RÅDETS HENSTILLING

af 26. oktober 1983

om undersøgelser med henblik på markedsføring af medicinske specialiteter

(83/571/EØF)

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER —

som henviser til traktaten om oprettelse af Det europæiske økonomiske Fællesskab, særlig artikel 235,

som henviser til forslag fra Kommissionen,

som henviser til udtalelse fra Europa-Parlamentet (1),

som henviser til udtalelse fra Det økonomiske og sociale Udvalg (2), og

som tager i betragtning, at der ved direktiv 65/65/EØF (3) blev indledt en indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om medicinske specialiteter, og at direktiv 75/318/EØF (4) og 75/319/EØF (5) fortsatte denne tilnærmelse og udbyggede de i direktiv 65/65/EØF opstillede principper;

som særlig tager i betragtning, at Rådets direktiv 75/318/EØF opstiller en generel ramme for afprøvning af medicinske specialiteter, opregner de forskellige typer undersøgelser, der skal gennemføres, og præciserer visse principper for behandling af ansøgninger om markedsføringstilladelse;

som tager i betragtning, at erfaringen har vist, at gennemførelsen og indholdet af undersøgelserne bør præciseres endnu bedre for at muliggøre en ensartet anvendelse af fællesskabsdirektiverne ved gennemførelsen af undersøgelserne og ved de nationale myndigheders behandling af ansøgningerne;

som tager i betragtning, at forklarende bemærkninger derfor er nødvendige med henblik på at undgå forskelle i fortolkningen ved anvendelse af de i direktiv 75/318/EØF omhandlede normer og forskrifter, og at sådanne bemærkninger vil bidrage til at fremme den frie bevægelighed for medicinske specialiteter;

som tager i betragtning, at undersøgelserne til vurdering af kvaliteten, sikkerheden og nyttevirkningen af medicinske specialiteter til stadighed skal tilpasses den videnskabelige og tekniske udvikling, uden at dette dog må medføre spild af ressourcer eller brug af laboratorieforsøgsdyr ud over det strengt nødvendige;

som tager i betragtning, at det således er særdeles ønskeligt, dels at de forklarende bemærkninger revideres regelmæssigt for at tage hensyn til den tekniske udvikling, dels at der alt efter fornødne prioriteringer udarbejdes nye forklarende bemærkninger i forståelse med de nationale myndigheder;

som tager i betragtning, at et sådant fremskridt i harmoniseringen, som er nødvendigt på fællesskabsplan, ligeledes vil fremme anerkendelsen på internationalt plan af de undersøgelser af medicinalvarer, som foretages i henhold til nævnte bemærkninger, og således kan føre til, at gentagelse af undersøgelserne med henblik på eksport til tredjelande undgås; og

som tager i betragtning, at Lægemiddeludvalget og Udvalget for medicinske Specialiteter er blevet hørt om de i denne henstilling omhandlede foranstaltninger —

HENSTILLER TIL MEDLEMSSTATERNE:

1. at de drager omsorg for, at ansøgere om markedsføringstilladelse for medicinske specialiteter ved undersøgelserne og fremlæggelsen af resultaterne respekterer de principper og den metodologi, som fremgår af de forklarende bemærkninger, der er knyttet som bilag til denne henstilling, og

2. at de behandler og vurderer ansøgninger om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med disse forklarende bemærkninger.

Udfærdiget i Luxembourg, den 26. oktober 1983.

På Rådets vegne
G. MORAITIS
Formand

(1) EFT nr. C 287 af 9. 11. 1981, s. 127.
(2) EFT nr. C 189 af 30. 7. 1981, s. 39.
(3) EFT nr. 22 af 9. 2. 1965, s. 369/65.
(4) EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975. s. 1.
(5) EFT nr. L 147 af 9. 6. 1975, s. 13.

BILAG I

TOKSICITET VED GENTAGEN INDGIFT

Vejledende retningslinjer for anvendelse af bilaget til direktiv 75/318/EØF, 2. del, kapitel I, litra B, nr. 2, med henblik på markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel

1. INDLEDNING

Formålet med disse undersøgelser er at skaffe oplysninger om toksiciteten af et produkt ved en forventet gentagen medicinsk behandling hermed, således at risikoen ved dets terapeutiske anvendelse kan bedømmes, under hensyntagen til biotransformationsprodukter.

Undersøgelsernes varighed afhænger af den foreslåede humanmedicinske anvendelse eller behandlingens varighed. Der foreslås følgende vejledende indgiftperioder for at koordinere undersøgelsernes varighed med varigheden af den foreslåede behandling af mennesket med præparatet.

Varigheden af den påtænkte humanmedicinske behandling	*Den foreslåede varighed af undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift*
En eller flere doser daglig	to uger
Gentagne doser i indtil syv dage	fire uger
Gentagne doser i indtil 30 dage	tre måneder
Gentagne doser i mere end 30 dage	seks måneder

Hvis det er sandsynligt, at mennesker skal behandles i længere tid, for eksempel hvis stadig afbrudt indgift medfører en behandlingstid på i alt en måned eller mere inden for en periode på ét år, eller hvis tilbageholdelsen i legemet af en enkelt dosis af præparatet forlænges, skal undersøgelsens varighed være seks måneder.

Er det nødvendigt at gennemføre toksicitetsundersøgelser af tre eller seks måneders varighed, skal der tillige tilrettelægges og gennemføres en subakut toksicitetsundersøgelse af to eller fire ugers varighed med henblik på fastsættelse af dossisstørrelser ved de langvarige undersøgelser (se punkt 2.5).

Begrundelsen er, at indgift af en for stor dosis vil medføre, at for få dyr overlever undersøgelser af en varighed på tre måneder eller derover; indgift af en for lille dosis vil hindre udviklingen af toksiske forandringer.

1.1. Generelle specifikationer for undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift

I indledningen til »Normer og forskrifter 75/318/EØF, 2. del toksikologiske og farmakologiske forsøg« bestemmes det, at disse forsøg blandt andet skal vise toksicitetstærsklerne:

»Prøverne for toksicitet ved gentagen indgift har til formål at påvise funktionelle og/eller anatomiske patologiske forandringer som følge af gentagen indgift af stoffer eller af en kombination af de undersøgte virksomme stoffer og fastslå betingelserne for deres forekomst i forhold til dosisstørrelse.

I almindelighed er det ønskeligt, at der gennemføres to prøver: den ene af kort varighed, to til fire uger, den anden af længere varighed afhængigt af betingelserne for klinisk anvendelse. Sidstnævnte prøve har til formål ved forsøg at fastslå uskadelighedsgrænserne for det undersøgte produkt.«.

Da tærskelværdierne kun kan fastslås ved at overskrides, må undersøgelserne af toksicitet ved gentagen indgift tilrettelægges på en sådan måde, at der fremkaldes tegn på toksicitet. Dette medfører at:

1.1.1. Ved udvælgelse blandt de dyrearter, der sædvanligvis anvendes til toksicitetsforsøg i forbindelse med gentagen indgift, er det til langvarige undersøgelser inden markedsføring ønskeligt, at de med hensyn til præparatets metabolisme og farmakokinetik ligner mennesket mest muligt. Hvis der er væsentlige metaboliske forskelle, bør det tages i betragtning ved vurdering af resultaterne.

1.1.2. Det er ønskeligt at de farmakologiske receptororganer og produktets farmakologiske virkninger på de anvendte dyrearter svarer til dem, der er involveret i den terapeutiske virkning hos mennesket, såfremt kendskab til denne foreligger og er realisabel.

1.1.3. Dosering, indgiftvej og -hyppighed bør planlægges, således at der fremkaldes en belastning af dyreorganismen med produktet og dets metabolitter, som er tilstrækkelig til, at der kan påvises skadelige sekundære virkninger på receptororganet eller -organerne. Ved udformningen af forskrifter skal der tages hensyn til præparatets farmakokinetiske data.

