Gültigkeit; jede Untersuchung sollte daher unter Berücksichtigung der Eigenschaften und Indikationen des betreffenden Arzneimittels geplant und gestaltet werden.

Die Relationen zwischen Dosis, Plasmakonzentrationen und therapeutischen oder toxischen Wirkungen sollten, sofern durchführbar, untersucht werden. Pharmakokinetische Untersuchungen sind grundsätzlich erforderlich, damit Arzneimittel unter den besten Wirksamkeits- und Sicherheitsbedingungen angewandt werden können. Sie sind wichtig, um Therapie-Schemata aufzustellen, um ihre Bedeutung zu beurteilen oder um Dosierungen auf bestimmte Patienten abzustimmen. Dies gilt insbesondere für Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und für solche Arzneimittel, bei denen eine enge Relation zwischen Plasmakonzentrationen und therapeutischen und/oder toxischen Wirkungen nachgewiesen oder erwartet werden kann.

In einigen Fällen können pharmakokinetische Untersuchungen unmöglich oder nur begrenzt möglich sein, z. B. wo ihre Ausführung unüberwindbare Schwierigkeiten bereitet oder Risiken für die Testpersonen mit sich bringen würde; in diesen Fällen basiert die Anwendung des Arzneimittels teilweise oder vollständig auf pharmadodynamischen und klinischen Untersuchungen.

Die vorliegenden Hinweise gliedern sich in zwei Abschnitte:

I. ZU UNTERSUCHENDE PHARMAKOKINETISCHE FAKTOREN; dieser Abschnitt behandelt

(1) Resorption,
(2) Verteilung,
(3) Ausscheidung

sowie die Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

und

II. UNTERSUCHUNGSMETHODIK UND -BEDINGUNGEN; dieser Abschnitt behandelt

(1) Wahl der Verabreichung (Weg, Dosis, Dosenintervalle),
(2) Wahl der Testperson (Probanden, Patienten mit relevanten Erkrankungen, Patienten mit sonstigen störend einwirkenden Erkrankungen),
(3) Wahl der Methodik: Probenahme und Analyse, Verarbeitung der Daten und Statistik..

I. ZU UNTERSUCHENDE PHARMAKOKINETISCHE FAKTOREN

1. RESORPTION

Sowohl Geschwindigkeit als auch Ausmass der Resorption des Wirkstoffs oder des therapeutischen Prinzips sollten bekannt sein.

Es sollten Angaben über die Bioverfügbarkeit, auf die in den Hinweisen zur Erläuterung der Untersuchung über die Bioverfügbarkeit eingegangen wird, vorgelegt werden.

a) Stoffe, die systemische Effekte hervorrufen sollen

Ungeachtet des Applikationsweges (z.B. oral, sublingual, parenteral, rektal, perkutan, pulmonal) sollten direkte oder indirekte Daten über den Umfang der Resorption vorgelegt werden; sofern möglich sollte ein Vergleich mit einer intravenös verabreichten Dosis vorgenommen werden. Vorzugsweise sollte eine genaue pharmakokinetische Analyse des gesamten Plasmaprofils, einschließlich Resorption, Verteilung und Ausscheidung, vorgelegt werden, da diese verschiedenen Schritte weitgehend in einer Wechselbeziehung zueinander stehen können. Dies gilt insbesondere für spezielle Dosierungsformen, für die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung oder eine längere Wirkungsdauer angegeben wird. Sofern dies nicht möglich ist, sollten zumindest Daten über das Konzentrationsmaximum des Arzneimittels (C_{max}), die Zeit bis zum Erreichen des Maximums (t_{max}) sowie den Bereich unter der Konzentrations/Zeit-Kurve (A.U.C.) vorgelegt werden.

Sofern Grund zu der Annahme besteht, daß bestimmte physiologische oder pathologische Faktoren, wie die Anwesenheit von Lebensmitteln oder bestimmten Lebensmittelbestandteilen (z.B. Milchprodukte) im Magen oder bestimmte funktionsbedingte oder anatomische Störungen des Verdauungstrakts die Resorption wesentlich verändern könnten, sind getrennte pharmakokinetische Untersuchungen an geeigneten Probanden oder Patienten durchzuführen.

b) Stoffe, die keine systemsichen Effekte hervorrufen sollen

Bei Arzneimitteln mit hoher Intrinsic-Aktivität (d.h. topische Corticosteroide, verschiedene Aerosole für Erkrankungen der Atemwege) ist eine Untersuchung des Übertritts in den Kreislauf oft wünschenswert, da ausgesprochene systemische Effekte hervorgerufen werden können. Derselbe Grundsatz gilt für die lokale Anwendung von Arzneimitteln bei Patienten, die an Haut- oder Schleimhauterkrankungen leiden. Es sollten daher Daten über systemische Effekte oder aber direkte pharmakokinetische Daten vorgelegt werden.

