EMPFEHLUNG DES RATES

vom 26. Oktober 1983

zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen

(83/571/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 235.

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments (1),

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses (2),

In Erwägung nachstehender Gründe:

Durch die Richtlinie 65/65/EWG (3) wurde eine Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Arzneispezialitäten herbeigeführt; durch die Richtlinien 75/318/EWG (4) und 75/319/EWG (5) wurde diese Angleichung fortgeführt und die mit der Richtlinie 65/65/EWG aufgestellten Grundsätze weiter ausgebaut.

Insbesondere die Richtlinie 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.

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.

Es erweist sich deshalb als notwendig, erläuternde Hinweise herauszugeben, damit unterschiedliche Einschätzungen bei der Anwendung der Vorschriften und Nachweise gemäß der Richtlinie 75/318/EWG vermieden werden; diese Hinweise werden zu einer Förderung des freien Verkehrs der Arzneispezialitäten beitragen.

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.

Es ist daher äußerst wünschenswert, daß einerseits die 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.

Ein solcher auf Gemeinschaftsebene notwendiger Fortschritt in der Angleichung der Rechtsvorschriften wird auf internationaler Ebene auch die Anerkennung der nach diesen Hinweisen durchgeführten Arzneimittelprüfungen fördern und dazu beitragen, daß Wiederholungen der Prüfungen im Hinblick auf eine Ausfuhr dieser Arzneimittel in Drittländer vermieden werden.

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 Ergebnisse an die Grundsätze und Methoden der beigefügten erläuternden Hinweise halten.

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

Geschehen zu Luxemburg am 26. Oktober 1983.

Im Namen des Rates

Der Präsident

G. MORAITIS

---

(1) ABl. Nr. C 287 vom 9. 11. 1981, S. 127.
(2) ABl. Nr. C 189 vom 30. 7. 1981, S. 39.
(3) ABl. Nr. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369/65.
(4) ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 1.
(5) ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13.

ANHANG I

TOXIZITÄT BEI WIEDERHOLTER VERABREICHUNG

Hinweise zur Erläuterung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG, 2. Teil, Kapitel I, Abschnitt B, Ziffer 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. 7 Tagen	4 Wochen
wiederholte Dosen während max. 30 Tagen	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 6 Monate festgesetzt.

Wenn es sich als notwendig erweist, Toxizitätsprüfungen von drei oder sechs Monaten Dauer durchzuführen, kann eine zwei oder 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

Im Anhang der Richtlinie 75/318/EWG heißt es im 2. Teil betreffend „Versuche toxikologischer und pharmakologischer Art", 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 Entgiftungsweges ein zweiter Abbauweg 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 systematisch 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 die Nahrung oder in das Trinkwasser gegeben, so ist sicherzustellen, daß es in diesem Medium stabil ist.

Wenn ein neuer Hilfsstoff 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 unter 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 in der Anlage 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 Prüfsubstanz 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 auf 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 7 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 Kontrollguppe(n) umfassen; 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 unter 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:

a) die Größe der behandelten Gruppen sollte so sein, daß alle toxikologisch wichtigen Auswirkungen der Behandlung aufgedeckt werden;

b) 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;

c) 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;

d) 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.

Jedoch wird die Größe der Kontrollgruppen und der in die Behandlung einbezogenen Gruppen aus praktischen und finanziellen Gründen sowie aus Tierschutzgründen 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 (siehe unter 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 Arzneimitteleinnahme 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 Wachsblöcke 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.

Anlage 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

— Mammadrüsen

— 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 B

Durchführung von Inhalationstoxizitätsprüfungen

1. EINLEITUNG

Die für die Verabreichung durch Inhalation beim Menschen bestimmten Arzneimittel 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- und 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. **Verabreichung**

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 Ablagerung 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 bis zu einem gewissen Grade auf die vorgesehene Exposition beim 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 angewendet 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 Gewebsuntersuchung 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.

ANHANG II

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 der Nachkommen 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

Embryotoxizitätsuntersuchungen 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 wurden, 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, 12 trächtige weibliche Tiere, die keine Nager sind;

b) Fruchtbarkeitsprüfungen: 24 weibliche und 24 männliche Tiere;

c) Perinataluntersuchungen: 12 trächtige weibliche Tiere.

