II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RAT

EMPFEHLUNG DES RATES

vom 9. Februar 1987

zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen

(87/176/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft,

auf Vorschlag der Kommission (1),

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments (2),

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses (3),

in Erwägung nachstehender Gründe:

In seiner Empfehlung 83/571/EWG (4) zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen hat der Rat eine erste Reihe von erläuternden Hinweisen angenommen, durch die eine unterschiedliche Bewertung bei der Anwendung der in der Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (5), in der Fassung der Richtlinie 83/570/EWG (6) genannten Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten vermieden werden soll.

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

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

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 die 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 Brüssel am 9. Februar 1987.

Im Namen des Rates

Der Präsident

P. DE KEERSMAEKER

(1) ABl. Nr. C 293 vom 5. 11. 1984, S. 8.
(2) ABl. Nr. C 36 vom 17. 2. 1986, S. 152.
(3) ABl. Nr. C 160 vom 1. 7. 1985, S. 18.
(4) ABl. Nr. L 332 vom 28. 11. 1983, S. 11.
(5) ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 1.
(6) ABl. Nr. L 332 vom 28. 11. 1983, S. 1.

ANHANG I

TOXIZITÄT BEI EINMALIGER VERABREICHUNG

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

1. EINLEITUNG

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

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

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

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

2. ERZEUGNISANGABEN

a) **Wirkstoff**

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

b) **Enderzeugnis**

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

c) **Hilfsstoffe**

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

d) **Erzeugnisse mit Wirkstoffkombinationen**

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

e) **Zerfallprodukte**

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

3. TIERE

a) Toxizitätsprüfungen bei einmaliger Verabreichung sind bei mindestens zwei Säugetierarten bekannter Zuchtstämme durchzuführen, wobei die Anzahl je Geschlecht gleich sein muß. Nagetiere wie Mäuse, Ratten und Hamster eignen sich für die qualitative Untersuchung toxischer Anzeichen und die quantitative Bestimmung der approximativen letalen Dosis. Wenn bei den Tieren der ersten Nagetierart beiderlei Geschlechts keine unterschiedlichen Reaktionen

auftreten, brauchen bei den weiteren Prüfungen der akuten Toxizität nur Tiere von einem Geschlecht verwendet zu werden. Toxische Anzeichen sollten auch im Falle anderer Säugetiere im einzelnen in bezug auf jedes verwendete Tier beobachtet und aufgezeichnet werden.

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

4. VERABREICHUNG

a) **Verabreichungsweg**

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

b) **Verabreichungsbedingungen**

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

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

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

c) **Dosierungen**

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

5. BEOBACHTUNGEN

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

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

6. AUTOPSIE

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

7. VORLAGE DER DATEN

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

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

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

Alle signifikanten Abweichungen von diesen Hinweisen sind zu begründen.

ANHANG II

PRÜFUNG VON ARZNEIMITTELN AUF IHRE MUTATIONSAUSLÖSENDE WIRKUNG

1. EINLEITUNG

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

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

2. ZIELE DER VERFAHREN FÜR DIE PRÜFUNG AUF MUTAGENE WIRKUNG

Nach der Richtlinie 75/318/EWG wird für jeden neuen Stoff zur Verwendung in Arzneimitteln eine vorherige Untersuchung auf mutagene Wirkung verlangt. Dieser erläuternde Hinweis will Anleitungen zur Durchführung dieser Untersuchungen geben. Bei der Festlegung des Verfahrens zur Untersuchung der mutagenen Wirkung haben folgende Punkte vorrangige Bedeutung:

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

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

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

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

3. VORGESCHLAGENE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN FÜR DIE MUTAGENE WIRKUNG VON ARZNEISPEZIALITÄTEN

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

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen wird ein auf vier Testkategorien basierendes System vorgeschlagen, mit dem die in Nummer 2 Buchstaben a), b), c) und d) genannten Bedingungen erfüllt werden sollen. Das bedeutet aber nicht, daß andere Tests ungeeignet wären oder daß der Nachweis aus anderen Tests nicht als Teilalternative zu diesem Paket akzeptabel wäre. Abweichungen von diesen Verfahren könnten beispielsweise bei besonderen Eigenschaften der Prüfverbindung oder besonderen Merkmalen ihres Stoffwechsels angezeigt sein. So ist es zum Beispiel nicht sehr

sinnvoll, ein starkes antibakterielles Agenz in einem Bakterientest zu prüfen. Andererseits kann dort, wo Toxizitätsstudien Wirkungen auf das Reproduktionssystem ergeben haben, die Verwendung von Keimzellen wie unter Nummer 3 Buchstabe d) ratsam erscheinen. Es ist in jedem Fall Sache der einzelnen Antragsteller, die Auswahl der einzelnen verwendeten Untersuchungsverfahren zu begründen und die Gesamtstrategie des Systems der Prüfverfahren zu erläutern. Im Normalfall wird ein Prüfverfahren aus jeder der vier folgenden Kategorien ausgewählt.