2. VERTEILUNG

Es sollten Daten über eine angemessene mathematische Analyse (deskriptive und/oder interpretierende Analyse oder Modelle) einschließlich Daten über modellunabhängige Parameter vorgelegt werden.

Der Prozentsatz und die Charakteristiken der Bindung an Serumproteine sollten unter Anwendung geeigneter ex vivo- oder in vitro-Verfahren untersucht werden. Besonders bei Arzneimitteln oder deren aktiven Metaboliten, von denen ein hoher Prozentsatz an Plasmaprotein gebunden ist, sollten die Faktoren untersucht werden, die die Proteinbindung und somit auch die therapeutische Wirkung verändern könnten. Die Bindung an rote Blutkörperchen und andere Bestandteile des Blutes sollte ebenfalls bekannt sein.

Verschiedene Krankheitsstadien können das Verteilungsschema eines Arzneimittels erheblich verändern. Wenn solche Veränderungen (z.B. vermindertes Verteilungsvolumen bei Niereninsuffizienz, Veränderungen beim Eindringen von Antibiotika in die Zerebrospinalflüssigkeit bei Meningitis, Veränderungen in den Konzentrationen einzelner Proteine, an die ein Arzneimittel gebunden ist usw.) zu Änderungen der Dosierungsschemata oder Indikationen führen könnten, sollten sie an geeigneten Patienten untersucht werden.

Sofern es für die Wirkungsangaben relevant ist, sollte die Verteilung in zugängliche Körperflüssigkeiten (Zerebrospinalflüssigkeit, Synovialflüssigkeit) untersucht werden.

Tatsächliche Arzneimittelkonzentrationen in Geweben können selten gemessen werden; dennoch sollten solche Daten vorgelegt werden, wenn sie besonders wünschenswert oder sogar notwendig sind, um wichtige Probleme bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit zu lösen und wenn solche Messungen durchführbar sind.

3. AUSSCHEIDUNG

Die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Muttersubstanz (z.B. vollständige Körper-Clearance, Ausscheidungshalbwertzeit) sollte an Probanden mit normaler Ausscheidung untersucht werden und wenn möglich auch an Patienten mit funktionellen Störungen dieser Ausscheidungsmechanismen. Die Art der wichtigsten Ausscheidungswege und ihre relative Bedeutung in bezug auf die Gesamtausscheidung sollten bekannt sein.

a) Stoffwechsel

Mit wenigen Ausnahmen werden Arzneimittel im menschlichen Körper mehr oder weniger im Stoffwechsel umgesetzt. Pharmakokinetische Untersuchungen sollten angeben, ob die Geschwindigkeit der biologischen Umwandlung bei genetischem Enzymmangel wesentlich geändert wird und ob bei den normalen Dosierungen eine Sättigung des Metabolismus auftreten kann, wodurch nichtlineare kinetische Vorgänge induziert werden. Die Möglichkeit der Enzyminduktion sollte auch untersucht werden, wenn die Stoffwechsel-Clearance als Teil der System-Clearance relativ hoch ist. Sofern es ein Anzeichen dafür gibt, daß pharmakologisch wirksame Metaboliten (ihre qualitative Wirksamkeit kann auch gelegentlich von der der Muttersubstand abweichen) entstehen, sollte dies festgestellt werden und sofern Grund zu der Annahme besteht, daß sie in erheblichem Maße zur therapeutischen Wirksamkeit und/oder zu Nebenwirkungen beim Menschen beitragen, sollten sie an geeigneten Tiermodellen oder, sofern erforderlich, in geeigneten klinisch-pharmakologischen Versuchen am Menschen untersucht werden. Die pharmakokinetischen Daten über solche Metaboliten, die Geschwindigkeit ihrer Entstehung und Ausscheidung sowie ihre Verteilung und die Clearance-Charakteristika sollten bekannt sein.

b) Ausscheidung

Die Ausscheidung im Harn ist durch Parameter zu bestimmen wie:

- Gesamte im Harn kumulierte Mengen der nach einfacher Verabreichung nachgewiesenen unveränderten und umgesetzten Arzneimittel,

- Nieren-Clearance des Arzneimittels.

