

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

Bericht über die Angleichung der Rechtsvorschriften über Arzneispezialitäten

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

Vorschlag für eine Empfehlung zu den Versuchen im Hinblick auf das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten

»EG-Dok. Nr. 12129/80«

Gemäß Artikel 2 Satz 2 des Gesetzes vom 27. Juli 1957 zugeleitet mit Schreiben des Chefs des Bundeskanzleramtes vom 19. Dezember 1980 – 14 – 68070 – E – Re 122/80.

Diese Vorlagen sind mit Schreiben des Herrn Präsidenten der Kommission der Europäischen Gemeinschaften vom 4. Dezember 1980 dem Herrn Präsidenten des Rates der Europäischen Gemeinschaften übermittelt worden. Die Anhörung des Europäischen Parlaments und des Wirtschafts- und Sozialausschusses zu den genannten Vorlagen ist vorgesehen.

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

Gemäß § 93 Satz 3 GO-BT am 19. Februar 1981, siehe auch Drucksache 9/108 Nr. 28.

Bericht über die Angleichung der Rechtsvorschriften über Arzneispezialitäten

1. Mit diesem Bericht sollen die Vorschläge und Zielsetzungen der Kommission auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten umfassend dargelegt werden. Er soll dazu dienen, den Zugang zur Schaffung eines großen offenen Marktes zu erleichtern und sein Funktionieren im Hinblick auf die Entwicklung eines transparenten und geordneten Marktes zu verbessern, wie es den zwei Hauptzielsetzungen der Gemeinschaftsarbeiten entspricht.

I. Ein großer offener Markt

1. Die erzielten Ergebnisse

2. Vier Richtlinien und ein Beschluß des Rates wurden verabschiedet, mit denen die Hindernisse im freien Verkehr mit Arzneimitteln beseitigt werden sollen. Hierzu wurden auf zweierlei Ebenen – der der Entwicklung und der der Herstellung der Erzeugnisse – Garantien für den Schutz der Volksgesundheit verlangt.

3. Die erste Garantie für eine einwandfreie Entwicklung des Arzneimittels bieten die durchzuführenden Versuche und die bei diesen Experimenten zu befolgenden Grundsätze.

Die zweite Garantie bietet ein System der vorherigen Genehmigung, bei dem die Genehmigung von drei grundsätzlichen Bedingungen – der Qualität, der Unschädlichkeit und der therapeutischen Wirksamkeit des Arzneimittels – abhängt.

4. Die Garantien für eine einwandfreie Herstellung beruhen erstens auf einer Herstellungsgenehmigung, die unter Berücksichtigung der Voraussetzungen hinsichtlich der Betriebsräume, der technischen Ausrüstung und des Personals erteilt wird, zweitens auf der zwingend vorgeschriebenen Anwesenheit einer für die Herstellung und die Kontrollen zuständigen sachkundigen Person und drittens auf den in den Herstellungsbetrieben durchgeführten Inspektionen.

5. Da diese Garantien gegeben sind, konnten die systematischen Kontrollen bei der Einfuhr zwischen den Mitgliedstaaten wegfallen: Welches auch immer der Herstellungsort in der Gemeinschaft ist, das Arzneimittel wird unter Berücksichtigung derselben Vorschriften und unter Aufsicht von Personen mit gleichwertigen Qualifikationen hergestellt und geprüft.

Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden jedoch weiterhin von den einzelstaatlichen Behörden erteilt. Damit voneinander abweichende Entscheidungen nach Möglichkeit vermieden werden, ist eine Zusammenarbeit zwischen den zuständigen Behörden im Rahmen des Ausschusses für Arzneispezialitäten sichergestellt.

6. Schließlich wurde ein Pharmazeutischer Ausschuß gebildet, der der Kommission alle zweckdienlichen Stellungnahmen auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten übermittelt.

2. Festgestellte Mängel

7. Die Anwendung der Richtlinien ist insgesamt zufriedenstellend. Alle Mitgliedstaaten haben das System der vorherigen Genehmigung in ihre Rechtsvorschriften aufgenommen, und nur einige besondere Punkte bei verschiedenen einzelstaatlichen Rechtsvorschriften sind zu berichtigen. Die Kommission führt dies gemäß Artikel 169 des EWG-Vertrags im Falle Belgiens, Luxemburgs und Italiens durch.

8. Die Erfordernisse eines einheitlichen Marktes sind in den bereits erlassenen Richtlinien nicht immer vollständig berücksichtigt worden. Für einen innerstaatlichen Markt zufriedenstellende Bestimmungen können für einen Gemeinsamen Markt unangepaßt oder unzureichend sein.

Da der Personen- und Warenverkehr im Gebiet der Gemeinschaft immer mehr zunimmt, ist es für den Schutz der öffentlichen Gesundheit von größter Bedeutung, daß gleiche Erzeugnisse die gleichen Bezeichnungen tragen, es sei denn, es liegen ausreichende Gegengründe vor.

Ebenso genügt es nicht, daß eine zuständige Behörde die von den anderen Mitgliedstaaten erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen kennt, sondern sie muß auch wissen, was genehmigt wurde und unter welchen Voraussetzungen.

Schließlich müssen die Bestimmungen, die den Handel zwischen Mitgliedstaaten hemmen, auf das für den Schutz der Volksgesundheit unerläßliche Minimum beschränkt und andererseits die Bestimmungen, die darauf abzielen, die Homogenität der experimentellen Arbeiten in den einzelnen Mitgliedstaaten zu gewährleisten und die Konvergenz der Entscheidungen der einzelstaatlichen Behörden zu fördern, ausgebaut werden.

9: Eine dritte Gruppe von Mängeln kann festgestellt werden, die auf die erlassenen Bestimmungen selbst oder zumindest die geringe Inanspruchnahme dieser Bestimmungen, nämlich des Verfahrens des Ausschusses für Arzneispezialitäten für das Inverkehrbringen der Arzneispezialitäten, zurückzuführen sind. Anfang September 1980, d.h. im Laufe von vier Jahren, wurden nur acht Anträge für die Anwendung dieses Verfahrens übermittelt. In den letzten Monaten ist jedoch eine Zunahme der Anzahl der Anträge festzustellen, die zweifellos auf eine bessere Unterrichtung der betreffenden Kreise zurückzuführen ist.

Die pharmazeutische Industrie hat jedoch weiterhin Vorbehalte gegenüber diesem Verfahren. Sie ist im Grunde der Auffassung, daß das bestehende Verfahren in keiner Weise zur Erreichung des verfolgten Ziels geeignet ist und durch ein System der gegenseitigen Anerkennung ersetzt werden sollte. In einer Übergangszeit könnte das jetzige System in zwei wichtigen Punkten geändert werden: Das Verfahren wird in zu wenigen Fällen eingeleitet und der Antragsteller hat

nicht die Möglichkeit, während des Verfahrens gehört zu werden.

Auch der Beratende Verbraucherausschuß hält das jetzige Verfahren für ungeeignet; seiner Ansicht nach verfügt der Ausschuß für Arzneispezialitäten nicht über ausreichende Befugnisse, um wirksame Arbeit zu leisten. Der BVA spricht sich strikt gegen die Anerkennung der Genehmigung aus und wünscht, daß der Ausschuß für Arzneispezialitäten nach und nach in ein europäisches Eintragungsbüro umgestaltet werde.

3. Vorgeschlagene Verbesserungen und Ergänzungen

10. Angesichts der angesprochenen Probleme und umfassender Beratungen mit allen beteiligten Gruppen ist die Kommission folgender Auffassung:

- Die Richtlinien 65/65/EWG und 75/318/EWG sind auf den neuesten Stand zu bringen und zu ergänzen, um den Fortschritten der Wissenschaft Rechnung zu tragen und die Erfordernisse eines einheitlichen Marktes besser zu berücksichtigen.
- Kapitel III der Richtlinie 75/319/EWG zur Einsetzung eines Ausschusses für Arzneispezialitäten ist, wie in Artikel 15 Abs. 2 dieser Richtlinie vorgesehen, zu ändern. Bei der jetzigen Lage und wegen des Fehlens dringender Gründe seitens der öffentlichen Gesundheit erscheint die Bildung einer europäischen Einrichtung für die Erteilung und den Widerruf von Genehmigungen ebenso wie die Verlängerung des jetzigen, weithin bemängelten und folglich aufzugebenden Systems nicht zweckmäßig. Die Anerkennung der Genehmigungen scheint die einfachste und wirksamste Lösung zu sein; ein in einem Mitgliedstaat auf der Grundlage der harmonisierten Bestimmungen hergestelltes und auf den Markt gebrachtes Arzneimittel muß grundsätzlich auf dem Markt aller anderen Mitgliedstaaten zugelassen werden, und Streitfälle werden dem Ausschuß für Arzneispezialitäten zur Stellungnahme vorgelegt.
- Die bei der Anwendung der Richtlinie 75/318/EWG über die auf Versuche mit Arzneispezialitäten anwendbaren Vorschriften und Nachweise zu berücksichtigenden Grundsätze sind näher zu erläutern, um eine größere Übereinstimmung der einzelstaatlichen Entscheidungen herbeizuführen. Eine Empfehlung des Rates scheint das geeignetste Mittel zu sein, um der Entwicklung der Wissenschaft und Technik zu folgen und der Bedeutung dieser Aktion für den Schutz des Kranken und die pharmazeutische Forschung Rechnung zu tragen.

II. Ein transparenter und geordneter Markt

11. Wegen der Angleichung der Rechtsvorschriften und der innerstaatlichen Entwicklungen stellt das Inverkehrbringen der Arzneimittel jetzt nicht mehr im selben Umfang wie in der Vergangenheit ein Hindernis dar. Dagegen gewinnen andere Hemmnisse in zunehmendem Maße Bedeutung gegen das gute Funktionieren des Marktes. Aus diesem Grunde ist es dringend erforderlich, daß die Gemeinschaft von den Überwachungsbefugnissen Gebrauch macht, die ihr der

Vertrag zugewiesen hat, und die erforderlichen Angleichungsmaßnahmen trifft.

1. Die Preise

12. Die Probleme der Arzneimittelpreise und der Erstattung durch die Einrichtungen der Sozialversicherung stellen sehr wesentliche Hemmnisse im freien Verkehr dar. Die Festsetzung zu niedrigeren Preisen oder der Ausschluß eines Arzneimittels von der Erstattung stellen ebenso wirksame Schranken dar wie die Verweigerung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was die Überwachung der Preise anbetrifft, so sind der Standpunkt der Kommission und die Rechtsprechung des Gerichtshofs über die Anwendung der Artikel 30 bis 36 des Vertrages eindeutig. Der Vertrag läßt prinzipiell die Befugnisse der Mitgliedstaaten unberührt, die geeigneten Maßnahmen auf dem Gebiet der Preisbildung zu treffen. Andererseits bedeutet es aber einen Verstoß gegen den Artikel 30, wenn eine Preisregelung es einem Hersteller oder einem Importeur der Gemeinschaft nicht erlaubt, sein Produkt auf dem Markt dieses Mitgliedstaates gewinnbringend abzusetzen. Entsprechende Maßnahmen wurden bereits getroffen, andere werden zur Zeit noch untersucht.

Es ist aber ebenso notwendig, aus dem derzeitigen Widerspruch, der Arzneimittel und Sozialversicherung, Verbraucherschutz und Verbrauchszunahme in Gegensatz bringt, durch Rahmen- und Begleitmaßnahmen herauszukommen, die zur Bestimmung haben, den Wettbewerb durch die Preise zu verbessern. Ein stärkerer Wettbewerb könnte der Reform der Sozialversicherungssysteme nur zugute kommen.

In diesem Zusammenhang sei auf den Vorschlag für eine Richtlinie hingewiesen, der dem Rat am 2. Juni 1980 übermittelt wurde und der zum Gegenstand hat, ein harmonisiertes System für die Registrierung der Parallelimporteure von Arzneispezialitäten einzuführen. Hierbei wird vor allem vorgeschlagen, künstliche Differenzierungen von Produkten in den verschiedenen Mitgliedstaaten – sei es durch therapeutisch nicht gerechtfertigte Änderungen der Zusammensetzung oder durch Änderungen der Bezeichnungen ohne berechnete Gründe – zu verbieten.

Die Kommission wird ihre Bemühungen für die Errichtung eines transparenten und geordneten Marktes fortsetzen, auf dem der Preis die ihm zukommende regulierende Rolle wahrnehmen kann.

2. Die Werbung

13. Die Werbung ist ein wichtiges Mittel für die Durchdringung der Märkte sowie ein Instrument zur Unterrichtung der Ärzte und der Verbraucher. Die Kommission hat in einer ersten Phase versucht, die Unterschiede in den einzelstaatlichen Vorschriften in diesem Bereich anzugleichen. Es hat sich als unmöglich erwiesen, eine gemeinsame Lösung für die Kontrolle der Werbung zu finden; das präventive System (vorherige Genehmigung), das repressive System (nachträgliche Sanktionen) und das System der Selbstkontrolle (freiwilliger Verhaltenskodex) scheinen zur

Zufriedenheit derer zu funktionieren, die sie praktizieren.

In einer zweiten Phase versuchte die Kommission eine Angleichung der Grundsätze, die für den Inhalt der Werbung maßgebend sind. Aber auch hier zeigte es sich bald, daß diese gemeinsamen Grundsätze, die in gewisser Weise Rahmenbestimmungen darstellten, keine Auswirkungen auf den Verkehr mit Arzneimitteln oder auf den Wettbewerb haben konnten, da es jedem Mitgliedstaat freigestellt bliebe, über diese Bestimmungen ergänzend hinauszugehen.

Diesen langen Diskussionen kommt zunächst das Verdienst zu, eine gründliche Überlegung der verschiedenen beteiligten Parteien (Behörden, Industrie, Berufsverbände) zu bewirken; sie zeigen andererseits, daß ein Vorschlag für eine Richtlinie angesichts dieser Situation keinen realen Fortschritt bringen könnte.

Es sei ferner daran erinnert, daß ein Vorschlag für eine Richtlinie über irreführende und unlautere Werbung besteht, der auf allgemeiner Ebene die Grundlagen für den Verbraucherschutz zum Gegenstand hat.

In dieser Sachlage erscheint es der Kommission nicht zweckmäßig, einen spezifischen Vorschlag auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten zu unterbreiten.

3. Künftige Entwicklung

14. Die wirtschaftlichen, technischen und finanziellen Probleme dürfen – so wichtig sie sicherlich sind – nicht

die Aufmerksamkeit vollkommen ablenken. Die Forschung ist die treibende Kraft der pharmazeutischen Industrie, und nach einem neueren Bericht „werden die biologischen und genetischen Techniken mit Sicherheit eine zunehmende bedeutende Rolle bei der Herstellung bestimmter Moleküle mit Arzneimittelwirkung erhalten“.

Auf dem Gebiet der Forschung hat die Kommission dem Rat am 22. Januar 1980 einen Vorschlag für ein Fünfjahresprogramm indirekter Aktion für die Forschung auf dem Gebiet der biomolekularen Technologie übermittelt. Am 4. August 1980 unterbreitete sie dem Rat einen Vorschlag für eine Empfehlung an die Mitgliedstaaten betreffend die Erfassung von Arbeiten über die Neuverknüpfung von Desoxyribonukleinsäure (DNS).

Es ist an der Zeit, über die rechtlichen und reglementären Konsequenzen des Übergangs dieser Forschungen in das industrielle Stadium und insbesondere über ihre Anwendung in der Therapeutik Überlegungen anzustellen.

15. Schließlich sollte auch dafür Sorge getragen werden, daß außerhalb der Gemeinschaft das Bewußtsein geweckt wird, daß durch diese progressive und anpassungsfähige Harmonisierung wirksame Garantien etwa in der Form einer europäischen Qualitätsmarke verliehen werden, die künftig unsere Produkte kennzeichnet, und daß daraus alle Konsequenzen auf der Ebene des internationalen Handels gezogen werden.

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten

Zusammenfassung

Dieser Vorschlag verfolgt ein doppeltes Ziel:

- Überarbeitung der 1965 und 1975 auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten erlassenen Richtlinien;
- Änderung des Verfahrens des Ausschusses für Arzneispezialitäten und Einführung des Grundsatzes der Anerkennung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Begründung

I. Allgemeines

1. Mit diesem Vorschlag der Kommission wird ein doppeltes Ziel verfolgt:

- einerseits Änderung des Verfahrens des Ausschusses für Arzneispezialitäten zwecks Verwirklichung des freien Verkehrs mit diesen Erzeugnissen;
- andererseits Änderung und Ergänzung der bereits erlassenen Richtlinien zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Überarbeitung.

2. Nach Artikel 15 Abs. 2 der Richtlinie 75/319/EWG „übermittelt die Kommission dem Rat unter Berücksichtigung der gesammelten Erfahrungen spätestens vier Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinie einen Vorschlag mit allen zweckdienlichen Maßnahmen, die darauf abzielen, noch bestehende Hemmnisse für den freien Verkehr mit Arzneispezialitäten zu beseitigen“.