a) **Tests für Genmutationen in Bakterien**

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

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

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

c) **Tests für Genmutation im eukaryotischen System**

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

d) **In-vivo-Test für Genschäden**

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

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

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

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

4. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Ziel der Testverfahren für mutagene Wirkungen ist es, mit annehmbarer Sicherheit festzustellen, ob ein Arzneimittel Mutationen auslösen kann. Hieraus ergibt sich die zweite, völlig andere Frage nach der Art des Risikos und seiner Relevanz für den Menschen. Wenn alle Ergebnisse überzeugend darlegen, daß die therapeutische Substanz in keinem der Tests mutationsauslösende Wirkungen gezeigt hat, sollte dies zu dem logischen Schluß führen, daß die Möglichkeit einer Gefährdung aufgrund mutationsauslösender Wirkungen als akzeptabel niedrig anzunehmen ist (was aber ein unzureichender Nachweis für das Fehlen krebserregender Wirkungen ist). Weisen dagegen alle Ergebnisse der in-vitro- und in-vivo-Tests darauf hin, daß die Substanz mutagene Eigenschaften hat, so spricht dies zwingend für ein erhebliches Gefährdungsniveau beim Menschen. Die Ergebnisse sind in vielen Fällen nicht einheitlich. Das ist dadurch zu erklären, daß die Tests für verschiedene Endpunkte und/oder unterschiedliche Merkmale für die Stoffwechselaktivierung entworfen wurden. In diesen Fällen sind die positiven und negativen Ergebnisse nicht nach ihrer Anzahl, sondern nach ihrer Art zu beurteilen. So kommt in dem beschriebenen Paket einem positiven Ergebnis in einem in-vivo-Test mehr Bedeutung zu als einem positiven Bakterientest. Dieser Unterschied gilt allerdings nicht für negative Ergebnisse, da davon ausgegangen wird, daß ein negatives Ergebnis in einem in-vivo-Test nicht zwingend eine Reihe positiver Ergebnisse, die bei in-vitro-Tests erzielt

wurden, ungültig macht. Ein besseres Verständnis des genotoxischen Potentials eines Stoffes kann durch zusätzliche Untersuchungen erzielt werden. Der Hersteller hat zu entscheiden, ob Zusatztests durchzuführen sind, und er begründet ihre Auswahl. Diese Auswahl sollte sowohl von den bereits erzielten Ergebnissen als auch von den Eigenschaften des Stoffes und seinem Verwendungszweck ausgehen. Absprachen mit den zuständigen Behörden sind empfehlenswert.

5. NUTZEN-RISIKO-BEURTEILUNG

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

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

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

ANHANG III

HERZGLYKOSIDE

1. ALLGEMEINES

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

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

In der klinischen Praxis bringt die Behandlung von Herzkrankheiten mit Hilfe dieser Arzneimittel (und somit die Beurteilung der Arzneimittel hinsichtlich ihrer Anwendung in solchen Fällen) zahlreiche Schwierigkeiten mit sich, die sich z. B. aus folgenden Umständen ergeben:

— die geringe therapeutische Breite dieser Verbindungen;

— Probleme ihrer Pharmakokinetik wie z. B. die Tendenz zur Kumulation;

— Probleme der Bioverfügbarkeit;

— eine Anzahl äußerer und innerer Faktoren, die sich auf ihre therapeutische Wirksamkeit auswirken;

— die Tatsache, daß die Untersuchungen über derartige Arzneimittel zwangsläufig an schwerkranken Patienten mit schwankendem Krankheitsbild und unterschiedlicher Ätiologie vorgenommen werden.