Die Eliminationshalbwertzeit und das Ausmass der Schwankungen zwischen einzelnen Personen sind zu bestimmen. Bei Arzneimitteln mit hoher Nieren-Clearance oder solchen, die weitgehend bei vorwiegender Nieren-Clearance pharmakologisch wirksame Metaboliten bilden, und die wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet werden, sind die Eliminations- und Kumulationscharakteristiken bei Patienten mit unterschiedlicher Verminderung der Glomerulus-Filtrationsrate - sofern möglich - zu untersuchen. Weitere quantitative Daten über die Relation zwischen der Eliminationsrate und der Glomerulus-Filtrationsrate sind vorzulegen, ansonsten ist der Nachweis zu erbringen, daß solche Daten aus der Messung des Teils der resorbierten Dosis hergeleitet werden können, der in unveränderter Form im Urin von Patienten oder gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion ausgeschieden wurde.

Sofern Nieren-Clearance einen wesentlichen Anteil der System-Clearance ausmacht (z.B. über 30 %), sollte untersucht werden, ob tubuläre Ausscheidung und Rückresorption und pH-Abhängigkeit der Sekretion vorliegen. Ist dies für die Wirkungsangaben relevant (d.h. durch enterohepatischen Kreislauf verursachte verlängerte Wirkungsdauer), so sind andere Ausscheidungswege (Galle, Milch) zu untersuchen. Es ist möglicherweise nützlich zu wissen, ob der Stoff dialysierbar ist und/oder durch Hämoperfusion beseitigt werden kann.

4. WECHSELWIRKUNGEN UND UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können in der Resorptionsphase sowie in der Verteilungs- und Ausscheidungsphase auftreten. Sind solche Wechselwirkungen aufgrund von Daten aus Tierversuchen zu vermuten, aufgrund der physikalisch-chemischen oder pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels oder ähnlicher Verbindungen (d.h. Proteinbindung, Enzyminduktion) zu erwarten, oder wurden sie im Verlauf (vor-)klinischer Prüfungen beobachtet, so sind die auf solche Wechselwirkungen zurückzuführenden pharmakokinetischen Veränderungen zu messen und wenn möglich die Mechanismen (z.B. Enzyminduktion, gegenseitige Beeinflussung bei der Ausscheidung über die Niere, usw.) darzulegen.

Bestimmte Arten unerwünschter Wirkungen sind auf ungewöhnliche genetische pharmakokinetische Veränderungen zurückzuführen; obwohl es kaum möglich sein wird, solch anomales Verhalten mit Aussicht auf Erfolg zu untersuchen, müssen doch alle Anstrengungen unternommen werden, um Licht in den (die) pharmakokinetischen Mechanismus (Mechanismen) zu bringen, wenn auch nur der geringste Anlaß zu der Vermutung besteht, daß die nachteilige Reaktion auf die veränderten pharmakokinetischen Mechanismen des Arzneimittels zurückzuführen ist.

II. UNTERSUCHUNGSMETHODIK UND -BEDINGUNGEN

1. APPLIKATIONSSCHEMA

Sowohl Untersuchungen bei einmaliger als auch bei mehrfacher Verabreichung sollten innerhalb der empfohlenen Dosisbereiche und Dosierungsintervalle erfolgen.

Untersuchungen bei mehrfacher Verabreichung sollten - sofern möglich - lange genug durchgeführt werden, um steady-state-Konzentrationen des Arzneimittels zu erzielen, und die Dosisabhängigkeit und Variabilität für solche steady-state-Werte sollte bestimmt werden. Akkumulationsbedingte kinetische Mechanismen des Arzneimittels, die aufgrund der in Untersuchungen bei einfacher Verabreichung gewonnenen kinetischen Konstanten vorausgesagt werden, sind experimentell zu verifizieren: unterschiedliche Dosen sollten in ein und dieselbe Untersuchung einbezogen werden, um die Dosisabhängigkeit zu bestimmen und um zu entscheiden, ob Veränderungen von der Linearität zur Nichtlinearität bei normalerweise verabreichten Dosierungen auftreten. Nach Unterbrechung einer längeren Behandlung ist die Möglichkeit einer sehr langsame terminale Abnahme der Plasmakonzentrationen zu untersuchen, die auf das Vorhandensein eines tiefen Kompartiments hinweisen kann. Dies könnte die Diskrepanz zwischen der langen Wirkung des Stoffs und der offenbar kurzen Eliminationshalbwertzeit erklären, wie sie nach einfacher Verabreichung gemessen wurde.