Die Erfahrung zeigt, daß die mit dem System der nationalen Genehmigungen für das Inverkehrbringen verbundenen Hemmnisse im freien Verkehr durch das in Kapitel III der genannten Richtlinie eingeführte Verfahren des Ausschusses für Arzneispezialitäten nicht wesentlich beseitigt worden sind.

3. In den vier Jahren des Bestehens des Verfahrens sind die Vorbehalte der Industrie gegenüber dem Verfahren ausreichend unter Beweis gestellt worden.

Das Verfahren selbst ist sicherlich so, wie es in der Richtlinie 75/319/EWG vorgeschrieben ist, in Frage gestellt. Es ist daher nach Aussage der Industrie selbst insbesondere in den beiden wichtigsten Punkten zu verbessern: Das Verfahren muß in einer größeren Anzahl von Fällen eingeleitet werden und die Antragsteller müssen die Möglichkeit erhalten, während des Verfahrens gehört zu werden.

4. Über das Verfahren hinaus scheint jedoch das System selbst in Frage zu stehen.

Die pharmazeutische Industrie ist der Auffassung, daß die bestehenden Verfahren keinesfalls zur Erreichung des verfolgten Ziels als geeignet angesehen werden

können. Ihrer Ansicht nach ist die bereits auf zahlreichen Gebieten eingeführte gegenseitige Anerkennung das einzig annehmbare System.

Die Verbraucher sind dagegen davon überzeugt, daß die Anerkennung ebenso wie die jetzigen Verfahren nicht zu einer gemeinsamen europäischen Politik für Arzneispezialitäten führen können. Nur ein System gemeinschaftlicher Genehmigungen, die durch ein europäisches Büro erteilt würden, sei mit diesem Ziel vereinbar.

Die wiederholt im Pharmazeutischen Ausschuß gehörten Verwaltungen der Mitgliedstaaten konnten sich auf keine gemeinsame Haltung einigen, obwohl die Mehrheit mehr oder weniger für die Anerkennung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ist.

5. Angesichts dieser unterschiedlichen Haltungen und der Arbeiten des Ausschusses für Arzneispezialitäten ist die Kommission der Auffassung, daß eine einfache Verbesserung des jetzigen Verfahrens die Probleme nicht grundlegend ändern würde und Artikel 15 Abs. 2 der Richtlinie 75/319/EWG der Form und dem Sinn nach zuwiderliefe.

Die Lösung der Erteilung von Genehmigungen auf Gemeinschaftsebene ist natürlich grundsätzlich sehr verlockend, scheint jedoch bei der jetzigen Lage zu weit zu gehen. Die Schaffung einer europäischen Einrichtung mit hochqualifizierten wissenschaftlichen Sachverständigen, einem umfangreichen Verwaltungsapparat und gegebenenfalls den für diese Sachverständigen notwendigen Forschungslaboren wäre mit übertrieben hohen Kosten verbunden, und zwar umso mehr, als diese europäische Einrichtung für unbestimmte Zeit neben den nationalen Einrichtungen arbeiten müßte.

Selbst ohne Berücksichtigung der politischen, rechtlichen und materiellen Probleme einer solchen Lösung wäre die mit der Schaffung einer solchen Einrichtung verbundene finanzielle Last im Hinblick auf die jetzige Lage und die von einer solchen Lösung zu erwartenden Ergebnisse unangemessen.

6. Die Kommission schlägt daher die Einführung der Anerkennung der von den nationalen Behörden auf der Grundlage angeglicher Bestimmungen erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen vor. Eine in einem Mitgliedstaat gemäß der angeglichenen Regelung hergestellte und auf den Markt gebrachte Arzneispezialität ist außer in Ausnahmefällen auf den Märkten der anderen Mitgliedstaaten zuzulassen.

In Streitfällen hat der Ausschuß für Arzneispezialitäten eine Stellungnahme abzugeben.

Dies ist kurz zusammengefaßt der Inhalt des Vorschlags für eine schrittweise Verwirklichung des freien Verkehrs mit Arzneispezialitäten.

Die Bestimmungen, mit denen die bereits erlassenen Richtlinien überarbeitet und ergänzt werden sollen, werden in der Erläuterung Artikel für Artikel behandelt.

II. Erläuterung der einzelnen Artikel

Artikel 1

7. Mit Artikel 1 soll die Richtlinie 65/65/EWG des Rates geändert werden.

Die wichtigste Änderung betrifft die Einführung des technischen Merkblattes (Absätze 2 und 3), das gewissermaßen ein Abbild der genehmigten Arzneispezialitäten darstellt. Anders gesagt handelt es sich um ein Dokument, in dem die von den zuständigen Behörden festgestellten Vorzüge und Nachteile des Erzeugnisses zusammengefaßt sind.

Durch dieses Merkblatt soll den zuständigen Behörden in Kurzform ein Nachweis über das, was genehmigt wurde, erhalten bleiben.

Es soll den Herstellern ermöglichen, die Angaben, die sie in ihren Mitteilungen an die Öffentlichkeit und die betroffenen Fachkreise machen können, genau zu kennen.

Die in Absatz 3.8 genannten wirtschaftlichen Angaben sind wegen ihres ständigen Wechsels nicht zwingend vorgeschrieben. Es erscheint jedoch zweckmäßig, alle Angaben über die Arzneispezialitäten, ob sie nun den Gesundheitsschutz, die Verwaltung oder die Wirtschaft betreffen, soweit wie möglich an einer Stelle zusammenzufassen.

8. Die weiteren Änderungen geben zu keiner besonderen Erläuterung Anlaß, mit Ausnahme der Änderung in Artikel 13 Punkt 1. Die systematische Angabe der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen internationalen Bezeichnung hinter der besonderen Bezeichnung erscheint unerlässlich, wenn ein Minimum an Transparenz des Medikamentenmarktes gewährleistet werden soll. Dies ist das wichtigste Mittel für Ärzte und Apotheker, bei der Vielzahl der besonderen Bezeichnungen die wahre Identität der Erzeugnisse zu erkennen. Auf Gesundheits- und Wettbewerbsebene ist dies daher eine Grundvorschrift.

Artikel 2

9. Mit Artikel 2 soll die Richtlinie 75/318/EWG geändert werden.

Mit den Änderungen des ersten Teils des Anhangs der Richtlinie (physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Versuche) sollen im wesentlichen einige Punkte geklärt und genauer erläutert werden.

10. Dagegen wird der Grundsatz der Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit und die Mutagenwirkung wegen der Entwicklung der wissenschaftlichen Kenntnisse eingeführt. Die Untersuchung der Bioverfügbarkeit soll Angaben darüber liefern, mit welcher Geschwindigkeit und in welchen Mengen ein wirksamer Bestandteil eines Arzneimittels oder ein Teil hiervon an den Ort gelangt, an dem er wirken soll, wenn

das Arzneimittel in einer besonderen Darreichungsform angewendet wird.

Die Mutagenwirkung betrifft die spontanen oder durch chemische Erzeugnisse oder Strahlungen hervorgerufenen Veränderungen des Genbestands von Individuen oder von Zellen, die zur Folge haben, daß sich die nachfolgenden Generationen plötzlich dauerhaft in ihrer Erbmasse von den vorhergehenden unterscheiden. Die heutigen wissenschaftlichen Kenntnisse gehen alle von der Hypothese aus, daß eine Reihe chemischer Erzeugnisse derartige mutagene Eigenschaften besitzen und daß es daher notwendig ist, die Verbreitung dieser Erzeugnisse in der menschlichen Umwelt zu identifizieren und zu beschränken. Ein neues Arzneimittel, das neue Arzneimittelhilfsstoffe oder neue Wirkstoffe enthält und für das eine ausgedehnte Exposition des zu Behandelnden vorgesehen ist, muß Mutagenitätstests unterzogen werden. Die Regeln für die Durchführung dieser Tests sowie der Tests über die Bioverfügbarkeit sollen in Empfehlungen der Kommission festgelegt werden.

Artikel 3

11. Dieser Artikel ändert Kapitel III der Richtlinie 75/319/EWG über den Ausschuß für Arzneispezialitäten.

Das frühere System, das aus dem von Anfang an befaßten Ausschuß für Arzneispezialitäten eine zentrale Stelle für die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen machte, wird durch das System der Anerkennung der ursprünglichen Genehmigung ersetzt, das in erster Linie den Hersteller und die Mitgliedstaaten betrifft, denen er seinen Antrag übermittelt. Der Ausschuß für Arzneispezialitäten wird lediglich informiert und gibt nur in außergewöhnlichen Fällen, in denen die Anerkennung verweigert wird, eine Stellungnahme ab.

12. **Der frühere Artikel 8**, in dem die Rolle des Ausschusses für Arzneispezialitäten festgelegt ist, wird in zwei Punkten geändert. Das Ziel der gegenseitigen Anerkennung der Genehmigungen wird eingeführt und die Rolle des Ausschusses genau festgelegt: Er prüft alle Fragen im Zusammenhang mit der Qualität, der Sicherheit und der Wirksamkeit eines besonderen Arzneimittels oder einer Gruppe von Arzneimitteln.

13. Der Grundsatz der Anerkennung und die Modalitäten des Antrags auf Anerkennung sind in **Artikel 9** näher dargelegt. Um diesen Antrag zu stellen, genügt es, daß für das betreffende Arzneimittel die Genehmigung für das Inverkehrbringen in einem anderen Mitgliedstaat erteilt wurde. Für das Tätigwerden des Ausschusses für Arzneispezialitäten war bei der früheren Regelung nicht nur diese erste Genehmigung nötig, sondern das Inverkehrbringen des Erzeugnisses mußte auch in mindestens fünf anderen Mitgliedstaaten beantragt worden sein.

14. Die Fälle, in denen der Ausschuß befaßt wird, sind in den neuen **Artikeln 10, 11 und 12** aufgeführt:

— bei Einwänden einer Behörde gegen die Anerkennung der Genehmigung (Artikel 10),

- bei widersprüchlichen nationalen Entscheidungen (Artikel 11),
- beim Wunsch einer Behörde, vor Erlaß der Entscheidung die Stellungnahme des Ausschusses für Arzneispezialitäten über ein Problem von gemeinsamem Interesse einzuholen (Artikel 12).

15. Die Anerkennung erfolgt normalerweise binnen 120 Tagen. Unter Berücksichtigung der den Behörden gemäß Artikel 39 Abs. 2 der Richtlinie 75/319/EWG obliegenden umfangreichen Überprüfungsarbeiten der älteren Erzeugnisse, der den nationalen Behörden gemäß dem neugefaßten Artikel 13 übertragenen neuen Aufgaben und der in Artikel 15 Abs. 2 vorgesehenen Möglichkeiten einer Verkürzung dieser Frist handelt es sich um eine verhältnismäßig lange Frist.

16. Mit Inkrafttreten der Richtlinie (Artikel 4) verkürzt sich die Frist von 120 Tagen für die in **Artikel 13 Abs. 1** genannten Arzneispezialitäten auf 60 Tage. Es handelt sich um die Arzneimittel mit einem neuen wirksamen Bestandteil, d.h. einem Bestandteil, der zum ersten Mal Gegenstand eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem betreffenden Mitgliedstaat ist. Dieses neue Verfahren ist nämlich eher für neue Erzeugnisse gedacht als für die älteren, die bereits auf den verschiedenen Märkten in Verkehr gebracht worden sind.

Die Einhaltung dieser verkürzten Frist wird durch die von mindestens einem Mitgliedstaat erstellten Berichte über die Auswertung der Versuchsergebnisse erleichtert. Diese Berichte stellen gewissermaßen die Begründung dar, mit denen die Erteilung der Genehmigung gerechtfertigt wird. Es kann auf den ersten Blick widersinnig erscheinen, dieses Schnellverfahren den neuen Erzeugnissen vorzubehalten, die zwangsläufig weniger bekannt sind als die älteren Erzeugnisse. Die

älteren Erzeugnisse sind jedoch Gegenstand einzelstaatlicher Neubewertungen (vgl. Artikel 39 Abs. 2 der Richtlinie 75/319/EWG), bei denen oft schwierig zu beurteilende Erfahrungswerte und bibliographische Unterlagen (vgl. Artikel 4 Punkt 8 zweiter Unterabsatz) berücksichtigt werden.

Nach Maßgabe gemeinsamer Grundsätze, die dem Stand der Wissenschaft entsprechen und in erläuternden Hinweisen zu den Versuchen für das Inverkehrbringen der Arzneispezialitäten niedergelegt wurden, waren die neuen Erzeugnisse dagegen Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. Die zuständigen Behörden mindestens eines Mitgliedstaates haben diese Untersuchungsarbeiten sorgfältig ausgewertet und ihre Entscheidung mit den notwendigen Nachweisen belegt. Die Überwachung des Erzeugnisses nach seinem Inverkehrbringen wird eher zu einer besseren Kenntnis des Arzneimittels führen als eine neue behördliche Prüfung der gleichen Angaben.

Darüber hinaus wird der Bericht über die Auswertung gegebenenfalls durch die Angaben ergänzt, die insbesondere die pharmakologische Überwachung liefert (Artikel 13 Abs. 3), d.h. Angaben über Gegenreaktionen auf die Arzneimittel, die nach Inverkehrbringen des Erzeugnisses bekannt werden.

17. **Artikel 14** enthält Verfahrensregeln für den Fall, daß der Ausschuß für Arzneispezialitäten befaßt wird. Gegenüber den früheren Regeln ist eine formale Änderung insofern eingetreten, daß die vorher auf mehrere Artikel verteilten Bestimmungen hier zusammengefaßt sind. Die sachliche Änderung besteht darin, daß die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person mündlich oder schriftlich beim Ausschuß für Arzneispezialitäten Gehör bekommt. Dies war mit Nachdruck von der Industrie gefordert worden.

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 Richtlinien über die Angleichung der Rechtsvorschriften über Arzneispezialitäten müssen dem wissenschaftlichen Fortschritt angepaßt werden und der seit ihrem Inkrafttreten gesammelten Erfahrung Rechnung tragen.

Die Richtlinie 75/319/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten ¹⁾ sieht in Artikel 15 Abs. 2 vor, daß „die Kommission dem Rat spätestens vier Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinie einen Vorschlag mit allen zweckdienlichen Maßnahmen übermittelt, die darauf abzielen, noch bestehende Hemmnisse für den freien Verkehr mit Arzneispezialitäten zu beseitigen“.

Für den Schutz der Volksgesundheit und den freien Verkehr mit Arzneispezialitäten ist es notwendig, daß die zuständigen Behörden, die Hersteller und die Verbraucher insbesondere mittels eines technischen Merkblattes und einer angemessenen Etikettierung mühelos Zugang zu allen zweckdienlichen Angaben über die genehmigten Arzneimittel haben.

Es ist notwendig, einige Bestimmungen über die physikalisch-chemischen, biologischen oder mikrobiologischen Versuche mit Arzneispezialitäten näher festzulegen und für den Schutz der Volksgesundheit Versuche über die Bioverfügbarkeit und die mutagene Wirkung grundsätzlich einzuführen.

Durch die auf diesem Gebiet vorgenommene Angleichung der Rechtsvorschriften soll es möglich sein, daß ein in einem Mitgliedstaat auf der Grundlage der angeglichenen Vorschriften hergestelltes und in den Verkehr gebrachtes Arzneimittel außer in Ausnahmefällen, die dem Ausschuß für Arzneispezialitäten zur Stellungnahme vorgelegt werden, durch Anerkennung der ursprünglichen Genehmigung auf den Märkten aller anderen Mitgliedstaaten zugelassen wird –

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

A r t i k e l 1

Die Richtlinie 65/65/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten ²⁾ wird wie folgt geändert:

1. Artikel 4 wird folgendermaßen geändert:

- a) In Punkt 6 entfällt: „Falls diese weniger als drei Jahre beträgt“.
- b) In Punkt 8 Buchstabe a der englischen Fassung wird „published references“ durch „published data“ ersetzt.

2. Nach Artikel 4 wird der nachfolgende Artikel 4 a eingefügt:

„Dem in Artikel 4 genannten Antrag wird außerdem ein technisches Merkblatt beigelegt. Es enthält folgende Angaben:

1. Bezeichnung des Arzneimittels;
2. Von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung jedes wirksamen Bestandteils, falls diese Bezeichnung besteht, oder andernfalls gemeinsame Bezeichnung oder chemische Bezeichnung;
3. Darreichungsform;
4. Pharmakologische Eigenschaften und, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung zweckdienlich sind, Angaben über die Pharmakokinetik;
5. Klinische Angaben:
 - 5.1 Heilanzeigen;
 - 5.2 Gegenanzeigen;
 - 5.3 Unerwünschte Wirkungen (Häufigkeit und Schwere);
 - 5.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung;
 - 5.5 Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation;
 - 5.6 Medikamentöse und sonstige Wechselwirkungen;
 - 5.7 Dosierung und Art der Anwendung;
 - 5.8 Überdosierung (Symptome, Dringlichkeitsverhalten, Gegenmittel);
 - 5.9 Besondere Warnungen.
6. Pharmazeutische Angaben:
 - 6.1 Zusammensetzung an wirksamen Bestandteilen, nach Art und Menge;
 - 6.2 Bestandteile des verwendeten Hilfsstoffs, deren Kenntnis für eine einwandfreie Anwendung des Arzneimittels notwendig ist;
 - 6.3 Hautunverträglichkeiten;
 - 6.4 Haltbarkeit;
 - 6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung;
 - 6.6 Inhalt des Behältnisses;
 - 6.7 Name oder Firma und Anschrift des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.“

3. Nach Artikel 4 a wird der nachfolgende Artikel 4 b eingefügt:

„Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit

¹⁾ ABl. EG Nr. L 147 vom 9. Juni 1975

²⁾ ABl. EG Nr. 22 vom 9. Februar 1965

die Angaben auf dem technischen Merkblatt den bei der Genehmigung für das Inverkehrbringen oder später ermittelten Angaben entsprechen.