Bei Verwendung einer dritten 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. 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 einzelnen 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.

Anlage

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.

ANHANG III

KANZEROGENE WIRKUNG

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 — oder von bösartigen Tumoren bei höherer Dosierung — oder eine Verringerung der Latenzzeit als ein potentielles 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 Lebenszeitspanne genommen wird (kontinuierlich während einer Zeitspanne von mindestens 6 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 betreffende 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 Metabolismus 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 % 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 Charge 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 % bei den Kontrolltieren.

c) *Anzahl der Tiere je Gruppe*

Für Routineversuche an Mäusen, Ratten und Hamstern wird vorgeschlagen, für jeden 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 gleichmäßig 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 das Arzneimittel kumuliert 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 Versuchsanfangszeiten für die einzelnen Teilgruppen genau festzulegen.

7. ABSCHLUSSUNTERSUCHUNGEN

7.1. **Autopsie**

An allen Tieren, die während der Untersuchung sterben oder wegen 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 %) der Tiere mit Tumoren jedes identifizierten Typs in 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 Tumorhäufigkeit 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

(i) erhöhtem Auftreten oder verringerter Latenz bösartiger Tumoren,

(ii) erhöhtem Auftreten gutartiger Tumoren,

(iii) örtlicher Induzierung von Tumoren an der Injektionsstelle.

10. KURZZEITUNTERSUCHUNGEN AUF KANZEROGENE WIRKUNG

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.

Anlage

Verzeichnis der Gewebe, die in einer kanzerogenesen Untersuchung histologisch untersucht werden

— Makroskopische Läsionen

— Gewebsmassen oder Tumoren (einschließlich örtlicher Lymphknoten)

— Blutabstriche (im Falle von Anämie, vergrößerter Thymusdrüse, Lymphadenopathie)

— Lymphknoten

— Mammadrüsen

— 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

— Testes

— Eierstöcke

— Gebärmutter

— Hirn (Kranzschnitte auf drei Ebenen)

— Augen

— Rückenmark

ANHANG IV

PHARMAKOKINETISCHE UND DEN METABOLISMUS 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 Absorption, 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 Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit, einschließlich ihrer Spezifizität, 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.

6. 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 im Blut, Plasma oder Serum;

(iv) Plasmaproteinbildung;

(v) Bestimmung des Metabolitenmusters 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.

ANHANG V

FIXE ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN

Hinweise zur Erläuterung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG, 3. Teil, Kapitel II, C 2, im Hinblick auf eine Genehmigung zum Inverkehrbringen eines neuen Arzneimittels

1. BEGRÜNDUNG DER ZUSAMMENSETZUNG

Der Antragsteller hat die besondere Kombination der betreffenden aktiven Wirkstoffe zu begründen. Präparate fixer Kombination sind nur dann als begründet anzusehen, wenn die vorgeschlagene Kombination auf gültigen therapeutischen Grundsätzen beruht.

Bei jeder einzelnen fixen 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 grundsätzlich nicht als zweckmäßig zu betrachten, wenn die Halbwertzeit 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 das Vorhandensein eines jeden Bestandteils für jede der Indikationen nötig ist. Das Präparat muß so zusammengesetzt sein, daß Dosis und Anteil jedes Bestandteils für alle emfpohlenen 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 eine 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. UNBEDENKLICHKEIT UND WIRKSAMKEIT

Es ist zulässig, zwischen dem Inhalt der Studien, die für fixe Kombinationen gefordert werden, welche bereits stark verbreiteten Kombinationen weitgehend entsprechen — vorausgesetzt, letztere sind dokumentarisch gründlich und verläßlich belegt — und dem Inhalt der Studien zu unterscheiden, die für Kombinationen gefordert werden, welche im wesentlichen neu sind (entweder weil die betreffenden Arzneimittel wegen der ungewöhnlichen quantitativen Zusammensetzung in der Regel 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 Unbedenklichkeit einer fixen Arzneimittelkombination müssen am Menschen untersucht worden 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 betestet 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 bringen, 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 unbedenklich 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 vorstehenden Bestimmungen als fixe Kombinationen dieser Stoffe und nicht als chemische Einheiten zu betrachten.