Ved løbende indgift af et præparat i tilstrækkeligt store doser kan følgende principielle stadier nås:

a) Belastningen af organismen med præparatet vokser, indtil der er nået en stabil tilstand;

b) organismens tilpasning til belastningen med hensyn til de farmakologiske receptororganer eller de biotransformerende enzymer eller ekskretionsorganerne;

c) i visse tilfælde aktiveres en sekundær metabolisk kanal, fordi den primære afgiftningskanal overbelastes; der kan herved dannes en ny toksisk metabolit;

d) en manifestationsfase af toksicitet over for receptororganet ved svigten af fysiologiske funktioner og i den sidste ende ved patologiske forandringer.

Ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift skulle indgift af produktet i sig selv, med hensyn til dosering og varighed, være tilstrækkeligt til at slutstadiet d) nås, således at den form for toksicitet, der fremkaldes ved overbelastning, og multiplum af den toksicitetsfremkaldende terapeutiske dosis kan vurderes. Ikke alle formaceutiske præparater kan i praksis indgives i doseringer, som fremkalder toksicitet i receptororganerne. I så fald må der fremskaffes bevis for, at den størst mulige dosis er indgivet, og at præparatet er blevet systematisk absorberet.

2. SPECIFIKATIONER FOR DET FARMACEUTISKE PRÆPARAT OG DETS INDGIFT

2.1. **Præparatets kvalitet**

Den aktive bestanddel bør så vidt muligt udvise samme spektrum af urenheder som det produkt, der skal markedsføres. Viser det sig, at præparatet i den endelige dosisform fremviser urenheder, der kvantitativt eller kvalitativt afviger væsentligt fra prøvepartiet, bør der træffes yderligere foranstaltninger for at fastslå deres eventuelle toksicitet. Indgives præparatet oralt, kan dets fysiske karakteristika, såsom partikelstørrelsen, være af betydning; de fysiske karakteristika samt stabiliteten af de stoffer, der anvendes i undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift, bør derfor angives i hvert enkelt tilfælde. Såfremt der til undersøgelsen bruges mere end et parti af det aktive stof, bør dette angives med identifikation af hvert enkelt parti. Det eller de partier, der anvendes til undersøgelsen, bør ikke have en højere renhedsgrad end den, der er påtænkt for det endelige produkt. Når præparatet indgives i føde eller drikkevand, bør det fastslås, at det er stabilt i det pågældende medium.

Når et nyt hjælpestof anvendes første gang, bør det prøves i henhold til samme kriterier som dem, der gælder for nye aktive bestanddele.

2.2. **Indgiftens varighed**

Undersøgelsernes varighed bør stå i forhold til varigheden af den foreslåede terapeutiske behandling af mennesker (se punkt 1).

2.3. **Indgiftsvejen**

Når det er teknisk muligt, anvendes samme indgiftsvej som for mennesker, og det er ønskeligt, at den farmakologiske virkning kan påvises ad denne vej. Kan dette ikke lade sig gøre, bør det overvejes at anvende andre indgiftsveje (indgift ved inhalation er omtalt i tillægget). Den præparatmængde, der absorberes fra det påtænkte indgiftssted, bør være kendt fra farmakokinetiske undersøgelser. Hvis produktet indgives med føde eller drikkevand, skal ansøgeren garantere, at en rimelig og kendt mængde af præparatet absorberes. Hvis dosen af det stof, der prøves, er en bestanddel af føde eller drikkevand, skal præparatmængden heri regelmæssigt justeres for at kompensere for vækst og ændret fødeindtagelse.

Ud over den systematiske toksicitet bør man have opmærksomheden henledt på muligheden af lokal toksicitet på indgiftsstedet, for eksempel ved anvendelse på huden, ved intravaginal anvendelse, ved intravenøs, intramuskulær, rektal, subcutan, intra-artikulær, intrathekal, konjunktival, intranasal og aural indgivelse, eller når præparatet inhaleres.

2.4. **Indgiftens hyppighed**

Den stabile tilstand for belastning af organismen kan for visse produkters vedkommende kun opnås ved daglig indgift i ugens syv dage. På dyr bør indgift af et farmaceutisk præparat normalt ske på denne måde. Er dette ikke muligt, angives grunden. Er elimineringshastigheden lav kan indgiftens hyppighed nedsættes. En høj elimineringshastighed eller overfølsomhed i maven kan gøre det nødvendigt at indgive produkterne mere end én gang daglig.

2.5. **Dosisniveauer**

Behandlingen bør omfatte:

a) En stor dosis, valgt med henblik på at fremkalde toksicitet i receptororganet, eller, hvis dette ikke lykkes, anden ikke-specifik toksicitet, eller med henblik på at nå så vidt, som dosisstørrelsen tillader,

til toksicitetsundersøgelser af tre eller seks måneders varighed fastsættes dosen på grundlag af en subakut toksicitetsprøve af to eller fire ugers varighed, der tilrettelægges og gennemføres med henblik på at fastsætte dosisstørrelser,

b) en lille dosis, tilstrækkelig til at fremkalde en farmakodynamisk virkning eller den ønskede terapeutiske virkning, eller til at fremkalde koncentrationer i blodet, som kan sammenlignes med dem, der ventes at fremkalde disse virkninger hos mennesket,

c) en mellemstor dosis, såsom den geometriske middelværdi af den store og den lille dosis,

d) i undersøgelsen bør der indgå en passende kontrolgruppe/passende kontrolgrupper; i særlige tilfælde kan en positiv kontrolgruppe være nødvendig.

Ovenstående betragtninger gælder dog ikke, når den farmakodynamiske virkning i sig selv forårsager toksicitet; hypoglykæmi i forbindelse med antidiabetiske midler er et eksempel herpå.

Forskeren bør angive begrundelsen for valget af dosisniveauer.

2.6. **Pro-drugs**

Når det indgivne produkt er en pro-drug, bør dets omdannelse til aktivt præparat i dyrene under undersøgelsen påvises.

3. SPECIFIKATIONER FOR FORSØGSDYR

3.1. **Dyrearter: Valg og karakterisering**

Så vidt muligt vælges arterne på grundlag af deres lighed med mennesket med hensyn til farmakokinetik, herunder produktets biotransformation (se punkt 1.1.1). Præparatets farmakodynamiske virkning bør så vidt muligt påvises på mindst en af arterne for at få oplysning om margenen mellem terapeutisk og toksisk virkning. Forskeren bør motivere valget af art og race. Anvendelse af SPF-dyr vil normalt øge undersøgelsens værdi.

3.2. **Køn**

Der bør normalt anvendes et lige stort antal han- og hundyr.

3.3. **Behandlingsgruppernes størrelse**

Ved fastsættelse af behandlingsgruppernes størrelse bør følgende tages i betragtning:

a) Behandlingsgrupperne bør have en størrelse, der tillader at alle toksikologisk betydningsfulde virkninger af behandlingen kommer til udtrykt,

b) behandlingsgrupperne bør være store nok til, at dyr kan udgå i løbet af undersøgelsen, uden at det påvirker den endelige statistiske analyse,

c) behandlingsgrupperne bør være store nok til, at enkelte dyr kan tilbageholdes ved doseringsperiodens udløb, for at de toksiske virkningers reversibilitet kan bedømmes,

d) baggrundsviden om omfanget af de variable, der skal undersøges hos de anvendte arter og racer, er også relevant ved fastsættelse af gruppernes størrelse.

Kontrol- og behandlingsgruppernes størrelse vil dog altid være begrænset af praktiske og finansielle grunde samt af humane hensyn.

3.4. **Antallet af arter**

Formålet med undersøgelserne af toksicitet ved gentagen indgift er at opstille en dyremodel for gentagen indgift af produktet på mennesker. Modellens værdi med henblik på ekstrapolation til mennesker afhænger i høj grad af den kvalitative lighed mellem dyremodellen og mennesket; denne kendes almindeligvis ikke. For at nedsætte fejlrisikoen ved ekstrapolation som følge af virkninger eller mangel på virkninger, som er specielle for en bestemt art, bør der anvendes mindst to arter, hvoraf den ene ikke er gnaver. Valget af arter bør begrundes (se punkt 1.1.1).