Außerdem wird das in Artikel 4 a vorgesehene technische Merkblatt durch folgende Angaben ergänzt:

7. Behördliche Angaben:

- 7.1 Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- 7.1 Voraussetzungen für die Erteilung an die Öffentlichkeit;
- 7.3 Datum der Erstellung und der letzten Überprüfung des technischen Merkblatts.

Das technische Merkblatt kann schließlich durch folgende Angaben ergänzt werden:

8. Wirtschaftliche Angaben:

- 8.1 Verkaufspreis der verschiedenen Aufmachungen;
- 8.2 Kosten für die tägliche Behandlung;
- 8.3 Erstattung oder Nichterstattung durch die Krankenversicherung."

4. Artikel 5 Abs. 2 wird wie folgt geändert:

„Die Genehmigung wird auch dann versagt, wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen der Artikel 4 und 4 a entsprechen.“

5. Nach Artikel 9 wird Artikel 9 a eingefügt:

„Die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person hat nach Erteilung der Genehmigung bezüglich der Kontrollmethoden nach Artikel 4.7 den Stand der Technik und die Fortschritte der Wissenschaft zu berücksichtigen und die notwendigen Änderungen für eine sicherere Kontrolle der Arzneispezialitäten vorzunehmen.“

6. Artikel 10 wird wie folgt geändert:

„Die Genehmigung ist fünf Jahre gültig; sie wird auf Antrag des Inhabers mindestens drei Monate vor ihrem Erlöschen für jeweils fünf Jahre verlängert.“

7. Artikel 11 Abs. 2 wird wie folgt geändert:

„Die Genehmigung wird ebenfalls ausgesetzt oder widerrufen, wenn sich herausstellt, daß die gemäß Artikel 4 und 4 a in den Akten enthaltenen Angaben unrichtig sind oder nicht gemäß Artikel 9 a geändert wurden, oder wenn die in Artikel 8 dieser Richtlinie oder in Artikel 27 der zweiten Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 über die Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel genannten Kontrollen des Fertigerzeugnisses nicht durchgeführt worden sind.“

8. Artikel 13 wird wie folgt geändert:

- „1. Bezeichnung der Arzneispezialität; dies kann entweder eine Phantasiebezeichnung oder eine gebräuchliche Bezeichnung in Verbin-

dung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des Herstellers oder eine wissenschaftliche Bezeichnung in Verbindung mit einem Warenzeichen oder dem Namen des Herstellers sein.

Handelt es sich bei der besonderen Bezeichnung eines Arzneimittels mit nur einem einzigen wirksamen Bestandteil um eine Phantasiebezeichnung, so muß dieser systematisch und lesbar die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung folgen, sofern diese besteht.“

- „2. Die nach Art und Menge anzugebende Zusammensetzung an wirksamen Bestandteilen, je nach Darreichungsform in Maßeinheit oder Prozentsatz ausgedrückt, wobei die internationalen Bezeichnungen, sofern sie bestehen, zu verwenden sind.“

- „7. Die eindeutige Angabe des Verfalldatums.“

A r t i k e l 2

Der Anhang der Richtlinie 75/318/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten³⁾ wird wie folgt geändert:

- 1. Im ersten Teil, Titel C, Abschnitt 1 wird der 7. Absatz durch folgenden Wortlaut ergänzt:

„Die bei jeder einzelnen Charge der Ausgangsstufe durchzuführenden Routineprüfungen sind im Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen mit dem Nachweis anzugeben, daß jede Charge der Ausgangsstoffe den Qualitätsanforderungen der Monographie des betreffenden Arzneibuchs entspricht.“

Der 8. Absatz wird wie folgt ergänzt:

„Sie setzen die zuständigen Behörden des Arzneibuchs davon in Kenntnis.“

- 2. Im ersten Teil, Titel C, wird folgender neuer Abschnitt 3 eingefügt:

- „3. Physikalisch-chemische Merkmale, die die Bioverfügbarkeit verändern könnten.

Die nachfolgenden Angaben über die in den Arzneibüchern eingetragenen oder nicht eingetragenen wirksamen Bestandteile sind zu machen, wenn sie sich auf die Bioverfügbarkeit des Arzneimittels auswirken:

- kristalline Form und Löslichkeitskoeffizienten,
- Größe der Partikel, gegebenenfalls nach Pulverisierung,
- Hydratation,
- Koeffizient für die Anteile an Öl/Wasser.

³⁾ ABl. EG Nr. L 147 vom 9. Juni 1975

Die Vorschriften der drei ersten Teilstriche gelten nicht für nur als Lösung verwendete Stoffe."

3. Im 1. Teil, Titel E, wird folgender zweiter Absatz eingefügt:

"Die Herstellungscharge einer Arzneispezialität ist die Gesamtheit der Einheiten einer pharmazeutischen Form, die aus der gleichen Ursprungsmasse stammen und nur einer einzigen Serie mechanischer Prozesse oder einem einzigen Sterilisierungsprozeß unterworfen wurden."

4. Im 1. Teil, Titel E, wird der Abschnitt 1 durch folgenden vierten Absatz ergänzt:

"Darüber hinaus werden bei oral anzuwendenden festen Darreichungsformen gegebenenfalls in-vitro-Untersuchungen über die Freisetzung, Geschwindigkeit und Auflösung des oder der wirksamen Bestandteile durchgeführt. Bis zur Veröffentlichung von Vorschriften im Europäischen Arzneibuch werden die Erfahrungswerte und die verwendeten Geräte genau beschrieben."

5. Im 1. Teil, Titel E, Abschnitt 2, wird der zweite Absatz wie folgt ergänzt:

"Ohne angemessene Begründung dürfen die zulässigen Fehlerbreiten 5 v.H. nicht überschreiten."

6. Im 1. Teil, Titel E, Abschnitt 3, wird der dritte Absatz durch folgenden Wortlaut ersetzt:

"Die Bestimmung des oberen Grenzwertes ist für Konservierungsmittel und alle anderen Bestandteile des Hilfsstoffs, die eine ungünstige Wirkung auf die organischen Funktionen haben könnten, zwingend vorgeschrieben. Die Bestimmung des oberen und des unteren Grenzwerts ist für den Hilfsstoff zwingend vorgeschrieben, wenn dieser sich auf die Bioverfügbarkeit eines wirksamen Stoffs auswirken könnte."

7. Im 1. Teil, Titel E, Abschnitt 5, wird der erste Absatz durch folgenden Wortlaut ersetzt:

"Enthalten das Europäische Arzneibuch oder die Arzneibücher der Mitgliedstaaten allgemeine Monographien über die Darreichungsformen, so haben die Fertigerzeugnisse den dort genannten Anforderungen zu entsprechen. Andernfalls sind sie Gegenstand der nachfolgenden Bestimmungen."

Außerdem werden die nachstehend genannten Absätze wie folgt geändert:

„Präparate zur Injektion: Die Zahlenangabe ,10 ml' wird durch ,15 ml' ersetzt.

Salben: Farbe und Konsistenz; Größe der Partikel der wirksamen Bestandteile; Gewicht und zulässige Abweichungen; Art des Behältnisses; falls erforderlich, mikrobiologische Kontrolle.

Suspensionen: Farbe; Geschwindigkeit der Niederschlagsbildung; Resuspendierbarkeit, wenn sich ein Niederschlag bildet.

Zäpfchen und Globuli: Farbe; Größe der Partikel der wirksamen Bestandteile; Gewicht und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit; Schmelztemperatur oder Auflösungszeit unter Angabe der Bestimmungsmethode."

8. Im 2. Teil, Kapitel I, wird der nachfolgende Titel D' zwischen den Titel „D“ und „E“ eingefügt:

„D'. Mutagene Wirkung

Durch die Untersuchung der mutagenen Wirkung sollen die durch einen Stoff am Genbestand von Individuen oder von Zellen ausgelösten Veränderungen aufgezeigt werden, die dazu führen, daß sich die Nachkommen dauerhaft in ihrer Erbmasse von ihren Vorgängern unterscheiden. Diese Untersuchung wird für jeden neuen Stoff verlangt."

9. Im 2. Teil, Kapitel I, wird der Titel „E. Kanzerogenese“ durch „E. Kanzerogene Wirkung“ ersetzt.

Außerdem wird Absatz 1 wie folgt geändert:

„Untersuchungen auf kanzerogene Wirkungen werden gewöhnlich gefordert.“ (Der Rest bleibt unverändert.)

Ferner wird ein Punkt 3 eingefügt:

„3. bei Stoffen, die bei Versuchen über die mutagene Wirkung oder anderen Tests über die kanzerogene Wirkung positive Ergebnisse gezeigt haben.“

10. Im 2. Teil, Kapitel I, Titel G., wird zwischen dem vierten und dem fünften Absatz ein neuer Absatz mit folgendem Wortlaut eingefügt:

„Bei Arzneimitteln, bei denen die Bioverfügbarkeit bestimmt werden muß, müssen die Angaben der zeitlichen Entwicklung der Ergebnisse Rechnung tragen und allgemeinen Aufschluß über die Bioverfügbarkeit des Stoffes oder seiner Metaboliten geben.“

11. Im 3. Teil, Kapitel II, wird der Titel „A. Pharmakologische Angaben (Klinische Pharmakologie)“ durch „A. Pharmakologische Angaben (Klinische Pharmakologie und Bioverfügbarkeit)“ ersetzt.

Dasselbe Kapitel II, Titel A, wird durch einen Absatz 5 mit folgendem Wortlaut ergänzt:

„5. Die Feststellung der Bioverfügbarkeit ist in allen Fällen durchzuführen, in denen sie im Interesse der Kranken erforderlich ist, d.h. wenn z. B. eine geringe therapeutische Spanne besteht oder aus früheren Versuchen Anomalien ersichtlich wurden, die mit einer unterschiedlichen Resorption zusammenhängen können.“

A r t i k e l 3

Die Richtlinie 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten wird wie folgt geändert:

Kapitel III der Richtlinie 75/319/EWG wird durch folgenden Wortlaut ersetzt:

„Artikel 8

1. Um eine gemeinsame Haltung der Mitgliedstaaten bei der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erleichtern und die gegenseitige Anerkennung der Genehmigungen zu ermöglichen, wird ein Ausschuß für Arzneispezialitäten – im folgenden ‚Ausschuß‘ genannt – eingesetzt, der aus Vertretern der Mitgliedstaaten und der Kommission besteht.
2. Der Ausschuß hat auf Antrag eines seiner Mitglieder alle Fragen hinsichtlich der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneispezialitäten und insbesondere die Fragen betreffend die Anwendung der Artikel 5 und 11 der Richtlinie 65/65/EWG nach Maßgabe der Artikel 9 bis 14 zu prüfen.
3. Der Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 9

1. Der Inhaber einer in einem Mitgliedstaat gemäß den Bestimmungen der Richtlinien über Arzneispezialitäten erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen kann die Anerkennung dieser Genehmigung beantragen, wenn er in einem oder mehreren Mitgliedstaaten gemäß Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG einen Antrag auf Genehmigung stellt.
2. Er setzt den Ausschuß von diesem Antrag in Kenntnis, teilt ihm die Mitgliedstaaten mit, in denen er den Antrag gestellt hat und übermittelt ihm eine Abschrift der bereits erteilten Genehmigung bzw. der erteilten Genehmigungen.
3. Der Ausschuß setzt die Mitgliedstaaten hiervon in Kenntnis.
4. Der oder die beteiligte(n) Mitgliedstaat(en) erteilt (erteilen) die Anerkennung der für ihren Markt gültigen Genehmigung binnen 120 Tagen nach der Mitteilung; die Frist verkürzt sich auf 60 Tage, wenn es sich – unbeschadet der nachstehenden Bestimmungen – um eine Arzneispezialität im Sinne von Artikel 13 Abs. 1 handelt.

Artikel 10

1. Glaubt ein Mitgliedstaat, daß die Anerkennung der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht in Betracht gezogen werden kann, so übermittelt er dem Ausschuß und der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person binnen der in Artikel 9 Abs. 4 genannten Fristen einen begründeten Einspruch auf der Grundlage des Artikels 5 der Richtlinie 65/65/EWG.
2. Der Ausschuß wird nach Ablauf dieser Frist befaßt und das Verfahren nach Artikel 14 angewendet.
3. Nach Eingang des begründeten Einspruchs gemäß Absatz 1 übermittelt der Antragsteller dem Ausschuß unverzüglich eine Abschrift der Angaben und Unterlagen nach Artikel 4 Abs. 2 der Richtlinie 65/65/EWG.

Artikel 11

Werden für eine Arzneispezialität mehrere Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG unterbreitet und wird diese Genehmigung von einem oder mehreren Mitgliedstaaten erteilt und von einem oder mehreren Mitgliedstaaten versagt, so kann ein Mitglied des Ausschusses den Ausschuß mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 14 befassen.

Der Ausschuß wird ebenfalls befaßt, wenn ein oder mehrere Mitgliedstaaten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen ausgesetzt oder widerrufen bzw. zurückgenommen haben, während diese Genehmigung in einem oder mehreren Mitgliedstaaten weder ausgesetzt, noch widerrufen bzw. zurückgenommen worden ist.

Artikel 12

Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten können in besonderen Fällen von gemeinschaftlichem Interesse, bevor sie über einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, über die Aussetzung oder über den Widerruf bzw. die Zurücknahme einer solchen Genehmigung entscheiden und insbesondere wenn sie die Absicht haben, einen Antrag betreffend ein neues Arzneimittel nach Artikel 13 Abs. 1, das bereits in einem anderen Mitgliedstaat genehmigt wurde, abzulehnen, den Ausschuß mit der Anwendung des Verfahrens nach Artikel 14 befassen.

Artikel 13

1. Um die etwaigen Beratungen des Ausschusses zu erleichtern, erstellen die zuständigen Behörden bei allen Arzneimitteln mit einem neuen wirksamen Bestandteil, der zum ersten Mal Gegenstand eines Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen in dem betreffenden Mitgliedstaat ist, oder für alle sonstigen Arzneimittel ihrer Wahl einen Bericht über die Auswertung der Ergebnisse der Versuche analytischer, toxikologischer, pharmakologischer und klinischer Art.
2. Unmittelbar nach Eingang der Mitteilung nach Artikel 9 Abs. 3 übermitteln die zuständigen Behörden den anderen Mitgliedstaaten und dem Ausschuß unverzüglich alle Berichte über die Auswertung des gleichen Arzneimittels oder eines Arzneimittels mit dem gleichen wirksamen Bestandteil. Gleiches erfolgt, sobald der Ausschuß in Anwendung der Artikel 11 und 12 befaßt wird.
3. Der Bericht über die Auswertung wird gegebenenfalls insbesondere anhand der Angaben durch die pharmakologische Überwachung überarbeitet.

Artikel 14

1. Bei Inanspruchnahme des in diesem Artikel beschriebenen Verfahrens berät der Ausschuß und gibt binnen 60 Tagen, nachdem er befaßt wurde, eine mit Gründen versehene Stellungnahme ab.

In den Fällen nach Artikel 10 kann sich die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person auf ihren

Antrag mündlich oder schriftlich äußern, bevor der Ausschuß seine Stellungnahme abgibt, oder die Verlängerung der in Punkt 1 genannten Frist erreichen.

2. Die Stellungnahme des Ausschusses betrifft die Übereinstimmung der betreffenden Arzneyspezialität mit den Voraussetzungen nach Artikel 5 oder 11 der Richtlinie 65/65/EWG.

Der Ausschuß setzt den oder die betreffenden Mitgliedstaat(en) und die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person unverzüglich von seiner Stellungnahme oder – sofern Unterschiede bestehen – den Stellungnahmen seiner Mitglieder in Kenntnis.

3. Der oder die betreffende(n) Mitgliedstaat(en) äußert (äußern) sich binnen höchstens 30 Tagen nach der Unterrichtung gemäß Absatz 2 über die weitere Behandlung der Stellungnahme des Ausschusses. Sie setzen den Ausschuß unverzüglich von ihrer Entscheidung in Kenntnis.

Artikel 15

1. Die Kommission berichtet dem Rat alle zwei Jahre über das Funktionieren des in diesem Kapitel vorgesehenen Verfahrens und über dessen Auswirkungen auf die Entwicklung des innergemeinschaftlichen Handels.