Obwohl diese Grundsätze normalerweise im einzelnen befolgt werden sollten, wird eingeräumt, daß dies nicht immer möglich ist.

2. TESTPERSONEN

a) Voruntersuchungen

Voruntersuchungen werden generell an einer begrenzten Anzahl fastender gesunder erwachsener Probanden unter genau festgelegten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Wenn der Wirkstoff für gesunde Probanden ein zu grosses Risiko bedeutet (s.B. Zytostatika), werden die Versuche an Patienten mit Krankheiten vorgenommen, für die das Arzneimittel angezeigt sein soll.

b) Weiterführende Untersuchungen an Patienten

Weiterführende Untersuchungen sollten an Patienten durchgeführt werden, die unter Krankheiten leiden, für die das Arzneimittel angezeigt sein soll. Die Relation zwischen Dosis, Plasmakonzentration und therapeutischer Wirksamkeit sollte - sofern möglich - untersucht werden. Insbesondere sollte sichergestellt werden, daß das pharmakokinetische Verhalten des Arzneimittels beim Patienten dem Verhalten bei gesunden Testpersonen entspricht. Die gesamten kinetischen Untersuchungen sind nur dann an Patienten zu wiederholen, wenn die Untersuchungen darauf hinweisen, daß sich die pharmakokinetischen Vorgänge in dieser Gruppe von denen bei gesunden Probanden unterscheiden.

c) Einfluß verschiedener pathophysiologischer Zustände

In zahlreichen pathophysiologischen Situationen ist es äußerst nützlich, die kinetischen Vorgänge von Arzneimitteln zu kennen; allerdings ist bekannt, daß die einschlägigen Kenntnisse vielfache, lange und kostspielige Untersuchungen voraussetzen, die nicht alle vor der Lizenzerteilung durchgeführt werden können.

Die einzigen Untersuchungen, deren Durchführung vor dem Inverkehrbringen verlangt und vorgelegt werden können, sind daher die Untersuchungen, die in bezug auf die Eigenschaften, Indikationen, Kontra-Indikationen, Ausscheidungswege und das Dosierungsschema des Arzneimittels notwendig sind und die erforderlich sind, um die nötigen Dosierungsänderungen zu bestimmen, die sich nicht auf der Basis der pharmakokinetischen Parameter errechnen lassen, die aus Untersuchungen an Probanden unter standardisierten Bedingungen sowie an Patienten ohne funktionelle Störungen der Resorptions-, Verteilungs- oder Ausscheidungswege vorliegen.

Sofern dies für die Indikationen relevant ist, sollte die Kinetik bei Patienten extremer Altersgruppen (Säuglinge, Kinder und alte Menschen) untersucht werden. Für oral zu verabreichende Arzneimittel ist es wichtig, daß die Auswirkungen von Lebensmitteln auf die Resorption untersucht werden. Andere Faktoren, wie Körpergewicht, Tageszeit, umweltbedingte Faktoren, genetische Unterschiede, Alkohol, Rauchergewohnheiten, sonstige medikamentöse Behandlung und Geschlecht, können sich auswirken, und wenn ein besonderer Grund zu der Annahme besteht, daß diese die Ergebnisse und die Interpretation der späterer klinischen Studien deutlich beeinflussen können, sollten die kinetischen Untersuchungen entsprechend ausgedehnt werden.