4. DYRENES PASNING

Dyrene skal passes meget omhyggeligt, der skal føres tilsyn med de miljømæssige forhold, og fodersammensætningen skal hele tiden være konstant. De med henblik herpå trufne foranstaltninger bør anføres i rapporten.

5. OBSERVATIONER

5.1. **Forbehandlings- og kontrolværdier**

For små pattedyrs vedkommende skal der foreligge kontroldata fra kolonien for alle morfologiske, biokemiske og fysiologiske variable. For større dyrs vedkommende bør forbehandlingsværdier fremskaffes fra de dyr, der anvendes i undersøgelsen.

5.2. **Kontrol i løbet af undersøgelsen**

5.2.1. *Almindelig kontrol*

Almindelig kontrol omfattende foderindtagelse, kropsvægt, hæmatologi, klinisk kemi, urinanalyse, oftalmologi, EKG og almindelig adfærd, bør gennemføres under hele undersøgelsen. Den valgte teknik samt andre prøver bør være i overensstemmelse med det videnskabelige stade på det pågældende tidspunkt og passe til de anvendte dyrearter. Såfremt EKG og oftalmologi eller andre specialundersøgelser er påkrævet, er det for gnaveres vedkommende tilstrækkeligt, at de udføres på et begrænset antal dyr fra hvert dosisniveau.

5.2.2. *Kontrollens hyppighed*

Kontrolhyppigheden samt forbehandlingsundersøgelser og slutkontrol tilpasses toksicitetsmanifestationer og præparatets farmakokinetik. Prøver, der gennemføres i forbindelse med kontrollen (herunder indsamling af blodprøver), bør også gennemføres på kontroldyrene, og de må ikke påvirke forsøgsdyrene på en måde, der får indvirkning på den endelige fortolkning af toksicitetsprøvens resultater.

5.2.3. *Foderindtagelse*

Når produkter indgives med foderet, bør man især være opmærksom på produktets virkning på ædelysten. Der bør tages hensyn til eftervirkningerne af indtagelsen af præparatet.

5.3. **Slutkontrol**

De afsluttende observationer bør være så fuldstændige som muligt. Alle dyr skal obduceres. Der bør foretages histopatologiske undersøgelser af alle organer og væv fra de i tabellen anførte dyr i de grupper, der fik indgivet store doser, og i kontrolgrupperne. For gnavernes vedkommende kan undersøgelsen af de grupper, der har fået indgivet lavere doser, begrænses til de organer og væv, der ved obduktionen udviser patologiske forandringer. På andre dyrearter, af hvilke der kun anvendes et lille antal dyr, foretages histopatologisk undersøgelse af de anførte væv fra *alle* dyr på *alle* dosisniveauer.

Hvis organer ikke undersøges mikroskopisk, bør præparater til mikroskopi, i voks eller som »slides«, fremstilles og opbevares i fem år fra markedsføringstidspunktet at regne, med henblik på en eventuel undersøgelse. Ejendommeligheder ved præparatets spredning kan nødvendiggøre yderligere histopatologiske undersøgelser.

6. IMMUNO-INTERFERENS

Den omfattende udvikling af immunologien og erkendelsen af dens betydning har medført, at opmærksomheden må rettes mod de tilsigtede eller utilsigtede forstyrrelser af det immunologiske system, der skyldes farmaceutiske præparater. En sådan forstyrrelse kan medføre uønskede bivirkninger (påvirkning af infektion, carcinoma). Ved afslutningen af toksicitets-undersøgelsen er det derfor særligt nødvendigt at foretage en makroskopisk og mikroskopisk undersøgelse af milt, thymus og visse lymfekirtler. Undersøgelsen skal vise alle virkninger på immunsystemet og således behovet for yderligere prøver.

Da vor viden på dette område hurtigt øges, skal enhver undersøgelse af et farmaceutisk præparats immunologiske virkninger bero på den videnskabelige viden på det pågældende tidspunkt.

7. KONKLUSIONER

Forskeren skal drage konklusioner af disse undersøgelser.

TILLÆG A

Fortegnelse over væv, der skal undersøges histologisk ved undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift

— grove beskadigelser,

— vævmasser eller tumorer (herunder regionale lymfeknuder),

— blodudstrygningspræparater (i tilfælde af anæmi, forstørret thymus, lymfadenopati),

— lymfeknuder,

— brystkirtler,

— spytkirtler,

— brystben, lårbensknogler eller ryghvirvler (herunder knoglemarv),

— hypófyse,

— thymus,

— luftrør,

— lunger,

— hjerte,

— skjoldbruskkirtel,

— spiserør,

— mave,

— tyndtarm (Swiss-roll-metoden),

— tyktarm,

— lever,

— galdeblære,

— bugspytkirtel,

— milt,

— nyrer,

— binyrer,

— blære,

— prostata,

— testikler,

— ovarier,

— uterus,

— hjerne (kronafsnit på tre niveauer),

— øjne,

— rygmarv.

Tillæg B

Udførelsen af undersøgelser af toksicitet ved inhalation

1. INDLEDNING

Humanmedicinske præparater beregnet til inhalation kan enten være aerosoler, der indeholder det farmakologisk aktive stof i fast eller flydende form, eller præparater, der indgives i forstøvet eller fordampet form. I de sidstnævnte tilfælde anvendes præparaterne som anæstetiske inhalationspræparater, medens aerosoler normalt indeholder et farmaceutisk produkt i form af partikler opblandet i et drivmiddel, der principielt bør være biologisk inaktivt.

Toksikologiske undersøgelser i forbindelse med inhalation skal udføres når:

a) Der efter inhalation af præparatet forekommer kvalitative eller kvantitative farmakokinetiske afvigelser fra det mønster, der fremkommer ved andre indgiftveje, eller

b) det farmaceutiske præparat og drivmidlet reagerer med hinanden i legemet, eller

c) det inhalerede produkt påvirker luftvejene, enten kortfristet (påvirkning af den ciliære funktion eller andre tegn på lokal irritation) eller langfristet (emfysem, bronkitis, malignansi).

Aerosoler anvendes til indgift af farmaceutiske præparater enten i) for at opnå en lokal virkning i åndedrætssystemet eller ii) systemiske virkninger i luftvejsvæggene, så den aktive forbindelse absorberes, eller iii) for at hindre, at præparatet omdannes i mave/tarmkanalen.

I visse tilfælde kan der allerede være udført omfattende toksikologiske undersøgelser af præparatet under anvendelse af andre indgiftsveje, når undersøgelserne vedrørende inhalation skal planlægges. I andre tilfælde, for eksempel ved forbindelser med lokal virkning, såsom mucolytiske stoffer, kan toksikologiske undersøgelser med andre indgiftsveje være formålsløse eller mindre relevante. Ved planlægning af toksikologiske undersøgelser i forbindelse med inhalation skal al eksisterende toksikologisk og farmakologisk viden om stoffet tages i betragtning.

2. FYSISK-KEMISKE EGENSKABER

Oplysninger om det aktive stofs fysisk-kemiske egenskaber bør fremskaffes på samme måde som ved andre toksikologiske undersøgelser. Supplerende oplysninger bør fremskaffes på grundlag af aerosols karakteristika og bør omfatte partiklernes fordeling eller det aktive stofs dråbestørrelse samt den fysisk-kemiske specifikation for det eller de stoffer, der anvendes som drivmiddel.

Det til undersøgelserne anvendte drivmiddelsystem bør være det samme, som er foreslået til det færdige produkt. Anvendes der et nyt drivmiddelsystem, bør det undersøges efter samme normer som det nye aktive stof.