2. Unter Berücksichtigung der gesammelten Erfahrungen schlägt die Kommission auf der Grundlage von Artikel 100 des Vertrages spätestens vor dem 1. Januar 1988 die Verkürzung der in Artikel 10 vorgesehenen Fristen und gegebenenfalls alle ergänzenden Maßnahmen vor, die darauf abzielen, die gegenseitige Anerkennung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu erleichtern.
3. Der Rat äußert sich spätestens am 1. Januar 1989 zu dem Vorschlag der Kommission."

A r t i k e l 4

Die Mitgliedstaaten setzen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, um dieser Richtlinie spätestens am 1. Januar 1983 nachzukommen, und setzen die Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

A r t i k e l 5

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Vorschlag für eine Empfehlung des Rates zu den Versuchen im Hinblick auf das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten

Zusammenfassung

Die Kommission schlägt vor, den Mitgliedstaaten zu empfehlen, dafür zu sorgen, daß die Versuche im Hinblick auf das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten den Grundsätzen und Methoden der erläuternden Hinweise zur Richtlinie 75/318/EWG betreffend die Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten entsprechen.

In diesen erläuternden Hinweisen werden nachstehend aufgeführte Aspekte der Sicherheit und der Wirksamkeit der Medikamente behandelt:

- Toxizität bei einmaliger Verabreichung,
- Toxizität bei wiederholter Verabreichung,
- Generationsversuche,
- Kanzerogenese,
- pharmakokinetische und den Stoffwechsel betreffende Untersuchungen zur Sicherheitsbeurteilung neuer Arzneimittel in Tieren,
- fixe Arzneimittelkombinationen.

Begründung

1. Seit vier Jahren genehmigen die Mitgliedstaaten das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten in Anwendung von drei (künftig vier) Richtlinien des Rates ¹⁾.

Die Richtlinie 75/318/EWG betrifft insbesondere die Versuche zum Nachweis der Unschädlichkeit, der Wirksamkeit und der Qualität eines Arzneimittels, ehe dieses in den Verkehr gebracht wird. Im Anhang zu dieser Richtlinie sind in sehr allgemein gehaltenen Formulierungen die verschiedenen Arten von Versuchen beschrieben, die auf analytischem, auf pharmakotoxikologischem und auf klinischem Gebiet durchzuführen sind. Weiterhin befinden sich hier Hinweise für die Vorlage der Dokumente und Ergebnisse.

2. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die einzelstaatlichen Behörden in der Frage der Indikationen, der Kontraindikationen usw. und selbst bei der Entscheidung über die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein und desselben Medikaments nicht selten unterschiedlicher Auffassung sind.

Die Kommission hat anhand dieser Erfahrungen festgestellt, daß der durch die bestehenden Richtlinien geschaffene Harmonisierungsgrad unzulänglich wäre, wenn es zwischen den zuständigen nationalen Stellen bei der Schaffung der erforderlichen Voraussetzungen für den freien Verkehr mit Arzneispezialitäten nicht zu einer engeren Zusammenarbeit käme.

3. Der aus Vertretern der nationalen Behörden und der Kommission gebildete Ausschuß für Arzneispezialitäten ²⁾, der zu dem Zweck eingesetzt wurde, daß die Mitgliedstaaten in Fragen der Genehmigung für das Inverkehrbringen leichter zu einer gemeinsamen Haltung finden, hat damit begonnen, sich über die derzeitigen – nationalen und internationalen – Erfordernisse einen Überblick zu verschaffen und gemeinsame Lösungen nach Maßgabe des Standes der wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse zu suchen. Die Kommission hat diese Bemühungen, die eine erhebliche Annäherung der Standpunkte der einzelstaatlichen Behörden erwarten lassen, von Anfang an unterstützt.

Zu diesem Zweck wurden von dem Ausschuß nach Artikel 13 seiner Geschäftsordnung zwei Sachverständigengruppen gebildet, die aus von den Mitgliedstaaten benannten Wissenschaftlern bestehen und die Aufgabe haben, nach Maßgabe bestimmter Prioritäten erläuternde Hinweise für den freien Verkehr der Arzneispezialitäten innerhalb der Gemeinschaft auszuarbeiten.

4. Durch die Art des bei der Ausarbeitung dieser erläuternden Hinweise angewandten Verfahrens und die hierbei vorgenommenen Konsultationen sollen Gültigkeit und Annahme dieser Hinweise durch die zuständigen Behörden wie auch durch die betroffenen Industrien sichergestellt werden. Die Entwürfe dieser beiden Gruppen wissenschaftlicher Sachverständiger der Gruppe „Sicherheit“ und der Gruppe „Wirksamkeit“ wurden in Verbindung mit einschlägig qualifizierten Fachleuten ausgearbeitet.

Die vom Ausschuß für Arzneispezialitäten ausgewählten Entwürfe wurden den nationalen Behörden und den Verbänden der pharmazeutischen Industrie zur Begutachtung vorgelegt.

Im Lichte der eingegangenen Anmerkungen wurden diese Entwürfe dann noch einmal von den Sachverständigen überprüft; anschließend wurde ein endgültiger Entwurf ausgearbeitet, den der Ausschuß einstimmig gebilligt hat.

5. Im wesentlichen lehnen sich diese erläuternden Hinweise weitgehend an den vorhandenen oder sich auf einzelstaatlicher und internationaler Ebene abzeichnenden Bedarf an. Auf dem umfangreicheren Gebiet der Toxizität neuer chemischer Substanzen wird die Kommission im Rahmen der sechsten Änderung der Richtlinie von 1967 über gefährliche Stoffe ähnliche Texte vorschlagen.

6. Der wesentliche Vorteil dieser erläuternden Hinweise besteht für diejenigen, die einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen stellen, darin, daß sie im voraus Kenntnis von den Anforderungen der nationalen Behörden erhalten, wodurch ihnen zusätzliche Verzögerungen beim Zusammentragen der Unter-

¹⁾ — Richtlinie 65/65/EWG vom 26. Januar 1965
 — Richtlinie 75/318/EWG vom 20. Mai 1975
 — Richtlinie 75/319/EWG vom 20. Mai 1975
 — Richtlinie 78/25/EWG vom 12. Dezember 1977

²⁾ Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel III

lagen erspart bleiben. Auf der Ebene des innergemeinschaftlichen und mit der Zeit auch des außergemeinschaftlichen Handels werden diese erläuternden Hinweise den Antragstellern die Wiederholung gleichartiger Versuche ersparen. Bis jetzt sind nämlich die Versuchsmodelle von einem Land zum anderen verschieden.

Solche zusätzlichen Verzögerungen und Wiederholungen bestehen nämlich zur Zeit und wirken sich nachteilig auf die Kosten der neuen Arzneimittel aus. Vom ethischen Gesichtspunkt aus geht es insbesondere auch darum, die Wiederholung klinischer Versuche an Menschen und die unnötige Vermehrung der Tierversuche zu vermeiden.

7. Diese erste Reihe erläuternder Hinweise betrifft mit Ausnahme der Mutagenese ganz besonders die Arzneimittelsicherheit. Die Kommission will vorschlagen, die Mutagenese in die Versuchskategorien aufzunehmen, die in der Richtlinie 75/318/EWG aufgeführt sind. Die erläuternden Hinweise, die sich auf die Sicherheit der Arzneimittel erstrecken, sollen zum Zwecke einer ständigen Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt in regelmäßigen Abständen überarbeitet werden.

8. Diese Reihe enthält auch einen erläuternden Hinweis, der die Wirksamkeit der Arzneispezialitäten betrifft, die eine Kombination von Wirkstoffen enthalten.

Noch spezifischere Hinweise betreffend die klinischen Versuche mit Arzneimitteln bestimmter therapeutischer Klassen werden bereits ausgearbeitet.

9. Diese ihrer Art nach eher hinweisenden als streng verbindlichen wissenschaftlichen Texte sollen flexibel ausgelegt werden und sind in regelmäßigen Zeitabständen zu revidieren. Die geeignetste Rechtsform ist daher die der Empfehlung.

Die Kommission hält es in Anbetracht der Bedeutung dieser erläuternden Hinweise sowohl für den Schutz der Patienten, als auch für die pharmazeutische Forschung für angebracht, dem Rat nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments und des Wirtschafts- und Sozialausschusses die Annahme dieser Empfehlung vorzuschlagen.

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:

1. Durch die Richtlinie 65/65/EWG vom 26. Januar 1965¹⁾ wurde eine Angleichung der Rechts- und

¹⁾ ABl. EG Nr. 22 vom 9. Februar 1965

Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Arzneispezialitäten herbeigeführt; durch die Richtlinien 75/318/EWG und 75/319/EWG vom 20. Mai 1975²⁾ wurde diese Angleichung fortgeführt und die mit der Ausgangsrichtlinie aufgestellten Grundsätze weiter ausgebaut.

2. Insbesondere die Richtlinie des Rates 75/318/EWG setzt einen allgemeinen Rahmen für die Versuche von Arzneispezialitäten, zählt die verschiedenen Arten der vorzunehmenden Versuche auf und legt bestimmte Grundsätze für die Behandlung der Anträge auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen fest.
3. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Durchführung und der Inhalt dieser Versuche noch näher bestimmt werden müssen, damit die Gemeinschaftsrichtlinien bei der Durchführung der Versuche und bei der Prüfung der Anträge durch die einzelstaatlichen Behörden in gleicher Weise ausgelegt werden.
4. Es erweist sich deshalb als notwendig, „erläuternde Hinweise“ herauszugeben, damit unterschiedliche Einschätzungen bei der Anwendung der Vorschriften und Nachweise der Richtlinie 75/318/EWG vermieden werden; diese Hinweise werden zu einer Förderung des freien Verkehrs der Arzneispezialitäten beitragen.
5. Die zur Beurteilung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführten Versuche müssen ständig dem Stand der wissenschaftlichen und technischen Kenntnisse angepaßt werden, was jedoch nicht zu einer Verschwendung von Mitteln und einem über das absolut notwendige Maß hinausgehenden Einsatz von Versuchstieren führen darf.
6. Es ist daher äußerst wünschenswert, daß einerseits diese erläuternden Hinweise zur Anpassung an den jeweiligen Stand der Technik überarbeitet und andererseits neue erläuternde Hinweise entsprechend den auftretenden Prioritäten in Übereinstimmung mit den einzelstaatlichen Behörden ausgearbeitet werden.
7. Ein solcher auf Gemeinschaftsebene notwendiger Fortschritt in der Angleichung der Rechtsvorschriften wird auf internationaler Ebene auch die Anerkennung der nach diesen Hinweisen durchgeführten Arzneimittelpfahrungen fördern und dazu beitragen, daß Wiederholungen der Prüfungen im Hinblick auf eine Ausfuhr dieser Arzneimittel in Drittländer vermieden werden.
8. Der Pharmazeutische Ausschuß und der Ausschuß für Arzneispezialitäten sind zu den Maßnahmen, die Gegenstand dieser Empfehlung sind, gehört worden —

EMPFIEHLT DEN MITGLIEDSTAATEN:

1. dafür zu sorgen, daß die Stellen, die einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten stellen, sich bei der Durchführung ihrer Versuche und bei der Vorlage der Ergeb-

²⁾ ABl. EG Nr. L 147 vom 9. Juni 1975

- nisse an die Grundsätze und Methoden der als Anlage beigefügten erläuternden Hinweise halten;
2. die Anträge auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen entsprechend diesen erläuternden Hinweisen zu prüfen und zu beurteilen;
3. diese erläuternden Hinweise schrittweise und spätestens binnen drei Jahren nach Bekanntgabe dieser Empfehlung anzuwenden.

Anlage 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 zum 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 bei wiederholter Verabreichung und der Fortpflanzungsversuche bei den einschlägigen Tierarten zweckmäßig sein.

Die Toxizitätsprüfungen bei einmaliger Verabreichung sollten so durchgeführt werden, daß Anzeichen akuter Toxizität auftreten und die Todesart festgestellt wird. Bei geeigneten Arten kann eine quantitative Beurteilung der lethalen Dosis vorgenommen werden, ein hohes Genauigkeitsniveau ist hierfür jedoch nicht erforderlich.

2. Erzeugnisangaben**2.1 Wirkstoff**

Der Wirkstoff sollte, was die Unreinheiten anbelangt, dem in Verkehr zu bringenden Erzeugnis möglichst entsprechen. Weist die endgültige Dosierungsform 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 Arzneimittel im Hinblick auf die Art ihrer Verabreichung gelten, so z.B. der Partikelgröße einer oral verabreichten Verbindung.

2.2 Enderzeugnis

Werden große Versuchstiere zur Prüfung der akuten Toxizität verwendet, so kann eine Untersuchung zweckmäßigerweise mit der in Verkehr zu bringenden pharmazeutischen Formulierung durchgeführt werden.

2.3 Hilfsstoffe

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

2.4 Erzeugnisse mit Wirkstoffkombinationen

Im Falle einer Wirkstoffkombination ist jeder Wirkstoff einzeln und die Wirkstoffkombination in dem Verhält-

nis zu prüfen, das dem des vorgesehenen Enderzeugnisses entspricht, so daß jede Veränderung oder jede mögliche toxische Wirkung zutage tritt.

2.5 Minderwertige Erzeugnisse

Wenn aufgrund von Lagerbedingungen minderwertige Erzeugnisse auftreten, sollte die Möglichkeit der Toxizität dieser Erzeugnisse in Betracht gezogen werden; die Toxizität dürfte zunächst am besten durch Prüfung der akuten Toxizität festgestellt werden können.

3. Tiere**3.1**

Toxizitätsprüfungen mit einfacher 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 tödlichen Dosis. Bei anderen Säugern sollten die toxischen Anzeichen im einzelnen in bezug auf jedes Tier beobachtet und aufgezeichnet werden.

3.2

Welche Tierart oder welcher -stamm auch gewählt wird, so ist in jedem Falle 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. Ferner sollten Einzelheiten über die Unterbringung und die Umgebungsverhältnisse 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**4.1**

Bei Nagern sollten mindestens 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 genügt es, wenn allein diese Verabreichungsart angewendet wird.

4.2 Verabreichungsbedingungen

Es sollten Einzelheiten über die Verabreichung des Erzeugnisses angegeben werden, die auch Angaben enthalten über Mittel oder Adjuvans, Zubereitungsart der Suspension bei unlöslichen Mitteln, Konzentration der verwendeten Lösung und verabreichte Menge. Weg und Art der Verabreichung sind deutlich anzugeben. 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.

4.3 Dosierungen

Bei Nagern sollte die Anzahl der Dosen so sein, daß das Spektrum der akuten Toxizität auftritt und daß die LD₅₀ mit einer Vertrauensgrenze von 95 v.H. für jeden Weg und beide Geschlechter festgestellt werden kann.

Bei anderen Säugern sollte die Anzahl der Dosen so sein, daß das Toxizitätsspektrum erkennbar und ein Schätzwert für die lethale Dosis erhalten wird.

5. Beobachtungen

Die Tiere sind in regelmäßigen Abständen zu beobachten, und sämtliche Toxizitätsanzeichen sowie der Zeitpunkt ihres ersten Auftretens und ferner Schwere und Dauer sind aufzuzeichnen. Zeitpunkt und Art des Todes sind in jedem Fall festzuhalten. Werden große

Versuchstiere verwendet, so sind alle Toxizitätsanzeichen für jedes einzelne Tier getrennt aufzuführen.

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

6. Autopsie

Sämtliche Versuchstiere, die bis zum Versuchsende überleben, und alle Versuchstiere, die während des Beobachtungszeitraums verenden, sollten einer Autopsie unterzogen werden. Wenn bei den letzteren bereits fortgeschrittene Verwesungserscheinungen festgestellt wurden, ist dies im Bericht zu vermerken.

7. Vorlage der Daten

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

Die toxischen Auswirkungen sollten bei jeder Tierart und in bezug auf jeden Verabreichungsweg bei allen Dosierungen beschrieben werden.

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

Anlage II

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

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

1. Einleitung

Ziel dieser Untersuchungen ist es, Angaben über die Toxizität eines Pharmakons zu erhalten, wenn eine wiederholte Exposition in bezug auf dieses Arzneimittel erwartet wird, um eine Beurteilung des aus der therapeutischen Verabreichung des Pharmakons resultierenden Risikos unter Berücksichtigung der Biotransformationsprodukte zu ermöglichen.

Die Dauer dieser Prüfungen wird von der vorgeschlagenen Verwendung im Menschen oder von der beabsichtigten Dauer der Humanexposition abhängen. Als Hinweis für die Korrelation der Dauer der Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung mit der vorgeschlagenen Dauer der Humanexposition in bezug auf das Arzneimittel werden folgende Verabreichungszeiträume vorgeschlagen.

Vorgeschlagene Dauer der Humanbehandlung	Vorgeschlagene Dauer der Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung
Eine oder mehrere Dosen während eines Tages	2 Wochen
wiederholte Dosen während max. sieben Tagen	4 Wochen
wiederholte Dosen während max. vier Wochen	3 Monate
wiederholte Dosen während mehr als 30 Tagen	6 Monate

Wenn die Wahrscheinlichkeit besteht, daß die Humanexposition länger sein wird, z.B. in Fällen, bei denen eine häufige diskontinuierliche Verabreichung eine Gesamtexpositionszeit von einem Monat oder mehr innerhalb eines Jahres zur Folge hat oder wenn die Retentionszeit einer einzigen Dosis des Arzneimittels im Körper verlängert wird, wird die Dauer der Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung auf sechs Monate festgesetzt.