2. PROBLEME DES NIEDRIGEN THERAPEUTISCH-TOXISCHEN DOSISVERHÄLTNISSES

a) **Allgemeines**

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

b) **Empfehlungen**

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

3. TENDENZ ZUR KUMULATION

a) **Allgemeines**

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

b) **Empfehlungen**

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

Es sollten klinische und — wenn möglich — pharmakokinetische Angaben darüber verfügbar sein, welche besondere Dosierungsvorschriften bei Dauerbehandlungen sowohl mit (falls für notwendig erachtet) als auch ohne Anfangsdosis (-dosen) bei Patienten rechtfertigen, deren Krankheitsbild die Anwendung dieser Arzneimittel geboten erscheinen läßt; ferner sollten Angaben über die zwischen dem Beginn der Behandlung und den ersten Anzeichen eines Wirkungseintritts zu erwartende Zeitspanne gemacht werden. Auch erste klinische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Arzneimittels sollten über die Zeit hinaus fortgesetzt werden, die zur Erzielung von gleichbleibenden Plasmakonzentrationen nötig ist. Die Dauer des Basisversuchs hängt somit von der Pharmakokinetik des jeweiligen Glykosids ab. Darüber hinaus

sollten wie bei anderen für Langzeitanwendung bestimmten Arzneimitteln Wirksamkeit, Unverträglichkeit und insbesondere ein möglicher klinischer Kumulationsnachweis über einen längeren Zeitraum geprüft und im Verlaufe dieser Untersuchungen vor allem auf weitere Anhaltspunkte für den Ausschluß eines Kumulationsrisikos geachtet werden. Bei der Analyse von Daten sind klinische Faktoren zu berücksichtigen, wie sie unter Absatz 4 angeführt sind und die das pharmakokinetische Verhalten des Arzneimittels unter Umständen wesentlich verändern können.

4. PROBLEME DER BIOVERFÜGBARKEIT

a) **Allgemeines**

Aufgrund unterschiedlicher Resorptionsquoten nach oraler Einnahme von Herzglykosiden können relativ geringe Abweichungen in der pharmazeutischen Formulierung zu ausgeprägten Veränderungen in der Plasmakonzentration bei verschiedenen Individuen führen. Solche Veränderungen der Plasmakonzentration können im Hinblick auf ihre geringe therapeutische Breite gefährlich sein. Es wurde eindeutig nachgewiesen, daß dieser Faktor für die meisten Herzglykoside von größter Bedeutung ist.

In der klinischen Praxis sind alle Stufen der Bioverfügbarkeit von annähernd 3 % für oral resorbiertes G-Strophantin (Ouabain) bis etwa 90 % bei Digitoxin möglich. Bei abnehmender Bioverfügbarkeit nimmt die individuelle und interviduelle Streubreite (Variation) der Plasmakonzentration zu.

Die orale Resorptionsquote ist von den pharmakochemischen Eigenschaften des Glykosids und seiner pharmazeutischen Formulierung abhängig.

b) **Empfehlungen**

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

Eine Bioverfügbarkeit unter einer Größenordnung von 50 % ist für Herzglykoside kaum vertretbar. Individuelle Unterschiede sind festzustellen und sollten so klein wie möglich gehalten werden.

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

Es ist ratsam, Untersuchungen über gleichbleibende Plasmakonzentrationen bei oraler Daueranwendung (Untersuchungen bei wiederholter Verabreichung) vorzulegen.

Wurde nachgewiesen, daß ein genau bekannter und wesentlicher Anteil des Arzneimittels in nicht-metabolisierter Form im Urin ausgeschieden wird, können Untersuchungen von Urinproben für Vergleiche der Bioverfügbarkeit herangezogen werden.

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

a) **Allgemeines**

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

b) **Empfehlungen**

Eine eingehende Bestimmung aller klinisch relevanten Wirkungen der Glykoside auf Patienten mit Vorhofflimmern sowie Schätzungen der Plasmakonzentration sind unumgänglich. Äußerst wünschenswert und unter Umständen sogar notwendig ist die bereits schwierigere Beschaffung quantitativer Angaben zur Herzfunktion (z. B. Herz-Index) bei einigen Patienten mit Herzin-

suffizienz und normalem Sinusrhythmus, denen Herzglykoside verabreicht werden, um eine positiv inotrope Wirkung hervorzurufen oder das Auftreten von Tachyarrhythmien zu vermeiden. Sofern Angaben über Plasmakonzentration vorliegen, sind diese festzuhalten. Bei neuen Arzneimitteln muß bekannt sein, ob eine Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen besteht.