3. DOSERINGSPLANER

3.1. **Indgift**

Indgiftmetoden afhænger af stoffets art og den påtænkte anvendelse. Ved akutundersøgelser synes det bedst at indgive stoffet direkte i luftvejene ved hjælp af et nasotrachealt rør eller ved tracheotomi. Derved kan den indgivne mængde bestemmes direkte.

Ved undersøgelser af langtidspåvirkninger ved inhalation er det normalt nødvendigt at anvende kamre eller masker af enten »head only« eller »nose only«-typen. Hvis hele legemet udsættes for påvirkning, bør der ved bestemmelse af den indgivne dosis tages hensyn til præparatets fordeling på huden, i hårlaget og de øvre luftveje samt til den mængde, der nedsvælges.

Det bør påvises, at indgiftmetoden skaber sikkerhed for, at stoffet kommer frem til den ønskede region.

3.2. **Doseringsniveauer**

Til disse undersøgelser bør der både til forsøg med en enkelt og med flere doser normalt anvendes tre dosisniveauer og en eller flere kontrolgrupper efter omstændighederne. De forskellige niveauer for præparatets påvirkning kan opnås ved at ændre koncentrationen af det stof, der inhaleres, eller påvirkningens varighed. Dosisniveauerne bør så vidt muligt vælges efter samme principper, som anvendes ved toksicitetsundersøgelser i forbindelse med andre indgiftveje.

Såfremt der vælges særlige dosisniveauer bør begrundelsen herfor anføres.

3.3. **Undersøgelsens varighed**

Der bør være en vis sammenhæng mellem undersøgelsens varighed og den foreslåede påvirkning af det menneskelige legeme.

4. FARMAKOKINETIK OG METABOLISME

Der kan være forskel på det inhalerede præparats metaboliske mønster og det mønster, der iagttages, når præparatet indgives ad anden vej. Forskeren bør afgøre, om der forekommer farmakokinetiske eller metaboliske forskelle, der er relevante i forbindelse med fortolkning af undersøgelserne af toksicitet ved inhalation.

Sker der en biotransformation i selve lungen bør muligheden for enzyminduktion tages i betragtning i denne sammenhæng.

5. DYR

Dyr, der anvendes i disse forsøg, bør ikke have lungeinfektion, og forekomsten af andre lungesygdomme bør være ringe.

Antallet af forsøgsdyr i hver gruppe bør passe til statistiske analyser, og skal fastsættes efter forsøgets varighed og antallet af iagttagelser, målinger og tab i de perioder, dyrene udsættes for påvirkning. Til alle gentagne undersøgelser bør der i det mindste anvendes én gnaver og én ikke-gnaver.

6. OBSERVATIONER

Den mellemliggende kontrol og de afsluttende undersøgelser bør udføres som angivet for andre toksicitetsundersøgelser. Man bør især være opmærksom på alle lokale virkninger. Ved gentagen indgift af præparatet kan det være nødvendigt at foretage særlige undersøgelser af den ciliære funktion og mikrofloraen.

Kontrol med indholdet af præparat og drivmiddel i blodet eller andre metoder til bestemmelse af absorbtionen af præparat og drivmeddel bør under gentagne dosisundersøgelser gennemføres med mellemrum.

Afsluttende undersøgelse

Ved undersøgelsens afslutning bør alle dyr obduceres, ligesom der bør foretages vævsundersøgelser som ved andre toksikologiske undersøgelser.

Efter inhaleringsundersøgelser bør alle dyrs lunger vejes, og der bør gennemføres histopatologisk undersøgelse af væv fra alle regioner i åndedrætssystemet, der har været udsat for påvirkning, og fra de tilhørende lymfoide væv.

7. FORELÆGGELSE AF RESULTATER OG KONKLUSIONER

Resultaterne opstilles som for andre toksicitetsundersøgelser, og forskeren drager hensigtsmæssige konklusioner af de undersøgelser, han har foretaget.

BILAG II

UNDERSØGELSE AF FORPLANTNING

Vejledende retningslinjer for anvendelse af bilaget til direktiv 75/318/EØF, 2. del, kapitel I, litra C og D, med henblik på markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel

GENERELLE BEMÆRKNINGER

Alle nye lægemidler bør med hensyn til virkninger på forplantning undersøges på en måde, der muliggør konstatering af eventuelle virkninger på parringsadfærd og eventuelle virkninger, der kan resultere i fostertab, fosterabnormitet og skader hos afkommet senere i livet, såsom:

i) Ændringer i frugtbarhed eller avling af abnorme unger som følge af beskadigelse af de hanlige og/eller hunlige gameter,
ii) forstyrrelser i præimplantations- og implantationsstadier udner fosterudviklingen,
iii) toksiske virkninger på embryo,
iv) toksiske virkninger på føtus,
v) ændringer i moderindividets fysiologi, der medfører sekundære virkninger på embryo eller føtus,
vi) virkninger på uterin eller placental vækst eller udvikling,
vii) fødselsforstyrrelser,
viii) virkninger på afkommets postnatale udvikling og amning samt på moderlaktation,
ix) senere virkninger på afkommet.

SÆRLIGE RETNINGSLINJER

Ved fortolkning af nedenstående retningslinjer må det erindres, at der ikke er tale om ufravigelige krav, og at de måske ikke vil kunne anvendes i alle tilfælde, Vejledningen bør derfor fortolkes fleksibelt og under hensyn til den påtænkte anvendelse af lægemidlet; valget af undersøgelser skal begrundes.

1. UDVÆLGELSE AF ARTER

Embryotoksicitetsundersøgelse bør normalt udføres på to pattedyrarter, hvoraf den ene ikke bør være en gnaver. Frugtbarheds- og perinatale undersøgelser skal udføres på mindst én art. Hvis det vides, at en bestemt art med hensyn til stofskiftet for et lægemiddel ligner mennesket, er det ønskeligt at medtage denne art. Det er ønskeligt, at den ene af arterne er den samme som i de langvarige toksicitetsundersøgelser. Undersøgelser hos en tredje art kan være til nytte, hvis der fremkommer modstridende resultater med de to første arter. Det bør specificeres, hvilke arter og racer der anvendes til undersøgelsen.

2. DOSERING

Der bør normalt anvendes tre dosisniveauer. Den høje dosis bør i almindelighed være således, at der kan påvises en vis toksicitet hos moderindividet, for eksempel nedsat vægtforøgelse. Den lave dosis bør være tilstrækkelig stor til at fremkalde en farmakodynamisk virkning svarende til den ønskede terapeutiske virkning, eller til at fremkalde blodniveauer som dem, der er påkrævet for at fremkalde virkningen (dette gælder ikke, hvis den farmakodynamiske virkning i sig selv fremkalder toksicitet). Den mellemliggende dosis er den geometriske middelværdi af den høje og den lave dosis.

Indgift bør ske ad den eller de veje, der påtænkes anvendt ved klinisk indgift.

Indgiftsprogrammer til undersøgelse af lægemidlers virkninger på forplantning bør normalt omfatte

a) embryotoksicitetsundersøgelser; indgift i hele embryogeneseperioden (organogeneseperioden) hos to arter, hvoraf den ene ikke må være en gnaver,

b) en frugtbarhedsundersøgelse bør udføres på mindst en art. Indgift bør påbegyndes hos hanner og hunner i så god tid før den planlagte parring, at eventuelle virkninger på gametogenese kan påvises. Doserede dyr kan parres med doserede partnere, men konstateres der en forplantningsdefekt, bør undersøgelsen gentages med doserede dyr parret med ikke-doserede dyr. Efter parring bør de doserede hunner fortsat doseres i hele drægtighedsperioden.

   Halvdelen af hunnerne bør aflives i løbet af drægtighedsperioden, fortrinsvis nogle dage inden den forventede fødselsdato, og fostrene fjernes ved kejsersnit og undersøges. De resterende hunner bør føde normalt og opfostre deres afkom,

c) der bør udføres perinatale undersøgelser på mindst én art. Doseringen bør dække drægtighedsperioden fra afslutningen af organogenese til fødsel og bør fortsætte i hele laktationsperioden indtil fravænning.