Wenn es sich als notwendig erweist, Toxizitätsprüfungen von drei bis sechs Monaten Dauer durchzuführen, kann eine zwei bis vier Wochen dauernde subakute Toxizitätsprüfung so angesetzt und durchgeführt werden, daß sie für die langfristige Untersuchung richtungsweisend ist (vgl. 2.5).

Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß bei Verabreichung einer zu hohen Dosis am Ende der drei Monate oder länger andauernden Prüfung zu wenige Tiere am Leben blieben und daß die Verabreichung einer zu niedrigen Dosis die Entwicklung toxischer Veränderungen verhindern würde.

1.1 Generelle Vorschriften für die Durchführung von Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung

In der Einleitung zum Anhang der Richtlinie 75/318/EWG Teil II – „Versuche toxikologischer und pharma-

kologischer Art“ heißt es, daß diese Versuche unter anderem die Toxizitätsgrenzen aufzeigen sollen. „Die Prüfungen der Toxizität nach wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, physiologische und/oder anatomisch-pathologische Veränderungen als Folge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Zusammensetzung aus mehreren wirksamen Bestandteilen festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.“

In der Regel empfiehlt es sich, zwei Prüfungen durchzuführen, und zwar eine kurze von zwei- bis vierwöchiger Dauer und eine längere, deren Dauer von den voraussichtlichen Bedingungen der klinischen Anwendung abhängt und mit der die Unschädlichkeitsgrenzen des geprüften Arzneimittels im Versuch festgestellt werden sollen.“

Da diese Grenzen nur durch Überschreiten ermittelt werden können, muß die Prüfung der Toxizität nach wiederholter Verabreichung so konzipiert sein, daß Anzeichen einer Toxizität nachgewiesen werden. Dies bedeutet:

1.1.1

Für Langzeitstudien vor dem Inverkehrbringen empfiehlt es sich, innerhalb des üblichen Spektrums der für Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung verwendeten Versuchstiere die dem Menschen in bezug auf den Stoffwechsel und die Pharmakokinetik *möglichst* ähnlichen Arten zu wählen. Etwaige bedeutende Unterschiede im Stoffwechsel sind bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

1.1.2

Die pharmakologischen Zielorgane und die pharmakologischen Wirkungen des Pharmakons in den verwendeten Spezies sollen die gleichen sein, die bei der geplanten therapeutischen Wirkung beim Menschen in Frage kommen, sofern dies bekannt und durchführbar ist.

1.1.3

Die Dosierung sowie der Weg und die Häufigkeit der Verabreichung sollen so gewählt werden, daß die Belastung des tierischen Organismus mit dem Pharmakon und seinen Metaboliten ausreicht, um schädliche Nebenwirkungen auf das (die) Zielorgan(e) nachzuweisen. Bei der Erstellung des Prüfungsprotokolls wird die Pharmakokinetik des Arzneimittels berücksichtigt.

Durch kontinuierliche Verabreichung eines Arzneimittels in hinreichend hohen Dosen können folgende Hauptphasen erreicht werden:

- a) Akkumulierung des Arzneimittels im Organismus, bis ein Dauerzustand erreicht ist.
- b) Anpassung des Organismus an die Belastung in bezug auf die pharmakologischen Zielorgane, die

Biotransformationsenzyme oder die Eliminationsmechanismen.

- c) In einigen Fällen kann durch eine Überbelastung des primären Entgiftungspfad ein zweiter metabolischer Pfad aktiviert und als Ergebnis davon ein neuer toxischer Metabolit gebildet werden.
- d) Manifestation der Toxizität des Zielorgans durch Versagen physiologischer Funktionen und schließlich durch pathologische Veränderungen.

Bei den Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung müssen Dosierung und Dauer der Verabreichung des Pharmakons ausreichen, um die Endphase d) zu erreichen, so daß die Art der durch eine Überdosis bewirkten Toxizität und das Vielfache der therapeutischen Dosis, das die Toxizität bewirkt, ermittelt werden können. Nicht alle Arzneimittel können in der Praxis so dosiert werden, daß die Toxizität des Zielorgans bewirkt wird. Bei dieser Sachlage muß nachgewiesen werden, daß die höchstmögliche Dosis verabreicht und das Arzneimittel systemisch resorbiert worden ist.

2. Vorschriften in bezug auf das Arzneimittel und seine Verabreichung

2.1 Qualität des Arzneimittels

Der wirksame Bestandteil sollte möglichst das gleiche Muster an Verunreinigungen aufweisen wie das in Verkehr zu bringende Pharmakon. Sollte sich herausstellen, daß die Arzneimittelsubstanz in der endgültigen Dosierungsform Verunreinigungen aufweist, die quantitativ oder qualitativ wesentlich von denen der Versuchscharge abweichen, sind weitere Maßnahmen zu treffen, um ihre mögliche Toxizität festzustellen. Wenn das Arzneimittel oral verabreicht wird, können seine physikalischen Parameter, wie z.B. die Partikelgröße, von Bedeutung sein. In jedem Fall sind daher die physikalischen Parameter und die Stabilität des bei den Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung verwendeten Stoffes anzugeben. Wenn bei Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung mehr als eine Charge Wirkstoff verwendet wird, ist dies anzugeben, und jede Charge ist entsprechend zu kennzeichnen. Die bei den Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung verwendete(n) Charge(n) soll(en) keinen höheren Reinheitsgrad aufweisen als die für das Endpräparat bestimmte(n) Charge(n). Wird das Arzneimittel in der Nahrung oder in das Trinkwasser gegeben, so ist sicherzustellen, daß es in diesem Medium stabil ist.

Wenn ein neuer Arzneiträger zum ersten Mal verwendet wird, sollte er gemäß den gleichen Kriterien wie ein neuer Wirkstoff untersucht werden.

2.2 Dauer der Verabreichung

Die Dauer dieser Prüfungen sollte in Beziehung zur Dauer der vorgeschlagenen therapeutischen Verwendung im Menschen stehen (siehe § 1).

2.3 Weg der Verabreichung

Das Pharmakon soll, wo immer dies technisch möglich ist, über den für den Menschen vorgesehenen Weg

verabreicht werden; es empfiehlt sich, darauf zu achten, daß die pharmakologische Wirkung über diesen Weg nachweisbar ist. Kann dieser Nachweis nicht geführt werden, müssen andere Wege in Betracht gezogen werden (die Verabreichung durch Inhalation wird im Anhang erörtert). Die Menge des von der vorgeschlagenen Verabreichungsstelle resorbierten Arzneimittels sollte aus pharmakokinetischen Untersuchungen bekannt sein. Wird das Pharmakon über die Nahrung oder das Trinkwasser verabreicht, muß der Antragsteller die Zusicherung geben, daß eine annehmbare und bekannte Menge des eingenommenen Arzneimittels resorbiert wird. Die Verabreichung durch Beifügung der Prüfschubstanz in die Nahrung oder das Trinkwasser erfordert eine regelmäßige Anpassung der Arzneimittelmenge in der Nahrung und im Trinkwasser, um Wachstum und veränderte Trinkwasser- und Nahrungsmittelaufnahme auszugleichen. Neben der Systemtoxizität ist auch die Möglichkeit einer örtlich begrenzten Toxizität an der Verabreichungsstelle – z.B. bei Aufbringung des Arzneimittels in die Haut, bei intravaginaler, intravenöser, intramuskulärer, rektaler, subkutaner, intraartikulärer, intrathekaler, konjunktivaler, intranasaler und aurikulärer Anwendung oder bei Verabreichung des Arzneimittels durch Inhalation – zu beachten.

2.4 Häufigkeit der Verabreichung

Der Dauerzustand der Belastung des Organismus mit einigen Pharmaka wird erst dann erreicht, wenn diese jede Woche sieben Tage lang verabreicht werden. Bei Tieren sollen Arzneimittel im allgemeinen auf dieser Grundlage verabreicht werden. Erweist sich dies als nicht möglich, sind die Gründe hierfür anzugeben. Bei langsamer Ausscheidung ist auch eine weniger häufige Verabreichung akzeptabel. Bei schneller Ausscheidung oder gastrischer Unverträglichkeit kann es sich als notwendig erweisen, die Pharmaka mehr als einmal täglich zu verabreichen.

2.5 Dosierung

Folgende Behandlungen sind vorzusehen:

- a) Eine hohe Dosis, die – wo immer dies möglich ist – die Toxizität des Zielorgans oder – in Ermangelung dessen – eine andere nichtspezifische Toxizität bewirken soll, oder die durch das Volumen begrenzte Dosis.

Für eine drei oder sechs Monate dauernde Toxizitätsprüfung sollte diese Dosis aus einer zwei- bis vierwöchigen subakuten Toxizitätsprüfung abgeleitet werden, die als richtungsweisende Prüfung für die Ermittlung eines Dosisbereichs konzipiert und durchgeführt wird.

- b) Eine niedrige Dosis, die ausreicht, um eine pharmakodynamische Wirkung oder die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzurufen oder um Blutspiegel zu erzielen, die den Blutspiegeln vergleichbar sind, von denen man erwarten kann, daß sie diese Wirkung im Menschen hervorrufen.
- c) Eine mittlere Dosis, wie z.B. das geometrische Mittel zwischen der hohen und der niedrigen Dosis.

- d) Die Prüfung sollte (eine) geeignete Kontrollgruppe(n) erfassen; in besonderen Fällen könnte eine positive Kontrollgruppe erforderlich sein.

Die vorstehenden Überlegungen gelten jedoch nicht, wenn die pharmakodynamische Wirkung von sich aus Toxizität bewirkt; ein Beispiel hierzu ist die durch Antidiabetika verursachte Hypoglykämie.

Der Versuchsleiter hat die Wahl der Dosiswerte zu begründen.

2.6 Pro-Arzneimittel

Wenn es sich bei dem verabreichten Pharmakon um ein Pro-Arzneimittel handelt, ist seine Umwandlung in ein aktives Arzneimittel an den untersuchten Arten nachzuweisen.

3. Vorschriften in bezug auf die Versuchstiere

3.1 Tierarten: Auswahl und Charakteristika

Die Spezies sind im Rahmen des Möglichen aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem Menschen hinsichtlich der Pharmakokinetik einschließlich der Biotransformation des Pharmakons auszuwählen (siehe § 1.1.1). Die pharmakodynamische Wirkung des Arzneimittels ist an mindestens einer Spezies nachzuweisen, um Informationen über den Spielraum zwischen therapeutischen und toxischen Wirkungen zu erhalten. Der Versuchsleiter hat die Wahl der Arten und des Stammes zu begründen. In der Regel erhöht die Wahl keimfreier Tiere (SPF) den Wert der Untersuchung.

3.2 Geschlecht der Versuchstiere

Im allgemeinen sollten ebensoviele männliche wie weibliche Tiere verwendet werden.

3.3 Größe der behandelten Gruppen

Bei den Überlegungen bezüglich der Größe der Kontrollgruppen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- die Größe der behandelten Gruppen sollte so sein, daß alle toxikologisch wichtigen Auswirkungen der Behandlung aufgedeckt werden;
- die behandelten Gruppen sollten groß genug sein, damit zuweilen auch Tiere vor Abschluß der Versuche geopfert werden können, ohne daß die endgültige statistische Analyse gestört wird;
- die behandelten Gruppen sollten groß genug sein, damit einige Tiere bei Abschluß des Verabreichungszeitraums zurückbehalten werden können, so daß die Reversibilität toxischer Veränderungen am Ende der Behandlung beurteilt werden kann;
- Vorkenntnisse über die bei den verwendeten Spezies und Stämmen zu untersuchenden Variablen sollten bei den Überlegungen bezüglich der Größe der Gruppen ebenfalls eine Rolle spielen.

Allerdings wird die Größe der Kontrollgruppen und der in die Behandlung einbezogenen Gruppen aus praktischen und finanziellen Gründen sowie aus Humanitätsgründen stets begrenzt sein.

3.4 Zahl der Spezies

Ziel der Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung ist es, ein Tiermodell für die wiederholte Verabreichung des Pharmakons an den Menschen zu liefern. Der Wert des Modells für die Extrapolation auf den Menschen hängt weitgehend von der qualitativen Ähnlichkeit zwischen dem als Modell verwendeten Tier und dem Menschen ab; sie ist im allgemeinen nicht bekannt. Um die Gefahr von Fehlern bei der Extrapolation infolge gegebener oder fehlender artspezifischer Wirkungen zu verringern, sind mindestens zwei Spezies zu verwenden, von denen eine kein Nagetier sein darf. Die Wahl der Spezies ist zu begründen (s. § 1.1.1).

4. Tierhaltung

Für die Tierhaltung ist ein hoher Standard erforderlich; dabei sollten die Umweltbedingungen kontrolliert, und die Nahrung sollte stets von bekannter und gleichbleibender Zusammensetzung sein. Die Maßnahmen, die getroffen werden, um diese Bedingungen zu schaffen, sind in dem Bericht zu verzeichnen.

5. Beobachtungen

5.1 Vorbehandlungs- und Kontrolluntersuchungen

Kontrollwerte aus der Kolonie sind für kleine Säuger in bezug auf alle morphologischen, biochemischen und physiologischen Variablen erforderlich. Bei größeren Tieren sollten Vorbehandlungswerte über die in der Untersuchung verwendeten Tiere gewonnen werden.

5.2 Überwachung während der Untersuchung

5.2.1 Allgemeine Überwachung

Während der Untersuchung ist für eine allgemeine Überwachung zu sorgen. Hierzu gehören: Nahrungsmittelaufnahme, Körpergewicht, Hämatologie, klinische Chemie, Urinuntersuchungen, Ophthalmologie, EKG und allgemeine Verhaltensweise. Die Auswahl dieser und anderer Prüfungen muß dem derzeitigen Wissensstand entsprechen und für die verwendeten Tierspezies geeignet sein. Wenn bei Nagetieren EKG und Ophthalmologie oder sonstige besondere Untersuchungen erforderlich sind, können diese an einer begrenzten Zahl von Tieren bei jeder Dosierung durchgeführt werden.

5.2.2 Häufigkeit der Überwachung

Die Häufigkeit der Überwachung muß neben der Vorbehandlung und der Endüberwachung auch den Anzeichen einer Toxizität sowie der Pharmakokinetik des Arzneimittels angepaßt werden.

Die während der Überwachung durchgeführten Prüfungen (einschließlich der Entnahme von Blutproben) müssen auch an den Kontrollgruppen vorgenommen werden; sie dürfen die Versuchstiere nicht in einer Weise beeinflussen, die sich auf die endgültige Auswertung der Ergebnisse der Toxizitätsprüfungen auswirken würde.

5.2.3 Nahrungsmittelaufnahme

Wenn Pharmaka mit der Nahrung verabreicht werden, ist insbesondere auf die Wirkung des Mittels auf den Nahrungsmittelverbrauch zu achten. Folgewirkungen auf die Arzneimittelaufnahme sind zu berücksichtigen.

5.3 Abschließende Überwachung

Die abschließenden Beobachtungen müssen so vollständig wie möglich sein. An allen Tieren ist eine Autopsie vorzunehmen. Histopathologische Untersuchungen sind an allen Organen und Geweben der mit hohen Dosen behandelten Gruppen und der in der Tabelle aufgeführten Kontrollgruppen durchzuführen. Bei Nagetieren kann die Untersuchung der mit niedrigeren Dosen behandelten Gruppen auf Organe und Gewebe beschränkt werden, die bei der Autopsie pathologische Veränderungen aufweisen. Bei anderen Spezies, von denen nur eine geringe Anzahl verwendet wird, sind die histopathologischen Untersuchungen an den aufgeführten Geweben bei *allen* Tieren und bei *sämtlichen* Dosierungswerten durchzuführen.

Für den Fall, daß Organe nicht mikroskopisch untersucht wurden, sollten Wachsböcke oder histologische Präparate angefertigt werden, und, beginnend mit der Einführung des Arzneimittels, fünf Jahre für eventuelle Überprüfungen aufgehoben werden. Besonderheiten der Verteilung des Arzneimittels könnten weitere histopathologische Untersuchungen erforderlich machen.

6. Störungen des Immunitätssystems

Die starke Ausweitung der Immunologie und die Erkenntnis ihrer Bedeutung machen es erforderlich, daß den durch Arzneimittel hervorgerufenen Störungen des Immunitätssystems, auch wenn diese nicht zu der angestrebten Wirkung der Mittel gehören, Aufmerksamkeit geschenkt wird. Derartige Störungen können unerwünschte Nebenwirkungen ergeben (störende Einflüsse auf Infektionen; Karzinome). Es ist daher von besonderer Bedeutung, die Milz, den Thymus und einige Lymphknoten am Ende der Toxizitätsprüfung makroskopisch und mikroskopisch zu untersuchen. Diese sollten jede Auswirkung auf das Immunsystem und damit die Notwendigkeit etwaiger Prüfungen anzeigen.