3. METHODIK

Die Qualität pharmakokinetischer Analysen kann nicht besser sein als die Qualität der experimentellen Daten, auf denen solche Analysen basieren. Folgende Grundsätze sind daher zu beachten:

a) Probenahme

Die Anzahl der Blutproben sollte groß genug sein, und der Zeitpunkt der Probenahme sollte so gewählt werden, daß eine angemessene Bestimmung der Resorptions- und/oder Verteilungs- und Ausscheidungsphasen möglich ist. Plasmakonzentrationen in der postresorptiven Phase sollten - sofern möglich - zumindest über zwei oder drei Halbwertzeiten bestimmt werden, um Verwechslungen zwischen den Halbwertzeiten der Verteilung und der Ausscheidung zu vermeiden. Sofern ein Beweis für eine sehr lange terminale Halbwertzeit vorliegt, sollten Plasmakonzentrationen viel länger verfolgt werden. Wenn Harn-Daten gewonnen werden, sollte der Urin so lange gesammelt werden, bis keine nachweisbare Ausscheidung einer Muttersubstand oder Ausscheidung von Metaboliten innerhalb der Grenzen des angewandten Verfahrens mehr vorhanden ist.

b) Stabilität

Die Stabilität des Stoffs während der Probenahme und Lagerung erfordert sorgfältige Aufmerksamkeit.

c) Analyseverfahren

Spezifität, Präzision (Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit) und Genauigkeit (z.B. hinsichtlich der Wiederauffindbarkeit) der Verfahren sind anzugeben. Sowohl aus Gründen der Sicherheit als auch aus technischen Gründen sind nicht-radioaktive Analysemethoden den radioaktiven Tracer-Methoden oft vorzuziehen. Werden radioaktive Isotopen verwendet, so sollte die Tracer-Dosis stets mit einer Menge nichtmarkierter Arzneimittel innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs kombiniert werden. Allerdings wird es in den meisten Fällen nötig sein, geeignete nicht-radioaktive Analyseverfahren zu entwickeln, um die Metaboliten und/oder die Muttersubstanz zu trennen und qualitativ zu untersuchen.

d) Auslegung der Daten

Die angewandten mathematischen Verfahren (graphische Darstellung, Computer-Analyse, pharmakokinetische Formeln) sind einschließlich der Vertrauensgrenzen anzugeben.

e) Vorlage und Beurteilung der Ergebnisse

Bei der Zusammenfassung der an mehr als einer Versuchsperson erzielten Daten sollte in der Regel zunächst eine Analyse der Einzeldaten erfolgen, und erst im späteren Stadium sollte der Mittelwert der so erzielten pharmakokinetischen Konstanten ermittelt werden.

Zumindest in einigen Fällen, wo die Anzahl der Versuchspersonen gross genug ist, sollte eine geeignete statistische Analyse der erzielten Daten vorgenommen und die inter- und intra-individuellen Unterschiede bewertet werden.

VORSCHLAG FÜR EINE RICHTLINIE DES RATES

zur Änderung der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN -

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

in Erwägung nachstehender Gründe:

In Artikel 4 zweiter Absatz Punkt 8 der Richtlinie 65/65/EWG des Rates (1), zuletzt geändert durch die Richtlinie 83/570 (2), ist vorgesehen, dass je nach den objektiven Umständen des betreffenden Medikaments verschiedene Nachweise der Unschädlichkeit und Wirksamkeit einer Arzneispezialität im Rahmen des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht werden können.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß jene Fälle noch genauer bestimmt werden müssen, in denen für die Genehmigung einer Spezialität, die im wesentlichen einem bereits zugelassenen Erzeugnis gleicht, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche und ärztlichen oder klinischen Prüfungen nicht angegeben zu werden brauchen, wobei darauf zu achten ist, daß die Innovationsfirmen nicht benachteiligt werden.

Weitere Einzelheiten zur Anwendung dieser Bestimmung finden sich in der Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über die analytischen, toxikologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (3), geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG.

---

(1) ABl. Nr. 22 vom 9.2.1965, S. 369/65
(2) ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 1
(3) ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 1

Aus Gründen des Gemeinwohls ist es nicht möglich, Versuche am Menschen oder am Tier ohne zwingende Notwendigkeit durchzuführen.

Außerdem sollte die Verpackung bestimmter, besonders von Süchtigen begehrter Arzneimittel insofern allgemein gehalten werden, als die Verpflichtung zur besonderen Kennzeichnung von Betäubungsmitteln auf der äußeren Verpackung und dem Behältnis wegfällt -

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Die Richtlinie 65/65/EWG wird wie folgt geändert:

1. In Artikel 4 zweiter Absatz erhält Punkt 8 folgende Fassung:

"8. Ergebnisse von Versuchen:

- physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art;
- pharmakologischer und toxikologischer Art;
- ärztlicher oder klinischer Art.