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

6. SCHWIERIGKEITEN BEI DER ERARBEITUNG ADÄQUATER DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN

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

7. EMPFEHLUNGEN IN BEZUG AUF MEDIZINISCHES INFORMATIONSMATERIAL UND PACKUNGSBEILAGEN

a) **Dosierungsempfehlungen**

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

— eingeschränkte Nierenfunktion,

— Leberinsuffizienz,

— Hypo- und Hyperthyreose,

— Jugendliche und alte Personen.

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

— Hypokaliämie,

— Hypercalcämie,

— Hypomagnesämie,

— Cardioversion,

— Herzchirurgie.

b) **Wechselwirkungen**

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

c) **Vorsichtsmaßregeln**

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

8. KOMBINATIONSPRÄPARATE

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

ANHANG IV

KLINISCHE PRÜFUNG VON ORALEN EMPFÄNGNISVERHÜTUNGSMITTELN

1. ALLGEMEINES

Diese erläuternden Hinweise sollten im Zusammenhang mit den Vorschriften und Nachweisen gemäß der Richtlinie 75/318/EWG sowie der Richtlinie 65/65/EWG (1) gelesen werden; sie sind lediglich dazu bestimmt, den Antragstellern bei der Interpretation dieser Dokumente im Hinblick auf die spezifisch klinischen Probleme der Sicherheit und Wirksamkeit oraler Empfängnisverhütungsmittel behilflich zu sein.

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

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

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

2. KLINISCH-PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

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

a) Die die Empfängnisverhütung bewirkende(n) pharmakologische(n) Wirkung(en) im menschlichen Körper.

b) Andere pharmakologische Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane und den Fortpflanzungsvorgang einschließlich der Auswirkungen auf die Tätigkeit des Hypothalamus und der Hypophyse, die endokrine Sekretion der Eierstöcke, die Ovulation, das Verhalten des Gebärmutterschleimhautgewebes und die biochemische Tätigkeit, den Zervikalschleim sowie auf das zytologische Verhalten und die Sekretion der Vagina. Die Auswirkungen auf die Funktion der Eierstöcke, die normalerweise beim Menschen nicht untersucht werden können, können durch Tierversuche erforscht werden.

c) Das Ausmaß der Aktivität von Progestagenen, Östrogenen, Androgenen, Corticosteroiden und anderen in dem Präparat und seinen Komponenten enthaltenen Hormonen oder Antihormonen im menschlichen Körper. Wir sind uns der Tatsache bewußt, daß die quantitative Untersuchung einiger dieser Auswirkungen (insbesondere die Erzeugung von Androgenen und Antiandrogenen) in der klinisch-pharmakologischen Phase auf Schwierigkeiten stoßen kann. Schlußfolgerungen hinsichtlich dieser Fragen können jedoch auch aufgrund von Tierversuchen und von Nebenwirkungen gezogen werden, die im Verlauf der Untersuchung der Wirksamkeit auftreten.

d) Art und hormonelle Wirkung der wichtigsten Stoffwechselprodukte.

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

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

3. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AUF WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

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

(1) ABl. Nr. 22 vom 9. 2. 1965, S. 369/65.

a) **Auswahl der Versuchspersonen**

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

b) **Umfang der Versuche**

Die klinischen Versuche sollten so weitreichend sein, daß eine verläßliche Berechnung der Wirksamkeit (nach dem Pearl-Index und der Sterblichkeitstabelle) und der Häufigkeit nachteiliger Nebenwirkungen erfolgen kann. In der Praxis ist es im allgemeinen empfehlenswert, bei einem vollkommen neuen Empfängnisverhütungsmittel (das z. B. ein neues Progestagen enthält), eine Gesamtuntersuchungszeit von ungefähr 20 000 Monatszyklen anzusetzen. Bei der Untersuchung eines bereits eingeführten Präparats, dessen Zusammensetzung geändert wurde, können manchmal gültige Schlußfolgerungen auch aufgrund weniger umfangreichen Versuchsmaterials gezogen werden.

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

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

c) **Untersuchungen in bezug auf die Zulassung der Versuchspersonen**

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

— Alter,
— Übergewicht,
— Raucherin/Nichtraucherin,
— Alkoholismus,
— Kreislaufstörungen,
— Psychische Störungen,
— Migräne,
— Störungen der inneren Sekretion und des Stoffwechsels,
— Epilepsie,
— Anämie,
— Störungen des hämostatischen Gleichgewichts,
— Nierenfunktionsstörungen,
— Leberfunktionsstörungen,
— Tumore.