Da unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet zur Zeit rasch fortschreiten, müßte jede Prüfung, die dazu dient, die immunologischen Wirkungen eines Arzneimittels zu untersuchen, auf dem jeweils letzten Stand der Wissenschaft beruhen.

7. Schlußfolgerungen

Schlußfolgerungen aus diesen Prüfungen sind vom Versuchsleiter zu ziehen.

Anhang A

Verzeichnis der Gewebe, die bei Toxizitätsprüfungen nach wiederholter Verabreichung histologisch untersucht werden müssen

- Makroskopische Läsionen
- Gewebsmassen oder Tumoren (einschließlich örtlicher Lymphknoten)
- Blutabstriche (im Falle von Anämie, vergrößerter Thymusdrüse, Lymphadenopathie)
- Lymphknoten
- Mammarydrüsen
- Speicheldrüsen
- Sternebrae, Oberschenkelknochen oder Wirbel (einschließlich Knochenmark)
- Pituitäre Drüsen
- Thymusdrüse
- Luftröhre
- Lungen
- Herz
- Schilddrüse
- Speiseröhre
- Magen
- Dünndarm („Swiss roll“-Verfahren)
- Kolon
- Leber
- Gallenblase
- Pankreas
- Milz
- Nieren
- Nebennieren
- Blase
- Prostata
- Testis
- Eierstöcke
- Gebärmutter
- Hirn (Kranzschnitte auf drei Ebenen)
- Augen
- Rückenmark

Anhang B

Durchführung von Inhalationstoxizitätsprüfungen

1. Einleitung

Die für die Verabreichung durch Inhalation beim Menschen bestimmten Heilmittel können entweder Aerosole sein, die pharmakologische Wirkstoffe in fester oder flüssiger Form enthalten, oder aber Dämpfe bzw. Gase. Letztere werden als Inhalationsnarkotika verwendet, während Aerosole generell ein Arzneimittel in Form der mit einem Treibmittel abgegebenen Partikel enthalten, das grundsätzlich biologisch inaktiv sein sollte.

Inhalationstoxizitätsprüfungen sind in folgenden Fällen notwendig:

- a) wenn die Pharmakokinetik bei Verabreichung durch Inhalation in qualitativer oder quantitativer Hinsicht von dem üblichen Schema bei sonstigen Verabreichungswegen abweichen kann
- oder

- b) wenn eine Wechselwirkung von Arznei- oder Treibmittel im Körper auftreten kann

oder

- c) wenn das eingeatmete Mittel entweder eine lokale kurzfristige Wirkung (Auswirkung auf die Ziliarfunktion oder sonstige Anzeichen lokaler Reizung) oder eine langfristige Wirkung (Emphysem, Bronchitis, bösartige Veränderungen) in den Luftwegen haben kann.

Aerosole werden für die Verabreichung von Arzneimitteln verwendet, um 1. entweder eine lokale Wirkung im Atmungsbereich zu erzielen oder 2. um auf dem Wege der den Wirkstoff absorbierenden Schleimhäute der Atemwege eine systematische Wirkung zu erzielen oder aber 3. um die Umwandlung von Arzneimitteln im Gastrointestinaltrakt zu umgehen.

In einigen Fällen können toxikologische Prüfungen des Arzneimittels unter Anwendung anderer Verabreichungswege durchgeführt worden sein; daher besteht die Möglichkeit, daß umfangreiche toxikologische Untersuchungen bereits durchgeführt worden sind, wenn Inhalationsversuche geplant werden. In anderen Fällen, beispielsweise bei lokal wirkenden Stoffen wie schleimlösenden Mitteln, besteht die Möglichkeit, daß keine toxikologischen Untersuchungen bei anderen Verabreichungswegen vorliegen oder von geringer Bedeutung sind. Bei der Planung von Inhalationstoxizitätsprüfungen sollten alle bereits vorliegenden toxikologischen oder pharmakologischen Kenntnisse über das Mittel berücksichtigt werden.

2. Physikalisch-chemische Eigenschaften

Die Angaben über die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes sollten in der gleichen Weise erfolgen wie bei jeder anderen toxikologischen Prüfung. Zusätzliche Auskünfte sollten über die Eigenschaften des Aerosols mitgeteilt werden einschließlich der Verteilung der Partikel- oder Tröpfchengröße des Wirkstoffes sowie die physikalisch-chemische Spezifikation des bzw. der als Treibmittel verwendeten Stoffe.

Bei diesen Prüfungen sollte das für das Endprodukt vorgesehene Treibmittelsystem verwendet werden. Bei Anwendung eines neuartigen Systems sollte dies nach denselben Vorschriften untersucht werden wie ein neuer Wirkstoff.

3. Dosierungsschema

3.1

Die Verabreichungsart hängt von der Art der Substanz und der in der Humanmedizin beabsichtigten Anwendung ab. Bei Prüfungen der akuten Toxizität dürfte eine direkte Verabreichung des Stoffes in die Luftwege über eine Trachealkanüle oder durch Tracheotomie angezeigt sein. Auf diese Weise kann die verabreichte Menge direkt bestimmt werden.

Bei Prüfungen mit Langzeitexposition ist normalerweise entweder die Verwendung von Inhalationskabinen oder -masken („nur Kopf“ oder „nur Nase“) erforderlich. Bei Ganzkörperexposition sollte die Ablage-

rung des Arzneimittels auf der Haut, im Fell und in den oberen Luftwegen sowie die eingeschluckte Menge bei der Bestimmung der zu verabreichenden Dosis berücksichtigt werden.

Es sollte nachgewiesen werden, daß die Verabreichungsart sicherstellt, daß die Arzneimittelsubstanz tatsächlich die Zielorgane erreicht.

3.2 Dosisgaben

Bei diesen Prüfungen sollten sowohl bei einfacher als auch bei wiederholter Verabreichung normalerweise drei Dosisgaben und eine oder gegebenenfalls mehrere Kontrollgruppen verwendet werden. Unterschiedliche Expositionsgrade können durch Änderung der Konzentration des eingeatmeten Mittels oder durch Änderung der Expositionsdauer erreicht werden. Bei der Wahl der Dosisgaben sollten möglicherweise dieselben Grundsätze angewandt werden wie bei Toxizitätsprüfungen unter Anwendung anderer Verabreichungswege.

Die Wahl besonderer Dosisgaben sollte begründet werden.

3.3 Dauer der Prüfung

Die Dauer der Prüfung sollte zumindest bei zu einem gewissen Grade auf die vorgesehene Exposition bei Menschen bezogen sein.

4. Pharmakokinetik und Metabolismus

Der Metabolismus des durch Inhalation verabreichten Mittels kann von den bei anderen Verabreichungswegen beobachteten Schemata abweichen. Der Untersucher sollte feststellen, ob pharmakokinetische oder den Metabolismus betreffende Unterschiede bestehen, die für die Auswertung der Inhalationstoxizitätsprüfungen von Bedeutung sind.

(Wenn eine Biotransformation in der Lunge selbst auftritt, sollte die Möglichkeit der Enzyminduktion in diesem Prozeß in Betracht gezogen werden.)

5. Tiere

Die bei diesen Prüfungen verwendeten Versuchstiere sollten frei von Lungenentzündung sein, und auch andere Pathologien im Lungenbereich sollten nur in geringem Maße auftreten.

Die Anzahl der Versuchstiere je Gruppe sollte für die statistische Auswertung angemessen sein; sie soll abhängen von der Versuchsdauer und der Anzahl von Beobachtungen, Messungen und Todesfällen während der Exposition. Mindestens eine Spezies der Nagetiere und eine Spezies der Nichtnagetiere sollten für alle Prüfungen bei wiederholter Exposition verwendet werden.

6. Beobachtungen

Zwischenkontrollen und abschließende Prüfungen sollten entsprechend den Angaben für sonstige Toxizitätsprüfungen durchgeführt werden. Besondere Aufmerksamkeit ist auf die lokalen Auswirkungen zu verwenden. Wenn das Arzneimittel wiederholt angewen-

det wird, so können Untersuchungen der Ziliarfunktion und über die Auswirkungen auf die Mikroflora erforderlich sein.

Die Kontrolle der Arzneimittel- und Treibmittelkonzentration im Blut oder andere Methoden zur Darstellung der Arzneimittel- und Treibmittelabsorption sollten in Abständen während Toxizitätsstudien nach wiederholter Verabreichung durchgeführt werden.

Abschließende Untersuchung

Zum Abschluß der Prüfung sollten bei sämtlichen Tieren eine Autopsie und Gewebsuntersuchungen vorgenommen werden wie bei anderen toxikologischen Untersuchungen.

Bei Inhalationstoxizitätsprüfungen sind die Lungen aller Tiere zu wiegen; ferner sollten histopathologische Untersuchungen an Geweben durchgeführt werden, die allen exponierten Ebenen des Atmungstraktes sowie dem damit verbundenen Lymphgewebe entnommen worden sind.

7. Darlegung der Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Darlegung der Ergebnisse sollte auf dieselbe Weise erfolgen wie bei anderen Toxizitätsprüfungen, und der Untersucher sollte die geeigneten Schlußfolgerungen aus der Prüfung ziehen.

Anlage III

Generationsversuche

Hinweise zur Erläuterung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG, 2. Teil, Kapitel I, C und D, im Hinblick auf eine Genehmigung zum Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels

Allgemeines

Die Untersuchung der Auswirkungen von Arzneimitteln auf die Fortpflanzung ist bei allen neuen Arzneimitteln so durchzuführen, daß jede Auswirkung auf das Paarungsverhalten und jede Wirkung, die zum Verlust des Fötus, zu einer Anomalie des Fötus oder zur Schädigung der Nachkommenschaft im späteren Leben führen könnte, erkannt wird, zum Beispiel:

- (i) Veränderungen der Fruchtbarkeit oder Geburt anomaler Nachkommen aufgrund einer Schädigung der männlichen und/oder weiblichen Gameten;
- (ii) Beeinflussung der Föten im Präimplantations- und Implantationsstadium;
- (iii) toxische Wirkungen auf den Embryo;
- (iv) toxische Wirkungen auf den Fötus;
- (v) Veränderungen der mütterlichen Physiologie mit Folgewirkungen für Embryo oder Fötus;
- (vi) Auswirkungen auf Wachstum oder Entwicklung in Uterus oder Plazenta;
- (vii) Interferenz mit der Geburt;
- (viii) Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung, das Säugen und die mütterliche Laktation;
- (ix) Spätwirkungen auf die Nachkommenschaft.

Spezifische Hinweise

Bei der Interpretation der nachstehenden Hinweise ist davon auszugehen, daß es sich nicht um starre Vorschriften handelt und daß die Vorschriften nicht unbedingt generell angewendet werden können. Die Interpretation sollte daher flexibel und auf den vorgesehenen Verwendungszweck des Arzneimittels abgestimmt sein. Die Wahl der Untersuchungen ist zu begründen.

1. Wahl der Spezies

Exbryotoxizitätsuntersuchungen sollen in der Regel an zwei Säugetierarten durchgeführt werden. Davon sollte eine kein Nagetier sein. Fruchtbarkeits- und Perinataluntersuchungen sollen an mindestens einer Spezies durchgeführt werden. Weiß man, daß der Metabolismus eines Arzneimittels bei einer bestimmten Spezies ähnlich dem des Menschen ist, so empfiehlt es sich, diese Spezies einzubeziehen. Eine der Spezies sollte die gleiche wie bei den Langzeittoxizitätsuntersuchungen sein. Werden mit den ursprünglichen beiden Spezies widersprüchliche Ergebnisse erzielt, so können Untersuchungen an einer dritten Spezies von Nutzen sein. Die für die Untersuchungen verwendeten Spezies und Stämme sind im einzelnen anzugeben.

2. Dosierung

Im allgemeinen ist mit drei verschiedenen Dosiswerten zu arbeiten. Die hohe Dosis soll in der Regel so hoch sein, daß eine mütterliche Toxizität nachgewiesen wird, z. B. verminderte Zunahme des Körpergewichts. Die niedrige Dosis muß ausreichend sein, um eine der erwünschten therapeutischen Wirkung ähnliche pharmakodynamische Wirkung hervorzurufen oder um Blutwerte zu erzielen, die den für diese Wirkung erforderlichen Blutkonzentrationen vergleichbar sind (dies gilt nicht, wenn die pharmakodynamische Wirkung von sich aus Toxizität hervorruft). Die mittlere Dosis soll das geometrische Mittel der hohen und der niedrigen Dosis sein.

Die Verabreichung erfolgt über den (die) für die klinische Verabreichung vorgesehenen Weg(e).

Die Dosierungspläne zur Untersuchung der Auswirkungen eines Arzneimittels auf die Fortpflanzung sollen im allgemeinen folgende Prüfungen umfassen:

- a) Embryotoxizitätsprüfungen; Dosisgaben während der gesamten Embryonalentwicklung (Organogenese) bei zwei Spezies, von denen eine kein Nager sein soll.
- b) Fruchtbarkeitsprüfung bei mindestens einer Spezies. Die Dosisgabe bei männlichen und weiblichen Tieren muß lange genug vor der vorgesehenen Paarung einsetzen, um alle Wirkungen des Arzneimittels auf die Gametogenese erkennen zu können. Tiere, denen das Medikament verabreicht wurde, können mit Partnern gepaart werden, denen das Mittel ebenfalls verabreicht wurde; wird aber ein Fortpflanzungsschaden eindeutig festgestellt, so soll die Prüfung wiederholt werden, wobei Tiere, die Dosisgaben erhalten haben, mit Tieren zu paaren sind, denen das Mittel nicht verabreicht wurde. Die weiblichen Tiere, denen das Mittel verabreicht wurde, sollen nach der Paarung während der gesamten Trächtigkeit weiter behandelt werden.

Die Hälfte der weiblichen Tiere soll während der Trächtigkeit, möglichst einige Tage vor dem erwarteten Zeitpunkt der Geburt, getötet werden. Die Föten sind mit Kaiserschnitt zu entfernen und zu untersuchen. Die restlichen weiblichen Tiere sollen normal Junge werfen und ihre Nachkommen aufziehen.

- c) Perinataluntersuchungen bei mindestens einer Spezies sind durchzuführen. Die Dosisgabe soll sich auf die Trächtigkeitszeit vom Ende der Organogenese bis zur Geburt erstrecken und die gesamte Laktationszeit bis zur Entwöhnung umfassen.

3. Zahl der Tiere

Für jeden Dosiswert ist eine ausreichende Zahl von Tieren zu verwenden, damit begründete Schätzungen abgegeben werden können. Mit Ausnahme der Primaten wird für jeden Dosiswert folgende Mindestzahl empfohlen:

- a) Embryotoxizitätsprüfungen: 20 trächtige weibliche Nagetiere, zwölf trächtige weibliche Tiere, die keine Nager sind;
- b) Fruchtbarkeitsprüfungen: 24 weibliche und 24 männliche Tiere;
- c) Perinataluntersuchungen: zwölf trächtige weibliche Tiere.

Bei Verwendung einer dritte Spezies wird empfohlen, eine ausreichende Anzahl von behandelten Tieren zusammen mit Kontrolltieren zu verwenden, damit eindeutige Schlußfolgerungen aus der Untersuchung gezogen werden können.

4. Unterbringung und Nahrung

Alle Einzelheiten der Unterbringungs- und Käfigbedingungen der Tiere sind anzugeben. Die Nahrung (einschließlich Zusätze) ist im einzelnen zu spezifizieren.

5. Pharmakokinetik

Bei der Durchführung der Fortpflanzungsuntersuchungen ist die Pharmakokinetik des Arzneimittels im trächtigen Tier zu berücksichtigen. Soweit es technisch möglich ist, soll die Konzentration des Arzneimittels im Fötus ermittelt werden.

6. Bewertungen

- a) Die Föten der Tiere, die während der Embryonalentwicklung behandelt wurden, sind zu untersuchen. Die Tiere werden getötet und der Fötus wird durch Kaiserschnitt entfernt. Die Anzahl Corpora Lutea, die Implantationsstellen (sichtbare und nach einer speziellen Methode, z.B. der Salewsky-Methode, nachgewiesene), die Resorptionen, das Gewicht und das Geschlecht der einzelnen Föten werden registriert. Jeder Fötus ist auf äußere Anomalien hin zu untersuchen; auch Skelett oder Eingeweide bzw. beides ist bei allen Föten zu untersuchen. Ergibt der Befund eindeutige Anomalien, so sind weitere geeignete Untersuchungen durchzuführen. Auf eine anomal hohe Zahl von Resorptionen ist besonders zu achten, da dies die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen auf teratogene Wirkungen in früheren Stadien der Trächtigkeit aufzeigen kann.
- b) Bei der Fruchtbarkeitsuntersuchung sind die Föten der während der Trächtigkeit getöteten Tiere durch Kaiserschnitt zu entfernen und folgende Daten sind zu registrieren: Anzahl Corpora Lutea, Implantationsstellen, Resorptionen, Gewicht und Geschlecht der einzelne Föten. Jeder Fötus ist auf Anomalien des Skeletts und/oder der Eingeweide hin zu untersuchen.