Unbeschadet des Rechtsschutzes des gewerblichen und kommerziellen Eigentums -

a) ist der Antragsteller jedoch nicht verpflichtet, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche oder die Ergebnisse der ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn er entweder nachweisen kann,

i) daß die Arzneispezialität im wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das in dem Land, in dem der Antrag gestellt wird, bereits zugelassen ist, und daß die für das Inverkehrbringen der Originalspezialität verantwortliche Person ihre Zustimmung dazu erteilt hat, daß die in der Akte der Originalspezialität angegebenen pharmakologischen, toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen zur Prüfung des gestellten Antrags benutzt werden,

ii) oder - unter Bezugnahme auf wissenschaftliche Veröffentlichungen - daß der oder die Bestandteile der Arzneispezialität allgemein medizinisch verwendet werden und eine anerkannte Wirskamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen,

iii) oder daß die Arzneispezialität im wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das in dem Land, in dem der Antrag gestellt wird, seit mehr als zehn Jahren zugelassen ist.

Ist die Arzneispezialität allerdings zu einem anderen therapeutischen Zweck bestimmt oder muß sie auf anderem Wege oder in anderer Dosis als die übrigen bereits im Handel befindlichen Arzneimittel verabreicht werden, so sind die entsprechenden Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche und/oder der ärztlichen oder klinischen Prüfungen vorzulegen.

b) Desgleichen sind bei einer neuen Arzneispezialität, die aus bekannten Bestandteilen besteht, welche bisher zu therapeutischen Zwecken noch nicht miteinander in Verbindung gebracht worden sind, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche sowie der ärztlichen oder klinischen Prüfungen der Verbindung vorzulegen, ohne daß Unterlagen über jeden einzelnen Bestandteil vorgelegt werden müßten."

2. Artikel 16 wird gestrichen.

Artikel 2

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Massnahmen, um dieser Richtlinie bis spätestens 1. Januar 1986 nachzukommen. Sie unterrichten hiervon unverzüglich die Kommission.

Artikel 3

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

FINANZBOGEN

für Maßnahmen zugunsten von technologisch hochwertigen Arzneimitteln und insbesondere solchen, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden

Obwohl die vorgeschlagenen Maßnahmen im eigentlichen Sinne keine neuen Aktionen darstellen, bringen sie für die zuständige Dienststelle der Kommission (Abteilung III A 3, "Arzneimittel, Tierarzneimittel") umfangreiche neue Zuständigkeiten mit sich, die ab 1985 den schrittweisen Aufbau eines technisch-wissenschaftlichen Sekretariats und zusätzliche Mittel für Sitzungen, Studien und Dienstreisen erfordern.

Die folgenden Zahlenangaben sind Mindestansätze, die nach Maßgabe des effektiven Mittelbedarfs nach Aufnahme der Arbeit durch die betreffenden Ausschüsse überprüft werden müssen.

1. Haushaltslinien

Nr.	1.100	Dienstbezüge für Beamte und Bedienstete auf Zeit
	2.510	Reisekosten der Mitglieder der Ausschüsse
	2.600	Ausgaben für Studien, Sachverständige und Berater
	1.301	Dienstreisekosten

2. Rechtsgrundlage: Artikel 100 des EWG-Vertrags

- Richtlinien 65/65/EWG, 75/319/EWG, geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG des Rates vom 26. Oktober 1983 (ABl. L 332 vom 28.11.1983) über die Einführung eines neuen Ausschußverfahrens für Arzneispezialitäten

- Richtlinien 81/851/EWG und 81/852/EWG des Rates vom 28. September 1981 (ABl. L 317 vom 6.11.1981).

3. Beschreibung des Vorhabens

3.1 Allgemeine Ziele:

- Sicherstellung der Entwicklung von technologisch hochwertigen Arzneimitteln in Europa und insbesondere von Arzneimitteln, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden;

- Verbesserung des Funktionierens des Gemeinsamen Marktes für Human- und Tierarzneimittel.