3. ANTAL DYR

Der bør anvendes et passende antal dyr for hvert dosisniveau, således at der kan foretages gyldige vurderinger. Med undtagelse af primater foreslås følgende mindsteantal pr. dosisniveau:

a) Embryotoksicitetsundersøgelser: 20 drægtige hunner af gnavere, 12 drægtige hunner af ikke-gnavere,

b) frugtbarhedsundersøgelser: 24 hunner og 24 hanner,

c) perinatale undersøgelser: 12 drægtige hunner.

Anvendes der en tredje art, foreslås det at anvende et tilstrækkeligt antal doserede dyr sammen med kontroldyr, således at der kan drages en klar konklusion af undersøgelsen.

4. ANBRINGELSE OG KOST

Der bør gives en fuldstændig beskrivelse af dyrenes anbringelses- og burforhold. Der skal ligeledes gives en detaljeret beskrivelse af kosten (inklusive tilsætningsstoffer).

5. FARMAKOKINETIK

Ved udførelse af forplantningsundersøgelser bør der tages hensyn til lægemidlets farmakokinetik hos det drægtige dyr. Niveauet for fosterets eksponering for lægemidlet bør være bestemt, så vidt dette er teknisk muligt.

6. VURDERING

a) Der bør foretages undersøgelse af fostrene fra de dyr, der doseres i embryogenese-perioden. Dyrene aflives og fostrene fjernes ved kejsersnit. Hos disse dyr bør der ske registrering af antallet af corpora lutea, implantationssteder (synlige og bestemt ved specielle metoder, f.eks. Salewsky-metoden), resorptioner og de enkelte fostres vægt og køn. De enkelte fostre bør undersøges for ydre abnormiteter, og der bør foretages en tilstrækkelig undersøgelse af alle fostres skelet eller indvolde, eller begge dele. Hvis der findes tydelige abnormiteter, bør der udføres yderligere hensigtsmæssig undersøgelse. Man bør være særlig opmærksom på unormalt store antal resorptioner, da dette kan tyde på behov for yderligere undersøgelser af teratogene virkninger i de tidlige drægtighedsstadier,

b) ved frugtbarhedsundersøgelsen bør fostre fra hunner, der aflives i drægtighedsperioden, fjernes ved kejsersnit, og følgende data bør registreres: antallet af corpora lutea, implantationssteder, resorptioner, de enkelte fostres vægt og køn. Alle fostre bør undersøges med hensyn til enten skelet- og/eller indvoldsabnormiteter.

Fra dyr, der doseres under frugtbarhedsundersøgelsen og får lov til at føde normalt og opfostre deres afkom til fravænningsstadiet, bør et antal afkomsindivider, der er tilstrækkeligt stort til, at der kan foretages senere undersøgelser, få lov til at leve, indtil de er fuldt udviklet. Senere virkninger af lægemidlet på afkomsindividerne med hensyn til svækkelse af hørelse, syn og adfærd bør vurderes. Frugtbarheden bør bestemmes hos afkommet ved at lade mindst én han og én hun fra hvert kuld unger af doserede dyr formere sig og yngle et kuld (broder/søster-parring påregnes ikke),

c) de hunner, der doseres i den præ- og postnatale periode, bør føde spontant, og afkommet bør undersøges ved fravænning. Alle dyr, der aflives ved laktationens afslutning, bør underkastes en indgående obduktionsundersøgelse. Under visse omstændigheder kan man lade nogle af afkomsindividerne leve, til de er fuldt udviklet, således at deres formeringsevne kan vurderes, og andre senere virkninger af længemidlet på afkommet med hensyn til svækkelse af adfærd, syn og hørelse konstateres.

7. KONKLUSIONER

Undersøgeren skal drage samlede konklusioner af resultaterne af disse undersøgelser, idet der anføres, enten

a) at der ikke er påvist ugunstige virkninger af lægemidlet på forplantningsfunktionen, eller

b) at der er påvist ugunstige virkninger på forplantningsfunktion(erne) som nærmere angivet, eller

c) at dataene ikke er tilstrækkelige til, at der kan drages konklusioner.

Hvis bestemte undersøgelser ikke er blevet foretaget, bør undersøgeren anføre årsagerne hertil.

Tillæg

Varigheden af gametogenese

Ved undersøgelse af gnavere bør hannen doseres mindst 60 dage on hunnen mindst 14 dage forud for parring. Dyrene bør være omkring 40 dage gamle ved doseringens begyndelse. Som vor viden er for øjeblikket, må disse tidsangivelser betragtes som acceptable.

BILAG III

KRÆFTFREMKALDENDE VIRKNING

Vejledene retningslinjer for anvendelse af bilaget til direktiv 75/318/EØF, 2. del, kapitel 1, litra E, med henblik på markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel

Det stærkeste bevis for, at en forbindelse er en karcinogen risiko for mennesket, er epidemiologisk, selv om de fleste kendte humane karcinogener viser sig at være karcinogene hos forsøgsdyr. Der er ingen beviser for, at alle stoffer, der er karcinogene hos dyr, også er karcinogene hos mennesket, men det er vanskeligt at erklære en forbindelse for ikke-karcinogen hos mennesket, når den har vist sig at være karcinogen ved dyreforsøg.

Ekstrapolation til mennesket er en vanskelig og undertiden vilkårlig procedure, og det ideelle ville være at analysere de mekanismer, der er forbundet med en forøgelse af incidensen af eksperimentelle tumorer, og at afgøre, om sådanne mekanismer, der indebærer specifikke biokemiske processer og dannelse af det umiddelbare karcinogen, ville gælde for mennesket. De kriterier, hvorpå ekstrapolation baseres, kan variere efter det undersøgte middel, dets påtænkte anvendelse, dosering og indgiftsmåde på den ene side, og arten, stederne, incidensen af tumorer samt den påkrævede prøvedosering på den anden side.

Sandsynligheden for karcinogenrisiko for mennesket øges, hvis der er stor forekomst af maligne tumorer for et bestemt vævs vedkommende, når forsøgsdyret ingives prøvestoffet ad den vej, der skal anvendes hos mennesket, og ved en dosering, der svarer til eller er mindre end den, som fremkalder minimal toksicitet. Da der imidlertid ikke er noget godt bevis for et tærskelniveau, må øget forekomst af benigne tumorer, eller maligne tumorer ved en højere dosis, eller en latensformindskelse fortolkes som udgørende en mulig risiko for mennesket. Under sådanne omstændigheder betragtes midlet som regel som mindre kraftigt, og risikoen kan lettere forenes med den nytte, der er forbundet med terapeutisk anvendelse af forbindelsen.

1. NØDVENDIGHEDEN AF UNDERSØGELSER AF KRÆFTFREMKALDENDE EGENSKABER

Karcinogenitetsundersøgelser vil sædvanligvis være påkrævet under følgende omstændigheder:

a) hvis lægemidlet skal gives over et længere tidsrum (konstant i mindst seks måneder eller med hyppige mellemrum, der giver en tilsvarende samlet eksponering, eller

b) hvis stoffet har en kemisk struktur, der giver grund til formodning om et karcinogent potentiel, eller

c) hvis stoffet giver grund til betænkeligheder som følge af

   i) et bestemt aspekt af dets biologiske virkning (f. eks. en terapeutisk klasse, hvoraf flere medlemmer har givet positive karcinogene resultater),

   ii) dets toksicitetsmønster eller langtidsretention (præparat eller metabolitter) påvist ved tidligere undersøgelser,

   iii) resultater af mutagenitetsundersøgelser og/eller kortvarige karcinogenitetsundersøgelser.

Undersøgelse af karcinogenitet kan ikke anses for nødvendig, hvis det pågældende stof kun skal anvendes hos patienter med en forventet levetid, der er kortere end den, hvori et kemikalie kunne vise en karcinogen risiko for mennesket. Skulle omstændighederne ændre sig og et lægemiddel af sidstnævnte art blive anvendt under mindre alvorlige forhold, ville karcinogenitetsundersøgelse blive nødvendig. Uopløselige stoffer, der ikke absorberes, kræver ikke nødvendigvis formelle karcinogenitetsundersøgelser.