Von den Tieren, denen während der Fruchtbarkeitsuntersuchung das Mittel verabreicht worden ist und die normale Junge werfen und ihre Nachkommen bis zur Entwöhnung aufziehen können, sollen so viele Nachkommen bis zur Maturität am Leben bleiben, daß spätere Untersuchungen durchgeführt werden können. Spätwirkungen des Arzneimittels auf die Nachkommen in Form von Beeinträchtigungen des Gehörs, der Sehschärfe und des Verhaltens müssen ermittelt werden. Die Fortpflanzungsfunktion der Nachkommen soll beurteilt werden, indem man mindestens einem männlichen und einem weiblichen Tier eines jeden Wurfs von Tieren, denen das Mittel verabreicht worden ist, die Möglichkeit zum Paaren und Werfen gibt (eine Paarung Bruder/Schwester ist nicht vorgesehen).

- c) Weibliche Tiere, die das Mittel während der prä- und postnatalen Periode erhalten haben, sollen spontan Junge werfen können; die Nachkommen werden bei der Entwöhnung untersucht. Alle am Ende der Laktationszeit getöteten Tiere werden einer eingehenden Autopsie unterzogen. Unter bestimmten Umständen kann einigen der Nachkommen die Möglichkeit zum Weiterleben und zur Erreichung der Maturität gegeben werden, so daß ihre Fortpflanzungsfähigkeit und andere Spätwirkungen des Arzneimittels auf die Nachkommen in

Form von Verhaltens-, Hör- und Sehstörungen beurteilt werden können.

7. Schlußfolgerungen

Der Versuchsleiter hat Schlußfolgerungen aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen zu ziehen und anzugeben, daß entweder

- a) keine Anzeichen für eine schädliche Wirkung des Arzneimittels auf die Fortpflanzungsfunktion vorliegen oder
- b) Hinweise auf nachteilige Wirkungen auf die Fortpflanzungsfunktion(en) vorliegen, die zu spezifizieren sind,
oder
- c) die Daten für eine abschließende Beurteilung nicht ausreichen.

Sind bestimmte Untersuchungen nicht durchgeführt worden, so hat der Versuchsleiter den Verzicht auf diese Untersuchungen zu begründen.

Anhang

Dauer der Gametogenese

Bei Nager-Untersuchungen sollte das Mittel dem männlichen Tier mindestens während 60 Tagen und dem weiblichen Tier mindestens während 14 Tagen vor der Paarung verabreicht werden. Bei Beginn der Behandlung sollten die Tiere etwa 40 Tage alt sein. Beim gegenwärtigen Stand der Kenntnisse werden diese Zeiten als annehmbar angesehen.

Anlage IV

Kanzerogenese

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

Der stichhaltigste Beweis, daß ein Medikament für den Menschen eine Krebsgefahr bedeutet, ist epidemiologischer Art, wenngleich die meisten bekannten Karzinogene für den Menschen sich auch bei Versuchstieren als krebserregend erwiesen haben. Es gibt keinen Beweis dafür, daß alle für Tiere krebserregenden Stoffe auch beim Menschen Krebs hervorrufen; es ist jedoch schwierig, eine Verbindung als nicht kanzerogen für den Menschen zu erklären, wenn diese nachweislich bei Tierversuchen Krebs erregt hat.

Eine Extrapolation auf den Menschen ist ein schwieriges und zuweilen willkürliches Unterfangen; ideal wäre es, die Mechanismen des verstärkten Auftretens von Tumoren im Tierversuch zu analysieren und zu ermitteln, ob solche Mechanismen, die spezifische biochemische Übertragungswege und die Bildung des unmittelbaren Karzinoms implizieren, auch auf den Menschen anwendbar sind. Die der Extrapolation zugrunde liegenden Kriterien können einerseits je nach dem zu untersuchenden Stoff, dem vorgesehenen Verwendungszweck, der Dosierung und der Anwendungsart und andererseits je nach Spezies, Lokalisierung, Auftreten von Tumoren und der erforderlichen Testdosierung variieren. Die Wahrscheinlichkeit der Krebsgefahr für den Menschen erhöht sich, wenn eine große Anzahl bösartiger Tumoren in einem bestimmten Gewebe auftritt, wenn dem Versuchstier die Prüfsubstanz auf dem Wege verabreicht wird, der auch beim Menschen vorgesehen ist, und wenn die Dosis gleich oder niedriger als die Dosis ist, welche die geringste Toxizität induziert. Da es jedoch keinen zuverlässigen Nachweis eines Schwellenwertes gibt, muß ein erhöhtes Auftreten von gutartigen Tumoren – auch von bösartigen Tumoren bei höherer Dosierung – oder eine Verringerung der Latenzzeit als ein potent-

ielles Risiko für den Menschen gedeutet werden. Unter diesen Umständen wird der Wirkstoff im allgemeinen als weniger aktiv angesehen, und das Risiko läßt sich leichter mit den Vorteilen der therapeutischen Verwendung des Medikaments in Einklang bringen.

1. Notwendigkeit der Untersuchung auf krebserregende Wirkung

Untersuchungen über krebserregende Wirkungen sind normalerweise in folgenden Fällen erforderlich:

- a) wenn es wahrscheinlich ist, daß das Medikament regelmäßig während einer geraumen Lebenszeit-spanne genommen wird (kontinuierlich während einer Zeitspanne von mindestens *sechs Monaten*, oder mit Unterbrechungen so häufig, daß die Gesamtbelastung die gleiche ist);
- b) wenn die chemische Struktur der Substanz auf ein Karzinogenpotential schließen läßt;
- c) wenn ein Stoff bedenklich erscheint aufgrund
 - (i) eines spezifischen Aspekts seiner biologischen Wirkung (wenn z. B. bei mehreren Gliedern einer therapeutischen Gruppe das Ergebnis ka.-positiv ist)
 - (ii) der in früheren Studien nachgewiesenen Anlage zur Toxizität oder Langzeitretention (des Arzneimittels oder der Metaboliten)
 - (iii) der Ergebnisse von Prüfungen auf Mutagenwirkung und/oder kurzfristige Karzinogenwirkung.

Die Prüfung auf krebserregende Wirkung wird vielleicht nicht für notwendig erachtet, wenn die betref-

fende Substanz nur Patienten verabreicht wird, deren Lebenserwartung kürzer ist als der Zeitraum, in dem sich ein chemisches Produkt für den Menschen als Krebsgefahr erweisen kann. Sollten sich die Umstände verändern und ein Arzneimittel der letztgenannten Art unter weniger ernsten Bedingungen verwendet werden, so würde eine Prüfung auf krebserregende Wirkung notwendig werden. Unlösliche Substanzen, die nicht absorbiert werden, brauchen gegebenenfalls nicht auf Karzinogenwirkung untersucht zu werden.

2. Auswahl von Spezies und Züchtungsstämmen

Wenn Untersuchungen über die Kanzerogenese erforderlich sind, sollten sie normalerweise an zwei Spezies durchgeführt werden. Der Stoffwechselumsatz des Arzneimittels sollte für die Versuchsspezies bekannt sein und vorzugsweise Ähnlichkeiten mit dem Stoffwechsel des Menschen aufweisen. Bekannte Reaktionen der Spezies und des Stammes auf ähnliche Chemikalien sollten berücksichtigt werden. Spezies und Stämme mit hoher Rate der spontanen Tumorbildung sollten normalerweise vermieden werden. Wer sich mit diesen Untersuchungen befaßt, sollte Spezies und Stämme aussuchen, die bekanntermaßen auf ein oder mehrere Karzinogene ansprechen. Positive Kontrollen sind nicht routinemäßig erforderlich, doch muß die Häufigkeit spontaner Tumoren bei den verwendeten Stämmen registriert werden.

3. Dosierung

a) Art und Häufigkeit der Verabreichung

Nach Möglichkeit ist die Dosis auf dem klinisch vorgesehenen Wege zu verabreichen. Gegebenenfalls ist der Nachweis der Absorption zu erbringen. In der Regel wird die Dosis den Tieren täglich zu verabreichen sein.

b) Dosishöhe

Die Prüfung auf krebserregende Wirkung ist in der Regel mit drei verschiedenen Dosishöhen vorzunehmen. Die höchste Dosis soll eine minimale toxische Wirkung hervorrufen, zum Beispiel 10 v. H. Gewichtsverlust oder mangelndes Wachstum oder minimale Toxizität des Zielorgans. Die Toxizität des Zielorgans wird durch das Versagen physiologischer Funktionen und letztlich durch pathologische Veränderungen nachgewiesen. Die niedrigste Dosis muß etwa zwei- bis dreimal so hoch sein wie die höchste für den Menschen bestimmte therapeutische Dosis oder diejenige Dosis, die bei Tieren eine pharmakologische Wirkung hat. Die mittlere Dosis soll das geometrische Mittel von hoher und niedriger Dosis sein.

Ausnahmen von diesen Regeln können vorkommen, zum Beispiel wenn die toxische Dosis des betreffenden Arzneimittels ein hohes Mehrfaches der therapeutischen Dosis beträgt; unter diesen Umständen ist es zulässig, die obere Dosis auf das 100-fache der für den Menschen bestimmten therapeutischen Dosis festzusetzen, sofern dies technisch durchführbar ist.

4. Praktische Merkmale

Die Versuchstiere müssen bei Beginn des Versuchs und während der gesamten Untersuchung in gutem Gesundheitszustand sein. Strenge Zuchtkriterien sind wesentlich. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind notwendig, wenn inhalatorische oder flüchtige karzinogene Stoffe geprüft werden.

Die pharmazeutische Eigenschaft der verwendeten Partie(n) muß deutlich gekennzeichnet sein.

a) Alter der Tiere bei Beginn der Untersuchung

Die Karzinogenizitätsuntersuchungen sollen so bald wie möglich nach der Entwöhnung aufgenommen werden, d. h. sobald die Tiere an ihre Nahrung und ihre Umgebung gewöhnt sind.

b) Dauer der Untersuchungen

Normalerweise wird empfohlen, Untersuchungen an Ratten 24 Monate lang und an Mäusen und Hamstern 18 Monate lang durchzuführen. Ist die Überlebensrate hoch, so kann es von Vorteil sein, die Untersuchungen an Ratten auf 30 Monate und an Mäusen auf 24 Monate zu *verlängern*, bzw. auf die gesamte Lebensdauer der Tiere, d. h. bis zu einer Überlebensrate von 20 v. H. bei den Kontrolltieren.

c) Anzahl der Tiere je Gruppe

Für Routineversuche an Mäusen, Ratten und Hamstern wird vorgeschlagen, für jedes Geschlecht 50 Tiere je Gruppe und zwei Kontrollgruppen von je 50 Tieren jedes Geschlechts zu nehmen und die Behandlung jeweils mit dem Vehikel auf die gleiche Weise zu verabreichen (in den meisten Fällen wird das Arzneimittel der Nahrung zugesetzt).

d) Zusammensetzung der Nahrung

Das im Handel erhältliche Futter kann Schwankungen in der Zusammensetzung aufweisen; es ist daher dafür zu sorgen, daß während der gesamten Dauer der Studie möglichst gefüttert wird. *Die Zusammensetzung der Nahrung ist genau anzugeben.*

5. Zusätzliche Überwachung

Die Kanzerogeneseuntersuchungen sollen so geplant sein, daß mit den Versuchstieren ein Höchstmaß an Informationen gewonnen wird; bei allen Untersuchungen, die zur Gewinnung zusätzlicher toxikologischer Daten unternommen werden, ist stets das Hauptziel im Auge zu behalten, d. h. die Beurteilung der potentiellen kanzerogenen Eigenschaften eines Arzneimittels. Informationen über Absorption, Verteilung und Stoffwechsel des Arzneimittels sowie darüber, ob sich das Arzneimittel akkumuliert oder eine Enzyminduktion bewirkt hat, müssen in anderen Toxizitätsstudien ermittelt worden sein.

6. Statistisches Konzept der Studie

Es ist ein geeignetes Versuchskonzept zu wählen. Wichtige Punkte sind insbesondere:

- (i) Die Käfige mit den Versuchstieren und Kontrollgruppen sind so zu verteilen, daß jede Beeinflussung durch örtliche Umweltfaktoren ausgeschaltet wird.
- (ii) Die Tiere sind den verschiedenen Versuchseinheiten (z.B. Käfigen) willkürlich zuzuordnen; das für diese willkürliche Verteilung benutzte Verfahren ist genau zu beschreiben.
- (iii) Wird aus praktischen Gründen der Handhabung so großer Tiergruppen beschlossen, den Beginn der Untersuchung zu staffeln, dann müssen alle Gruppen bei jeder Versuchsaufnahme mit der gleichen Anzahl von Tieren vertreten sein. Bei gestaffelter Untersuchung sind die Versuchsanfangzeiten für die einzelnen Teilgruppen genau festzulegen.

7. Abschlußuntersuchungen

7.1 Autopsie

An allen Tieren, die während der Untersuchung sterben oder wegen ihres schlechten Zustandes getötet werden, ist eine volle Autopsie vorzunehmen.

Nach Abschluß der Untersuchung sind alle überlebenden Versuchstiere zu töten; an jedem Tier ist eine vollständige Autopsie vorzunehmen. Früher nachgewiesene toxische Wirkungen können ein Hinweis auf besondere Untersuchungsthemen sein. *Hämatologische und biochemische Untersuchungen sind wünschenswert, da sie die Deutung der gegebenenfalls festgestellten Verletzungen erleichtern können.*

7.2 Histopathologie

7.2.1 Systematische Untersuchung zur Aufdeckung von krebserregenden Stoffen

- (i) Mikroskopische Untersuchungen sind durchzuführen an allen im Anhang verzeichneten Geweben und Organen aller Tiere, die hohe Dosen erhalten haben, und aller Tiere der Kontrollgruppen
und
- (ii) an Geweben aller Tiere in allen Gruppen, an denen bei der Autopsie Schädigungen makroskopisch festgestellt werden.

Zeigen die Ergebnisse der Untersuchungen gemäß (i), daß in einem oder mehreren Organen oder Geweben Tumoren auftreten, so
- (iii) sind die betreffenden Gewebe und Organe bei den Gruppen, die mittlere und schwache Dosen erhalten haben, selbst dann zu untersuchen, wenn ihr makroskopisch festgestellter Zustand normal ist.

Alle im Anhang verzeichneten Gewebe sind bei sämtlichen Tieren, die im Verlauf der Studie sterben oder getötet werden, mikroskopisch zu untersuchen.

7.2.2 Untersuchung auf Toxizität

Früher nachgewiesene toxische Wirkungen können spezielle Hinweise für die Untersuchung geben.

Hämatologische und biochemische Untersuchungen können die Deutung der gegebenenfalls festgestellten Schädigungen erleichtern. Wenn das Medikament nicht auf oralem Wege verabreicht wurde, ist besonderes Augenmerk auf die Stelle zu richten, an der die Verabreichung erfolgte.

8. Grundsätze für die Berichterstattung über die Kanzerogenese-Untersuchungen

8.1 Definitionen

Ein Neoplasma (Tumor) ist eine Population abnormer Zellen mit unkontrollierter, gewöhnlich erhöhter Proliferationstätigkeit und weiteren, weniger genau definierten morphologischen und funktionellen Merkmalen.

Ein bösartiges Neoplasma greift auf das umgebende Gewebe über oder bildet Metastasen. Generell wird ein Tumor als gutartig oder bösartig beurteilt auf der Grundlage seines histopathologischen Erscheinungsbildes und der Korrelation des Pathologen zwischen diesen Veränderungen und dem biologischen Verhalten, das aus früheren Experimenten mit Tumoren, die vergleichbare Merkmale aufweisen, bekannt ist.

Die Tumoren sind in der herkömmlichen histopathologischen Terminologie gemäß genau festgelegten Klassifikationen (z.B. WHO) zu beschreiben.

8.2 Darstellung der Ergebnisse

Zunächst sind die Befunde für jede behandelte Gruppe und jede Kontrollgruppe gesondert, auch nach Geschlecht getrennt, zusammenzufassen nach folgendem Schema:

1. Anzahl der untersuchten Tiere und Ergebnis ihrer makroskopischen und mikroskopischen Einzeluntersuchung;
2. Anzahl (und Anteil in v.H.) der Tiere mit Tumoren jedes identifizierten Typs und einem bestimmten Gewebe, wobei nach Möglichkeit zwischen bösartigen und gutartigen Tumoren unterschieden wird;
3. für Tiere mit einem oder mehreren Tumoren der gleichen oder verschiedener Art die Häufigkeitsverteilung, bezogen einmal auf die Gesamtzahl der Tumoren und zum anderen auf die Gesamtzahl der bösartigen Tumoren. Können die Tumoren nicht aufgezählt werden, sollte eine Abstufung nach der Menge der Tumoren vorgenommen werden;
4. Sterbezeitpunkt für jedes zwischenzeitlich gestorbene Tier;
5. für jede Art von Tumorbildung Zeitpunkt des Auftretens (ausgehend von der klinischen Palpation), Fortschreiten und gegebenenfalls Histopathologie.

9. Analyse der Daten

Die Form der Analyse und der statistisch signifikanten Tests ist nach der Art der Daten und nach dem Grundkonzept der Versuche zu wählen. Die statistischen Verfahren sind genau anzugeben.