3.2 Besondere Ziele:

a) Einführung einer systematischen Konzertierung vor einzelstaatlichen Entscheidungen über Zulassung oder Aussetzung bzw. Widerruf der Zulassung biotechnologischer und hochtechnologischer Arzneimittel im Ausschuß für Arzneispezialitäten und im Ausschuß für Tierarzneimittel; insgesamt sind jährlich 40 -100 Entscheidungen gemeinsam zu prüfen (Erhöhung der Anzahl der Sitzungen um $\pm$ 5 Sitzungen/Jahr);

b) Ausarbeitung gemeinschaftlicher Leitlinien oder Regelungen im Rahmen mehrerer Facharbeitsgruppen ($\pm$ 10 Sitzungen/Jahr) vor dem Erlaß einzelstaatlicher Leitlinien oder Regelungen für technologisch hochwertige Arzneimittel;

c) Problemanalyse, Vorbereitung und Überwachung dieser Arbeiten durch Schaffung eines technisch-wissenschaftlichen Sekretariats (3 A, 2 C und technische Ausstattung);

d) schrittweise Verwirklichung des Zieles der gegenseitigen Anerkennung der Zulassung für Human- oder Tierarzneimittel in der Gemeinschaft durch verstärkte Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten.

4. Begründung der Aktion

4.1 Begründung des Typs der vorgeschlagenen Aktionen:

Zwei Mittel wären möglich, um die Einheitlichkeit der Bedingungen für die Zulassung von Arzneimitteln in der Gemeinschaft und somit den freien Verkehr mit Arzneimitteln sicherzustellen:

entweder Schaffung eines europäischen Arzneimittelamtes nach dem Vorbild des Europäischen Patentamtes mit bis zu mehreren tausend Beamten (vgl. US Food and Drug Administration: ± 7.000 Personen);

oder die gegenseitige Anerkennung der von den einzelnen Gesundheitsministerien erteilten Zulassungen, die jeweils über hunderte von Beamten, Sachverständigen und einzelstaatlichen Ausschüssen verfügen.

Die Schaffung eines europäischen Arzneimittelamtes erscheint politisch nicht realistisch und wäre mit großen finanziellen Belastungen verbunden. Dagegen erfordert die gegenseitige Anerkennung intensive Koordinierungsbemühungen seitens der Mitgliedstaaten und der Dienststellen der Kommission. Die der Kommission zufallenden Koordinierungsarbeiten und die Federführung erfordern eine nicht unerhebliche Erhöhung der gegenwärtig in der GD III A 3 verfügbaren personellen und finanziellen Mittel.

4.2 Notwendigkeit der Aktion auf Gemeinschaftsebene

Die einzelstaatlichen Gesundheitsbehörden haben an sich kein eigentliches Interesse an der Abstimmung ihrer Entscheidungen mit denjenigen, die in anderen Mitgliedstaaten getroffen werden und ziehen es vor, eigene Auflagen für die pharmazeutische Industrie zu machen. Die in der Richtlinie 83/570/EWG vorgesehene Verpflichtung für diese Behörden, bereits erteilte Zualssungen gebührend zu berücksichtigen, erfordert, wenn sie in die Wirklichkeit umgesetzt werden soll, eine beträchtliche Mobilisierung der bestehenden Ausschüsse und eine verstärkte Überwachung seitens der Dienststellen der Kommission, die über die entsprechende Sachkenntnis verfügen müssen.

Im Bericht der pharmazeutischen Industrie (EFPIA) über die Entwicklung der Biotechnologie in Europa und in zahlreichen öffentlichen Erklärungen der Verbraucher (BEUC) wird eine größere Konvergenz der nationalen Entscheidungen zur Durchführung des Gemeinschaftsrechts gefordert, was eine aktivere Rolle der Kommission auf diesem Gebiet voraussetzt.

5. Finanzielle Auswirkungen auf die Personal- und Verwaltungsausgaben.

a) Zusätzliches Personal bei der Abteilung III A 3 (Arzneimittel, Tierarzneimittel)