2. UDVÆLGELSE AF ARTER OG RACER

Er karcinogenitetsundersøgelser påkrævet, bør de normalt udføres på to arter. Den metaboliske håndtering af præparatet bør være kendt hos de anvendte arter og skulle helst udvise ligheder med metabolismen hos mennesket. Man bør bemærke sig kendte arts- og racereaktioner med lignende kemikalier. Arter og racer med en høj incidens af spontan tumordannelse bør normalt undgås. De, der foretager undersøgelsen, bør udvælge arter og racer, om hvilke det vides, at de er modtagelige over for et eller flere karcinogener. Positive kontrolforanstaltninger er ikke rutinemæssigt påkrævet, men incidensen af spontane tumorer hos de anvendte racer bør noteres.

3. DOSERING

a) *Indgiftsvej og -hyppighed.*

Indgift bør om muligt ske ad den foreslåede kliniske indgiftsvej. Om nødvendigt bør der gives bevis for absorption. Indgiftshyppigheden vil normalt være daglig,

b) *dosisniveauer.*

Karcinogenitetsundersøgelsen bør sædvanligvis foretages ved tre dosisniveauer. Den største dosis bør give en minimal toksisk virkning, f. eks. 10 % vægttab, manglende vækst eller minimal målorgantoksicitet. Målorgantoksiciteten viser sig ved fysiologiske funktioners svigten og til slut ved patologiske ændringer. Den mindste dosis bør svare til to-tre gange den maksimale terapeutiske dosis for mennesker eller den dosis, der fremkalder en farmakologisk virkning hos dyr. Mellemdosen skal være det geometriske gennemsnit af den største og den mindste dosis.

Der kan ske undtagelser fra disse principper, f. eks. hvor den toksiske dosis af lægemidlet er et højt multiplum af den terapeutiske dosis; under sådanne omstændigheder er det acceptabelt, hvis den højeste dosis sættes til ca. 100 gange den terapeutiske dosis for mennesker, hvor dette lader sig gøre teknisk.

4. PRAKTISKE TRÆK

Dyrene skal have en god almen sundhedstilstand til at begynde med, og denne skal opretholdes under hele undersøgelsen. En høj dyreavlsstandard er nødvendig. Særlige forholdsregler er nødvendige ved undersøgelse af karcinogener, der inhaleres eller er flygtige.

Den farmaceutiske kvalitet af den gruppe (de grupper), der anvendes, bør specificeres klart.

a) *Dyrenes alder ved undersøgelsens begyndelse.*

Karcinogenitetsundersøgelser bør påbegyndes snarest efter fravænning, dvs. så snart dyrene er vant til deres kost og omgivelser,

b) *undersøgelsernes varighed.*

Det nu anbefalede praksis er at udføre undersøgelserne i 24 måneder på rotter og 18 måneder på mus og hamstere. Er overlevelsesprocenten høj, kan der være fordele ved at udvide undersøgelserne til 30 måneder for rotter og 24 måneder for mus, eller så længe dyrene lever, dvs. til 20 % overlevelse for kontroldyrenes vedkommende,

c) *antal dyr pr. gruppe.*

Til rutineundersøgelser med mus, rotter og hamstere foreslås det, at der for hvert køn er 50 dyr pr. behandlingsgruppe samt to kontrolgrupper på 50 for hvert køn, som indgives vehikelet ad samme vej (i de fleste tilfælde vil præparatet blive indgivet i kosten),

d) *foderets sammensætning.*

Kommercielt foder varierer, og der bør sørges for en så ensartet kost som muligt i hele den periode, karcinogenitetsundersøgelsen varer. Der bør gives en detaljeret beskrivelse af foderet.

5. EKSTRAUNDERSØGELSER

Karcinogenitetsundersøgelser bør tilrettelægges således, at der opnås den maksimale mængde information fra de anvendte dyr, men eventuelle undersøgelser, der foretages for at opnå yderligere toksikologiske data, bør ikke skade hovedformålet, der er at vurdere et præparats karcinogene potentiel. Oplysninger om præparatets absorption, distribution og metabolisme og om, hvorvidt præparatet akkumuleredes eller var enzymfremkaldende, bør være opnået ved andre toksicitetsundersøgelser.

6. STATISTISK TILRETTELÆGGELSE AF UNDERSØGELSEN

Der bør vælges en passende forsøgsplan og specielt:

i) Burene med de behandlede dyr og kontrolgrupperne bør fordeles således i dyrehuset, at skævheder, som skyldes virkninger af eventuelle miljøfaktorer fjernes,

ii) dyrene bør anbringes vilkårligt i de forskellige forsøgsenheder (f. eks. bure), og der bør klart redegøres for den metode, som anvendes til at opnå en sådan vilkårlighed,

iii) hvis det af praktiske grunde i forbindelse med det store antal dyr, der indgår i undersøgelsen, besluttes at forskyde undersøgelsens start, bør alle grupper være repræsenteret i lige stort antal i hver start. Hvis undersøgelsen gennemføres med anvendelse af forskudt start, skal de tidspunkter, på hvilke de forskellige dyregrupper inddrages i undersøgelsen, anføres.

7. AFSLUTTENDE UNDERSØGELSER

7.1. **Obduktion**

Der bør foretages fuld obduktion af alle dyr, som dør under undersøgelsen eller aflives på grund af deres dårlige tilstand.

Ved undersøgelsens afslutning bør alle overlevende dyr aflives, og der bør foretages fuld obduktion af hvert enkelt dyr. Tidligere konstaterede toksiske virkninger kan give anledning til undersøgelse af særlige spørgsmål. Hæmatologiske og biokemiske undersøgelser kan bidrage til forklaring af eventuelle læsioner.

7.2. **Histopatologi**

7.2.1. *Karcinogenitetsundersøgelse:*

i) Der bør foretages mikroskopisk undersøgelse af samtlige de i listen anførte væv og organer fra alle højdosisdyr og alle kontroldyr og

ii) af væv fra ethvert dyr i en hvilken som helst gruppe, hvori der ved obduktion findes makroskopiske læsioner af en eller anden art.

Hvis resultaterne af (i) viser, at der forekommer tumorer i et eller flere væv eller organer, bør

iii) disse væv og organer undersøges i mellem- og lavdosisgrupperne, selv om de makroskopisk er normale.

Der bør foretages mikroskopisk undersøgelse af samtlige de i listen anførte væv hos dyr, der dør eller aflives i løbet af undersøgelsen.

7.2.2. *Toksicitetsundersøgelse:*

Tidligere påviste toksiske virkninger kan give anledning til undersøgelse af særlige aspekter.

Hæmatologiske og biokemiske undersøgelser kan bidrage til forklaring af eventuelle læsioner, der findes. Der bør lægges særlig vægt på applikationsstedet, hvis præparatet ikke indgives oralt.

8. PRINCIPPER FOR UDARBEJDELSE AF RAPPORTER OM KARCINOGENITETSUNDERSØGELSER

8.1. Definitioner

En neoplasme (tumor) betragtes som en vækst af abnorme celler med ukontrolleret og sædvanligvis øget proliferationsaktivitet og andre mindre veldefinerede morfologiske og funktionelle træk.

En malign neoplasme er en neoplasme, der trænger ind i omgivende væv eller metastaterer. Generelt betragtes tumoren som benign eller malign på basis af dens histopatologiske fænomener og patologens sammenligning af sådanne ændringer med biologisk adfærd, der fra tidligere erfaring vides at forekomme i tumorer, der udviser tilsvarende karakteristika.

Tumorer bør beskrives i konventionelle histopatologiske termer i overensstemmelse med veldefinerede klassifikationer (f.eks. WHO).