Die Ergebnisse sind wie folgt zu ordnen:

- (i) Gesamtzahl der tumorbefallenen Tiere
- (ii) Gesamtzahl der aufgetretenen Tumoren
- (iii) Zahl der Tumoren in einem bestimmten Gewebe
- (iv) Zahl der als bösartig beurteilten Tumoren
- (v) Latenzzeit bis zum Auftreten des Tumors (statistisches Verfahren).

Die Analyse ist zu richten auf

- a) die Beurteilung des Vorliegens einer Wirkung der Prüfsubstanz, wie aus dem Gegensatz zwischen der Reaktion in den drei behandelten Gruppen – als Ganzes – und der Reaktion in den beiden Kontrollgruppen, ebenfalls als Ganzes gesehen, ersichtlich;
- b) die Beurteilung, ob eine Wirkung dosisbezogen ist, wie aus der Tendenz der Reaktionen in den Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosisgabe ersichtlich. Diese Beurteilung ist statistisch unabhängig von der unter a) genannten Beurteilung.

Es empfiehlt sich, Statistikspezialisten zu Rate zu ziehen, um den Einfluß sonstiger Faktoren zu bewerten, z. B. Tod von Versuchstieren infolge anderer Krankheiten und vorzeitiges Töten von Tieren nach klinischem Nachweis von Tumoren. Die statistisch signifikanten Tests, die zur Beurteilung des Vorliegens einer bestimmten Wirkung oder ihrer Dosisabhängigkeit angewandt werden müssen, sind absichtlich nicht im einzelnen spezifiziert. Die bei einem Versuch gewonnenen Daten können eine andere Verarbeitung erfordern als die Informationen aus einem anderen Versuch.

Es ist davon auszugehen, daß die Prüfsubstanz die Gefahr neoplastischer Veränderungen erhöhen kann, wenn eine der obigen Reaktionen beträchtlich ansteigt (oder wenn die Latenzzeit sich beträchtlich verkürzt). Es kann angenommen werden, daß die Verbindung eine stärkere Wirkung auf das Tier hat, wenn mehrere der obigen Reaktionen beeinflußt werden und wenn außer dieser Wirkung auch Anzeichen für eine Dosisabhängigkeit vorliegen. Ungeachtet der für die Entwicklung solcher Tumoren postulierten oder definierten Mechanismen ist erhöhte Tumorfrequenz bei den behandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren immer signifikant, doch müssen alle besonderen Umstände identifiziert oder registriert werden, so z. B. artspezifische Erscheinungen (Griseofulvin- und Porphyrin-Metabolismus bei der Maus), starke Stimulierung der endokrinen Drüsen (insbesondere beim Hund) oder die Entwicklung physischer Merkmale, die nur bei der untersuchten Spezies auftreten (Blasensteine bei der Ratte).

Unterschiedliche Umstände können führen zu

- 1. erhöhtem Auftreten oder verringerter Latenz bösartiger Tumoren,
- 2. erhöhtem Auftreten gutartiger Tumoren,
- 3. örtlicher Induzierung von Tumoren an der Injektionsstelle.

10. Kurzzeituntersuchungen auf Carcinogenwirkung

Die Beurteilung neuer Verbindungen in einer systematischen Untersuchung auf Mutagenwirkung ist wünschenswert. Die verfügbaren Techniken mit Kurzzeitprüfung von Chemikalien auf Mutagen-/Carcinogenwirkung können jedoch die formelle Prüfung auf Carcinogenwirkung bei Tieren als Mittel zur Beurteilung eines Arzneimittels als möglicher Krebserreger nicht ersetzen. Kurzzeitstudien, die positive Ergebnisse erbringen, werden stets die Notwendigkeit formeller Untersuchungen auf krebserregende Wirkung verstärken, wenn das Arzneimittel weiter entwickelt werden soll; Untersuchungen mit negativen Ergebnissen schließen nicht die Notwendigkeit formeller Untersuchungen aus, falls diese aus den in Punkt 1 aufgeführten Gründen ratsam sind.

11. Schlußfolgerungen

Der Versuchsleiter zieht die Schlußfolgerungen aus diesen Untersuchungen.

Anhang

Verzeichnis der Gewebe, die in einer Carcinogenese-studie histologisch untersucht werden müssen

- Makroskopische Läsionen
- Gewebsmassen oder Tumoren (einheitlich örtlicher Lymphknoten)
- Blutabstriche (im Falle von Anämie, vergrößerter Thymusdrüse, Lymphadenopathie)
- Lymphknoten
- Mammarydrüsen
- Speicheldrüsen
- Sternebrae, Oberschenkelknochen oder Wirbel (einschließlich Knochenmark)
- Pituitäre Drüsen
- Thymusdrüse
- Luftröhre
- Lungen
- Herz
- Schilddrüse
- Speiseröhre
- Magen
- Dünndarm („Swiss roll“-Verfahren)
- Kolon
- Leber
- Gallenblase
- Pankreas
- Milz
- Nieren
- Nebennieren
- Blase
- Prostata
- Testis
- Eierstöcke
- Gebärmutter
- Hirn (Kranzschnitte auf drei Ebenen)
- Augen
- Rückenmark

Anlage V**Pharmakokinetische und den Stoffwechsel betreffende Untersuchungen zur Sicherheitsbeurteilung neuer Arzneimittel in Tieren**

Hinweise zur Erläuterung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG, 2. Teil, Kapitel I, F und G, im Hinblick auf eine Genehmigung zum Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels

1. Einleitung

Die Hinweise betreffen den zeitlichen Ablauf der Resorption, der Verteilung und der Ausscheidung neuer Arzneimittel sowie ihren Metabolismus im Zusammenhang mit ihrer Sicherheit. Derartige Daten sind für zahlreiche Phasen der Beurteilung eines Arzneimittels von entscheidender Bedeutung, u.a.

- a) zur Abschätzung der Arzneimittel- und Metaboliten-Spiegel sowie ihrer Kinetik im Blut, in Körperflüssigkeiten und in Organen;
- b) zur Einholung von Informationen über die Beziehung zwischen der Toxizität bei Zielorganen und der Konzentrationen des Arzneimittels im Blut, in Körperflüssigkeiten und in Organen;
- c) zur Beurteilung der Möglichkeit der Enzyminduktion und der Kumulation des Arzneimittels bei wiederholter Verabreichung;
- d) zur Auswahl der für toxikologische Untersuchungen aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit dem Menschen bei der Verabreichung von Arzneimitteln zu verwendenden Tierspezies – wo dies möglich ist – und zur Ermittlung der Relevanz dieser Toxizitätsprüfungen für den Menschen.

2. Arzneimittelspezifikationen

Die Spezifikationen der physikalischen und chemischen Eigenschaften der Arzneimittelsubstanz sind anzugeben, und die Stabilität der Zubereitung sollte aufgeführt sein.

Bei Verwendung eines markierten Arzneimittels ist die Position der Markierung im Molekül sowie die spezifische Aktivität des Materials aufzuführen. Bei der Wahl der Position für die Markierung ist auch ihr voraussichtliches metabolisches Verhalten in Betracht zu ziehen.

3. Methoden

Daten über die Arzneimittel- und Metaboliten-Spiegel im Blut, in Körperflüssigkeiten, in Organen und in Ausscheidungsstoffen können durch physikalische, chemische oder biologische Methoden erhalten werden. Der Versuchsleiter sollte die Einzelheiten der von ihm gewählten Methoden sowie ihre Anwend- und Wiederholbarkeit, einschließlich ihrer Spezifität, Präzision und Genauigkeit begründen (Die Untersuchung des zeitlichen Ablaufs der pharmakodynamischen Wirkungen kann weitere nützliche Informationen liefern).

Bei der Verwendung markierter Arzneimittel ist zu beachten, daß die in Körperflüssigkeiten gemessenen Werte nicht unbedingt denen eines nicht modifizierten Arzneimittels entsprechen müssen; sie können auch Metaboliten des Markierungsstoffes umfassen. Die Möglichkeit des Isotopenaustausches mit endogenen Substanzen sollte beachtet werden.

4. Spezies

Für die Untersuchungen sollen möglichst die normalerweise für pharmakologische und toxikologische Laboruntersuchungen verwendeten Tierspezies eingesetzt werden. Die Auswahl aller anderen Spezies ist zu begründen.

Eine Voruntersuchung über die Kinetik und den Metabolismus des Arzneimittels in einigen Menschen könnte nützliche Angaben über die für die wiederholte Prüfung der Toxizitätsdosis auszuwählenden Tierspezies liefern.

5. Verabreichung von Arzneimitteln

Verabreichungsdosen und -wege sollen sich – wo immer dies möglich ist – auf den vorgeschlagenen klinischen Verwendungszweck des Arzneimittels beziehen. Einer der gewählten Wege sollte die Resorption des Arzneimittels gewährleisten, sofern dies für die Anwendung beim Menschen zweckdienlich ist.

Darstellung der Ergebnisse

Zu folgenden Punkten sind Angaben vorzulegen:

- (i) Resorption (Teilresorption, Kinetik);
- (ii) Verteilung in den wichtigsten Organen und Geweben und zeitlicher Ablauf in Körperflüssigkeiten;
- (iii) Halbwertszeit des Blutes, des Plasmas oder des Serums;
- (iv) Plasmaproteinbindung;
- (v) Bestimmung der Charakteristiken der Metaboliten in Ausscheidungsstoffen und – soweit durchführbar – Identifizierung der wichtigsten Metaboliten.
- (vi) Weg und zeitlicher Ablauf der Ausscheidung des Arzneimittels und der Metaboliten;
- (vii) falls die biliäre Ausscheidung einen wichtigen Eliminationsweg darstellt, sollte auch die Möglichkeit eines enterohepatischen Recycling untersucht werden;
- (viii) eine quantitative Bilanzierung des Verbleibs der verabreichten Dosis sollte versucht werden;
- (ix) die Möglichkeiten einer Enzyminduktion sollten untersucht werden. Sofern eine Enzyminduktion festgestellt wird, sollte ihre Bedeutung in Verbindung mit dem vorgeschlagenen Verwendungszweck des Arzneimittels untersucht werden.

7. Schlußfolgerungen

Geeignete Schlußfolgerungen aus diesen Untersuchungen sollten im Zusammenhang mit den in Abschnitt 1 genannten Zielsetzungen gezogen werden.

Anlage VI

Fixe Arzneimittelkombinationen

Hinweise zur Erläuterung des Anhangs der Richtlinie 73/318/EWG, 3. Teil, Kapitel II, C 2, im Hinblick auf eine Genehmigung zum Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels

1. Rechtfertigung

Der Antragsteller hat die besondere Kombination der betreffenden aktiven Wirkstoffe zu begründen. Präparate fixer Kombination sind nur dann zulässig, wenn die vorgeschlagene Kombination zweckmäßig ist und auf gültigen therapeutischen Grundsätzen beruht.

Bei jeder einzelnen Kombination müssen die möglichen Vor- und Nachteile im klinischen Versuch beurteilt und einander gegenübergestellt werden, um festzustellen, ob das Arzneimittel den Anforderungen der Vorschriften und Nachweise im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit entspricht.

Mögliche Vorteile fixer Kombinationen umfassen:

1. Verbesserung der Relation therapeutische/toxische Wirkung, z.B. als Ergebnis der Potenzierung der therapeutischen Wirkung;
2. Therapievereinfachung, wodurch eine bessere Befolgung der Therapie durch den Patienten erreicht werden kann.

Nachteile fixer Kombinationen umfassen:

1. die Tatsache, daß selbst eine den Anforderungen des Durchschnittspatienten entsprechende Kombination wahrscheinlich nicht vollkommen den individuellen Anforderungen entsprechend zusammengestellt werden kann;
2. Akkumulation nachteiliger Reaktionen.

Kombinationen sind nicht als zweckmäßig zu betrachten, wenn die Halbwertszeit und/oder die Dauer der Wirkung der Bestandteile signifikant voneinander abweichen; dies muß jedoch nicht unbedingt zutreffen, sofern nachgewiesen werden kann, daß die Kombination trotz diesbezüglicher Unterschiede klinisch vorteilhaft ist, z. B. wenn ein Bestandteil die Resorption des anderen verstärken soll oder wenn die Bestandteile ihre Wirkung nacheinander ausüben sollen.

Die Zusetzung eines Wirkstoffes, der eine unerwünschte Nebenwirkung eines anderen Bestandteils aufheben soll, ist gerechtfertigt, jedoch nur dann, wenn die unerwünschte Wirkung üblicherweise auftritt.

Die Zusetzung eines Bestandteils, der zur Vorbeugung gegen Mißbrauch unangenehme Nebenwirkungen hervorrufen soll, ist unerwünscht.

Es ist unwahrscheinlich, daß sich Stoffe mit einem kritischen Dosierungsbereich oder einer engen therapeutischen Breite für eine Zusetzung in fixen Kombinationen eignen.

2. Indikationen

Die Indikationen für eine fixe Arzneimittel-Kombination müssen so sein, daß jeder Bestandteil für jede der

Indikationen nötig ist. Das Präparat muß so zusammengesetzt sein, daß Dosis und Anteil jedes Bestandteils für alle empfohlenen Verwendungszwecke geeignet sind.

Selbstverständlich muß eine „Indikation“ ein Krankheitszustand, eine Funktionsstörung, ein Syndrom oder eine pathologische Einheit bekannter Art sein. Es ist denkbar, daß die einzelnen Bestandteile einer fixen Kombination gleichzeitig Erleichterung bei unterschiedlichen Symptomen eines solchen Krankheitszustandes bringen sollen, doch wäre es nicht richtig, jedes einzelne Symptom als Indikation für die fixe Kombination zu betrachten, da es auch in anderen Krankheiten auftreten kann und die anderen Bestandteile für die Behandlung dieses Symptoms irrelevant sein können.

3. Sicherheit und Wirksamkeit

Es ist zu unterscheiden zwischen solchen fixen Kombinationen, die *bereits stark verbreiteten Kombinationen* weitgehend entsprechen – vorausgesetzt, *letztere sind dokumentarisch gründlich und verläßlich belegt* – und jenen Kombinationen, die *im wesentlichen neu* sind (entweder, weil die betreffenden Arzneimittel wegen der ungewöhnlichen quantitativen Zusammensetzung für gewöhnlich nicht kombiniert werden oder weil einer der Bestandteile völlig neu ist).

Sicherheitsstudien mit fixen Kombinationen an Tieren müssen grundsätzlich mit den aktiven Bestandteilen in den im Arzneimittel angewendeten Verhältnissen durchgeführt worden sein. Diese Untersuchungen sind nicht erforderlich, wenn alle Bestandteile in gleichen oder sehr ähnlichen Kombinationen über einen langen Zeitraum auf breiter Basis und sicher beim Menschen verwendet worden sind und wenn die Sicherheit solcher Kombinationen ausreichend dokumentarisch belegt ist.

Sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit einer fixen Arzneimittelkombination müssen am Menschen untersucht sein. Bei bekannten Kombinationen können in einzelnen Fällen auch gut fundierte bibliographische Daten ausreichend sein. Eine neue Kombination muß klinisch auf einen oder mehrere Bestandteile getestet werden, damit die Rolle eines jeden Bestandteils im Gesamtpräparat ermittelt werden kann.

4. Wechselwirkungen

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen den Bestandteilen muß immer in Betracht gezogen werden, wenn eine pharmazeutische, pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkung möglich erscheint, muß der Antragsteller den Nachweis erbringen, daß eine solche Wechselwirkung nicht stattfindet oder, daß sie klar erkannt und genau definiert ist.

5. Schädliche Nebenwirkungen

Wenn angenommen werden kann, daß eine fixe Arzneimittel-Kombination wesentlich schädlicher sein oder häufiger schädliche Nebenwirkungen haben kann als jeglicher Einzelbestandteil allein, dann muß der Antragsteller nachweisen, daß dies bei der therapeutischen Anwendung nicht der Fall ist oder daß die Vorteile der Kombination, z. B. stärkere Wirkung, derartige Nachteile ausgleichen.

6. Dosierung

Das Kombinationspräparat muß im gesamten empfohlenen Dosierungsbereich sicher und wirksam sein.

7. Kombinationspackungen

Die Grundsätze für fixe Arzneimittel-Kombinationen gelten auch für die Beurteilung von Präparaten, die

verschiedene Arzneimittel in Kombinationspackungen enthalten, die gleichzeitig oder nacheinander verabreicht werden sollen.

8. Chemische Kombinationen und Komplexe

Stoffe dieser Art, die vor der Resorption in zwei oder mehrere aktive Bestandteile zerfallen, sind für die Anwendung der vorausgehenden Bestimmungen als fixe Kombinationen dieser Stoffe und nicht als chemische Einheiten zu betrachten.

9. Etikettierung

An der Aufmachung und der Etikettierung einer fixen Arzneimittel-Kombination muß der verschreibende Arzt bzw. der Käufer erkennen können, daß das Präparat mehr als einen aktiven Wirkstoff enthält; die pharmakologische Art der aktiven Bestandteile muß deutlich durch angemessene Bezeichnungen angegeben werden.