- ab 1985:
  - 1 Pharmazeut als Referent für Zulassungs- und Herstellungsfragen (A 7) ± 46.252 ECU/Jahr
  - 1 Biologe als Referent für Fragen der Biopharmazie und der Pharmatoxikologie (A 6) ± 52.282 ECU/Jahr
  - 1 Sekretärin (C 3) ± 28.592 ECU/Jahr
- ab 1986:
  - 1 Mediziner als Referent für klinische Pharmakologie (A 6) ± 52.282 ECU/Jahr
  - 1 Sekretärin (C 3) ± 28.592 ECU/Jahr

b) Mittelbedarf für zusätzliche Sitzungen der ständigen Ausschüsse

5 zusätzliche Sitzungen des Ausschusses für Arzneispezialitäten und des Ausschusses für Tierarzneimittel (2 Sachverständige pro Sitzung) (soweit sich bisher absehen läßt sind ± 9 Sitzungen für 1984 erforderlich) 29.000 ECU/Jahr

10 zusätzliche Sitzungen der Arbeitsgruppen Sicherheit, Wirksamkeit, Qualität von Human- oder Tierarzneimitteln und der Ad-hoc-Gruppe Biotechnologie (bisher sind für 1984 ± 8 Sitzungen vorgesehen) 29.000 ECU/Jahr

c) Mittel für externe Berater, gemeinsame Studien und wissenschaftliche Dokumentation (Abonnements, Datenbanken) auf analytischem, pharmakotoxikologischem, klinischem, tiermedizinischem und biotechnologischem Gebiet ± 250.000 ECU/Jahr

d) Mittel für Dienstreisen: Besuche bei den zuständigen nationalen Behörden (Mitgliedstaaten, US FDA, Japan...) und internationalen Organisationen (WHO, Europarat, OIE, OECD) ± 100.000 ECU/Jahr

e) Technische Ausstattung

Den Schätzungen liegt der Zeitplan für die Einstellung des zusätzlichen Personals zugrunde:

- 1 Textbe- und verarbeitungsmaschine

- Mittel zur Bearbeitung der Akten und Stellungnahmen des Ausschusses für Arzneispezialitäten und des Ausschusses für Tierarzneimittel mit Hilfe von EDV

- Zugriff auf Arzneimitteldatenbanken oder toxikologische Datenbasen über EURONET

- eventuelle Beteiligung an dem von der GD XII geplanten Vorhaben der Arzneimitteldatenbank "BM 12"

- Mittel für die Speicherung und den Schutz der von den Firmen übermittelten vertraulichen Informationen, gegebenenfalls Speicherung auf Mikrofiche bei großem Datenanfall ab 1985

- Mittel für Veröffentlichung und Verteilung der Entwürfe wissenschaftlicher Leitlinien in den betroffenen Kreisen.

Bundesrat Drucksache 487/84 (Beschluß)
01.03.85

Beschluß
des Bundesrates

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere solcher, die mit Hilfe biotechnologischer Prozesse hergestellt werden

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 81/852/EWG über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und tierärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Tierarzneimitteln

Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

KOM(84) 437 endg.; EG-Dok. 9630/84

Der Bundesrat hat in seiner 548. Sitzung am 1. März 1985 zu der Vorlage wie folgt Stellung genommen:

Alleinvertrieb: Verlag Dr. Hans Heger, Postfach 20 08 21, 5300 Bonn 2
ISSN 0720-2946

1. Der Bundesrat bittet die Bundesregierung, in zukünftigen Rechtsetzungsverfahren darauf hinzuwirken, daß nicht auf der Ebene der EG-Administration stufenweise eine supranationale Arzneimittelzulassungsbehörde installiert wird, die den nationalen Zulassungsbehörden vor- oder übergeordnet wird.

   Die Formulierungen des Artikels 2 Ziffern 1 und 2 des Richtlinienvorschlags betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel lassen befürchten, daß die Eigenständigkeit nationaler Zulassungsbehörden schrittweise zugunsten einer geplanten EG-Administration auf diesem Sektor aufgehoben werden könnte.

2. Zu Art. 1 Nr. 2 Buchst. a der Richtlinien 75/318/EWG und 81/852/EWG

   Der Bundesrat begrüßt die Einführung der Grundsätze einer guten Laborpraxis auf der Basis der Empfehlungen der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. Er bittet die Bundesregierung, bei der Entscheidung über die Richtlinienvorschläge darauf hinzuwirken, daß im Interesse der Förderung des Warenverkehrs mit Drittländern und zur Vermeidung überflüssiger Tierversuche wie in Artikel 22 Abs. 1 der Richtlinie 75/390/EWG eine bilaterale Anerkennung der jeweiligen GLP-Zertifikate zwischen Mitgliedstaaten und Drittländern ermöglicht wird.