8.2. Præsentation af data

Først og fremmest bør resultaterne opsummeres særskilt for hver behandlingsgruppe og hver kontrolgruppe, idet kønnene holdes adskilt, og der anføres:

1. Antal undersøgte dyr og deres individuelle grovundersøgelse og mikroskopiske undersøgelse.

2. Antallet (og procent) af dyr med tumorer af hver identificeret type i et bestemt væv, idet der skelnes mellem maligne og benigne tumorer, hvor dette er muligt.

3. For dyr med en eller flere tumorer af samme eller forskellig type, en frekvensfordeling af det samlede antal tumorer, der findes i dyret, og en anden af det samlede antal maligne tumorer, der findes i dyret. Hvis tumorerne ikke kan opregnes, bør der i stedet anvendes en eller anden form for klassificering af mangfoldigheden af tumorer.

4. Tiden indtil hvert mellemliggende dødsfald.

5. Fremkomsttidspunktet for eventuel masse (regnet fra klinisk palpation) og dens udvikling, samt dens eventuelle histopatologi.

9. ANALYSE AF DATAENE

Den form, der gives analysen og forsøgene af statistisk betydning, bør være afpasset efter typen af data og den grundlæggende forsøgsform. Det bør klart anføres, hvilke statistiske metoder der anvendes.

Reaktionerne bør bedømmes på følgende måde:

i) Samlet incidens af dyr med tumorer,

ii) samlet incidens af tumorer,

iii) incidensen af tumorer i forbindelse med et bestemt væv,

iv) incidensen af tumorer, der skønnes at være maligne,

v) latensperioden indtil tumorfremkomsten (anvendelse af aktuarmetoder).

Analysen bør rettes mod:

a) Vurdering af tilstedeværelse af virkninger af det undersøgte stof, som vist ved sammenligning mellem reaktionen i de tre behandlingsgrupper som helhed og reaktionen i de to kontrolgrupper som helhed,

b) vurdering af, hvorvidt nogen af virkningerne har relation til dosis, som vist ved tendensen i reaktionerne i lav-, mellem- og højdosisgrupperne. Denne vurdering er statistisk uafhængig af vurderingen under litra a).

Der skal være professionel statistisk rådgivning til rådighed for at vurdere indflydelsen af andre faktorer, såsom forsøgsdyrs død på grund af andre sygdomme og for tidlig aflivning af dyr på grund af klinisk påvisning af tumorer. De særlige forsøg af statistisk betydning, som skal anvendes til vurdering af tilstedeværelsen af en virkning eller en dosisforbindelse er med vilje ikke specificeret. Dataene kan kræve en fremgangsmåde, der er forskellig fra det ene forsøg til det andet.

Forsøgsstoffet bør anses for at kunne øge risikoen for neoplastisk ændring, hvis en eller flere af ovenstående reaktioner er væsentligt øget (eller latenstiden er væsentligt nedsat). Forbindelsen kan anses for at have en kraftigere virkning på dyret, hvis flere af ovenstående reaktioner berøres, og hvis der er tegn på en dosisreaktion såvel som tilstedeværelse af virkningen. Øget tumorincidens hos behandlede dyr sammenlignet med kontroldyr er af betydning, uanset hvilken mekanisme der postuleres eller defineres for udviklingen af sådanne tumorer, men eventuelle særlige omstændigheder bør identificeres eller bemærkes. Eksemplerne omfatter kendte processer, der kan være særegne for en art (griseofulvin- og porfyrin-metabolisme hos musen), stærk stimulering af endokrine kirtler (specielt for hunden) eller udvikling af fysiske træk, der alene er karakteristiske for prøvearten (blæresten hos rotten).

Forskellige omstændigheder kan resultere i:

i) Øget incidens af eller nedsat latens for maligne tumorer,

ii) øget incidens af benigne tumorer,

iii) lokal fremkaldelse af tumorer på injektionsstedet.

10. ANVENDELSE AF KORTVARIGE KARCINOGENITETSUNDERSØGELSER

Vurdering af nye forbindelser ved en mutagenitetsundersøgelse er ønskelig. De metoder, der er til rådighed for korttidsundersøgelse af kemikalier med hensyn til mutagenitet/karcinogenitet kan imidlertid ikke erstatte formelle karcinogenitetsundersøgelser hos dyr som et middel til vurdering af et præparats karcinogene potentiel. Korttidsundersøgelser, der giver positive resultater, vil altid være tegn på behov for formelle karcinogenitetsundersøgelser, hvis præparatet skal udvikles yderligere; undersøgelser, der giver negative resultater, udelukker ikke behovet for formelle karcinogenitetsundersøgelser, når sådanne er tilrådelige af de årsager, der er anført i afsnit 1 ovenfor.

11. KONKLUSIONER

Det påhviler forskeren at drage konklusioner af disse undersøgelser.

TILLÆG

Fortegnelse over væv, der skal undersøges histologisk ved en karcinogenitetsundersøgelse

— grove beskadigelser,

— vævmasser eller tumorer (herunder regionale lymfeknuder),

— blodudstrygningspræparater (i tilfælde af anæmi, forstørret thymus, lymfadenopati),

— lymfeknuder,

— brystkirtler,

— spytkirtler,

— brystben, lårbensknogler eller ryghvirvler (herunder knoglemarv),

— hypofyse,

— thymus,

— luftrør,

— lunger,

— hjerte,

— skjoldbruskkirtel,

— spiserør,

— mave,

— tyndtarm (Swiss roll-metoden),

— tyktarm,

— lever,

— galdeblære,

— bugspytkirtel,

— milt,

— nyrer,

— binyrer,

— blære,

— prostata,

— testikler,

— ovarier,

— uterus,

— hjerne (kronafsnit på tre niveauer),

— øjne,

— rygmarv.

BILAG IV

UNDERSØGELSE AF FARMAKOKINETIK OG METABOLISME HOS DYR UD FRA ET SIKKERHEDSSYNSPUNKT

Vejledende retningslinjer for anvendelse af bilaget til direktiv 75/318/EØF, 2. del, kapitel I, litra F og G, med henblik på markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel

1. INDLEDNING

Denne vejledning omhandler tidsforløbet for nye farmaceutiske præparaters absorption, spredning og udskillelse samt deres metabolisme i relation til deres farlighed. På mange punkter i forbindelse med bedømmelsen af et præparat har oplysninger af denne art afgørende betydning; dette gælder for eksempel:

a) Ved vurdering af dosisniveauer for præparatet og dets metabolitter samt deres kinetiske forhold i blod, legemsvæsker og organer,

b) for at få oplysning om forholdet mellem toksiciteten i receptororganet og koncentrationer af præparatet i blod, legemsvæsker og organer,

c) ved vurderingen af eventuel enzyminduktion og kumulation af præparatet ved gentagen indgift,

d) ved, hvor det er muligt at udvælge dyrearter til toksikologiske forsøg på grundlag af ligheden mellem dyreorganismens og den menneskelige organismes reaktion på præparatet samt ved afgørelse af, om toksicitetsforsøg af denne art er relevante i forbindelse med mennesket.

2. SPECIFIKATIONER FOR PRÆPARATET

Specifikationer for præparatets fysiske og kemiske egenskaber skal angives, og præparatet skal være stabilt.

Ved anvendelse af mærkede præparater angives mærkets plads i molekylet samt stoffets specifikke aktivitet. Ved valg af mærkets position bør der tages hensyn til det sandsynlige metaboliske forløb.

3. METODER

Oplysninger om mængden af præparat og metabolitter i blod, legemsvæsker, organer og ekskrementer kan fås ved hjælp af fysiske, kemiske eller biologiske metoder. Forskeren bør give en detaljeret begrundelse for de anvendte metoder samt for deres gyldighed og reproducerbarhed, herunder specificitet, nøjagtighed og akkuratesse. (Undersøgelser af tidsforløbet af præparatets farmakodynamiske virkninger kan give nyttige supplerende oplysninger).

Ved anvendelse af mærkede præparater skal man være opmærksom på, at mærket, når det måles i legemsvæsker måske ikke svarer til det uændrede præparats, men tillige kan omfatte mærkede metabolitter og konjugater. Man bør være opmærksom på muligheden for isotopbytning med endogene forbindelser.

4. ARTER

Til disse forsøg anvendes de dyrearter, der normalt anvendes til farmakologiske og toksikologiske laboratorieundersøgelser. Ved valg af andre arter bør grundene angives.

En indledende undersøgelse af præparatets kinetiske forhold og metabolisme på nogle få forsøgspersoner kan give nyttige oplysninger vedrørende valg af dyrearter til undersøgelser af toksicitet ved gentagen indgift.

5. PRÆPARATETS INDGIFT

Doser og indgiftveje bør, hvor det er muligt, stå i relation til præparatets påtænkte kliniske anvendelse. En af de valgte indgiftveje bør give sikkerhed for absorption, såfremt dette er relevant i forbindelse med behandling af mennesker.

6. FREMLÆGGELSE AF RESULTATER

Der bør forelægges oplysninger om følgende punkter:

i) Absorption (fraktionel absorption, kinetik),

ii) spredningen i de vigtigste organer og væv samt tidsforløbet i legemsvæsker,

iii) halveringstid i blod, plasma eller serum,

iv) plasmaproteinbinding,

v) karakterisering af de metabolitiske forhold i ekskrementer samt bestemmelse af de vigtigste metabolitter, såfremt dette er muligt,

vi) præparatets og dets metabolitters udskillelsesvej og tidsforløbet herfor,

vii) hvis elimination hovedsagelig sker gennem galden, undersøges muligheden for enterohepatisk regeneration,

viii) der forsøges udarbejdet en kvantitativ opgørelse over doseringens forløb,

ix) mulighederne for enzyminduktion bør undersøges. Såfremt enzyminduktion påvises, undersøges dennes betydning for præparatets påtænkte anvendelse.

7. KONKLUSIONER

Der drages hensigtsmæssige konklusioner af disse undersøgelser, i forbindelse med de under punkt 1 angivne formål.

BILAG V

KOMBINATIONSPRÆPARATER

Vejledende retningslinjer for anvendelse af bilaget til direktiv 75/318/EØF, 3. del, kapitel II, litra C, nr. 2, med henblik på markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel

1. BEGRUNDELSE

Ansøgerne skal begrunde den særlige kombination af aktive stoffer, der foreslås. Kombinationspræparater vil kun kunne godkendes, hvis den påtænkte kombination er baseret på gyldige terapeutiske principper.

For hver fast kombination vil det være nødvendigt at vurdere de potentielle fordele i den kliniske situation i forhold til mulige ulemper for at kunne afgøre om præparatet opfylder kravene i normer og forskrifter med hensyn til effektivitet og sikkerhed.

Potentielle fordele ved kombinationspræparater omfatter:

1. En forbedring af det terapeutisk/toksiske forhold, f.eks. som resultat af potentiering af den terapeutiske virkning:

2. forenkling af terapien, der medfører forbedret overensstemmelse med patienten.

Ulemper ved kombinationspræparater omfatter:

1. Den kendsgerning, at selv en kombination, der imødekommer gennemsnitspatientens behov, sandsynligvis ikke er ideelt formuleret til den enkeltes behov;

2. akkumulering af ugunstige reaktioner.

Kombinationer behøver i princippet ikke at betragtes som rationelle, hvis den biologiske halveringstid og/eller virkningens varighed afviger betydeligt, men dette gælder ikke nødvendigvis, hvis det kan bevises, at kombinationen er klinisk velbegrundet trods forskelle i denne henseende, f.eks. hvis den ene bestanddel skal øge absorptionen af den anden, eller hvis bestanddelene skal virke successivt.

Medtagelse af et stof for at modvirke en ugunstig virkning af en af de øvrige bestanddele kan betragtes som begrundet, men kun hvis den ugunstige reaktion er almindeligt forekommende.

Medtagelse af en bestanddel, der skal fremkalde ubehagelige bivirkninger for at hindre misbrug, er ikke ønskelig.

Stoffer, der har en kritisk doseringsskala eller et snævert terapeutisk indeks, er sandsynligvis ikke egnede til medtagelse i kombinationspræparater.

2. INDIKATIONER

De indikationer, som kræves for kombinationspræparater, skal være således, at tilstedeværelsen af hver bestanddel begrundes for hver enkelt indikation. Præparatet skal være formuleret således, at dosen og andelen af hver enkelt bestanddel, der er tilstede, passer til samtlige anbefalede anvendelser.

Det er indlysende, at en »indikation« skal være en vel erkendt sygdomstilstand, dysfunktionstilstand, syndrom eller patologisk entitet. De enkelte bestanddele i et kombinationspræparat kan være beregnet på at skulle lette forskellige symptomer samtidigt ved en sådan sygdomstilstand, men det vil ikke være rigtigt at betragte hvert enkelt symptom som indikation for kombinationspræparatet, eftersom det også vil kunne forekomme ved andre sygdomme, og til behandling af dette symptom alene kan de øvrige bestanddele være irrelevante.

3. SIKKERHED OG EFFEKTIVITET

Det er tilladt at skelne mellem omfanget af de undersøgelser, der kræves i tilfælde af kombinationspræparater, som nært svarer til kombinationspræparater, der allerede har udbredt anvendelse, såfremt disse er grundigt og pålideligt dokumenteret, og de undersøgelser, der kræves i tilfælde af kombinationspræparater, som i alt væsentligt er nye (enten fordi de pågældende lægemidler sædvanligvis ikke kombineres, fordi den kvantitative sammensætning er usædvanlig, eller fordi en af bestanddelene er fuldstændig ny).

Sikkerhedsundersøgelser af kombinationspræparater på dyr bør som hovedregel udføres med samme forhold af aktive bestanddele som i de pågældende kombinationer. Sådanne undersøgelser er ikke nødvendige, hvis alle bestanddele har været omfattende og sikkert anvendt på mennesker i lang tid i identiske eller meget nært tilsvarende kombinationer, og sådanne kombinationers sikkerhed er veldokumenteret.

Såvel et kombinationspræparats effektivitet som dets sikkerhed bør være undersøgt på mennesket. For velkendte kombinationers vedkommende vil velfunderede bibliografiske data i visse tilfælde kunne accepteres. Det vil være nødvendigt at afprøve en ny kombination klinisk i forhold til en eller flere af bestanddelene for at definere den rolle, hver enkelt spiller i helheden.

4. INTERAKTIONER

Muligheden for interaktioner mellem bestanddelene bør altid tages i betragtning. Når en farmaceutisk, farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion forekommer mulig, bør ansøgeren fremlægge data enten for at godtgøre, at der ikke forekommer en sådan interaktion, eller at den er klart erkendt og defineret.

5. UGUNSTIGE VIRKNINGER

Er der grund til at formode, at et kombinationspræparat vil være væsentlig mere skadeligt eller vil medføre meget hyppigere ugunstige virkninger end nogen enkelt bestanddel, der gives alene, bør ansøgeren tilvejebringe bevismateriale for, at dette ikke sker ved terapeutisk brug, eller at fordelene ved kombinationen, f.eks. øget effektivitet, vejer stærkere end sådanne ulemper.

6. DOSERING

Kombinationspræparatet skal være sikkert og effektivt gennem hele den anbefalede dosisskala.

7. KOMBINATIONSPAKNINGER

De principper, der gælder for kombinationspræparater, vil også blive anvendt ved bedømmelse af præparater, som består af forskellige lægemidler i kombinationspakninger, hvor præparaterne er beregnet til samtidig eller sekventiel indgift.

8. KEMISKE KOMBINATIONER OG KOMPLEKSER

Stoffer af denne type, der før absorptionen opløses i to eller flere aktive bestanddele, kan med henblik på anvendelse af de foregående bestemmelser betragtes som kombinationer af disse stoffer snarere end enkelte kemiske enheder.