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

d) **Erfassung von Daten und Angaben**

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

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

An einer Untergruppe sollten umfassende Laboruntersuchungen zur Feststellung jeder Veränderung des Normalzustands der Gebärmutterinnenhaut, der Leberfunktion, des Fettstoffwechsels, der hämatologischen Werte, des Eiweißspektrums, der Blutserumelektrolyte, der Urinzu-

sammensetzung, der Nebennierentätigkeit und des Kohlehydratstoffwechsels vorgenommen werden. Auch alle anderen Werte, bei denen angesichts der pharmakologischen und toxikologischen Befunde eine Beeinflussung durch das Präparat vermutet werden könnte, sollten überprüft werden. Wenn eindeutige Abweichungen festgestellt werden, sollte die Patientin klinisch untersucht und der Befund aufgezeichnet werden, und zwar unabhängig davon, ob sie weiterhin an dem Versuch teilnimmt oder ihn abbricht.

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

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

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

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

e) **Analyse der Daten und Angaben**

i) *Allgemeines*

Das Datenmaterial über die Wirksamkeit des Präparats, die Überwachung des Monatszyklus, die Nebenwirkungen und die Laborbefunde sollte sowohl das gesamte Versuchsprogramm als auch die Einzeluntersuchungen umfassen; auch sollte es zur Ermittlung und Aufdeckung von Korrelationen mit Faktoren analysiert werden, die möglicherweise den Befund beeinflussen können.

ii) *Wirksamkeit*

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

iii) *Überwachung des Monatszyklus*

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

iv) *Laborbefunde*

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

f) **Absolute und relative Wirksamkeit und Sicherheit**

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

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

g) **Weitere Untersuchungen nach der Einführung auf dem Markt**

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

ANHANG V

INFORMATION DER VERBRAUCHERINNEN — ORALE EMPFÄNGNISVERHÜTUNGSMITTEL

1. ALLGEMEINES

Dieser erläuternde Hinweis soll Informationen bereitstellen, die Frauen, welche orale Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, vermittelt werden sollten, z. B. in der Packungsbeilage (Artikel 6 der Richtlinie 75/319/EWG). Dabei sollte auf folgendes geachtet werden:

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

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

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

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

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

2. ART DES PRÄPARATS

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

3. KONSULTIEREN SIE IHREN ARZT!

Dieser Abschnitt sollte Hinweise folgender Art enthalten:

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

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

— Blutgerinnsel in den Beinen oder in der Lunge,

— Schlaganfälle, Herzanfälle oder Angina pectoris,

— festgestellte oder vermutete Fälle von Krebs oder Tumoren,

— außergewöhnliche Vaginalblutungen, deren Grund nicht festgestellt werden konnte,

— Gelbsucht.

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

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

— krankhafte Veränderungen der Brüste oder Absonderungen aus den Brüsten,

— Zuckerkrankheit,

— Bluthochdruck,

— hohe Blutfettwerte,

— Migräne,

— Herzkrankheiten,

— Nierenkrankheiten,

— Epilepsie,

— Taubheit,

— Depressionen,

— gutartige Geschwülste in der Gebärmutter,

— Gallenkrankheiten.

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

4. EINNAHMEVORSCHRIFTEN

In diesem Abschnitt sollten enthalten sein:

a) Unmißverständliche Vorschriften in bezug auf

— den Tag, an dem die erste Tablette eingenommen werden muß,

— die Tageszeit, zu der die Tablette eingenommen werden muß (wenn dies von Bedeutung ist),

— die Zahl der Tage während eines Monatszyklus, an denen die Tabletten eingenommen werden müssen,

— die Reihenfolge, in der die Tabletten eingenommen werden müssen (wenn diese in einer festgelegten Reihenfolge verpackt sind),

— den Tag, an dem der zweite und die folgenden Einnahmezyklen beginnen müssen.

b) Klare Empfehlungen für das Verhalten,

— wenn eine oder mehrere Tabletten vergessen wurden,

— wenn keine Abbruchblutung eintritt.

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

5. ALLGEMEINE ANGABEN UND RATSCHLÄGE

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

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

c) Der Verbraucherin sollte empfohlen werden, den Arzt, der ihr das Präparat verschrieben hat, in regelmäßigen Zeitabständen, wie mit ihm vereinbart, aufzusuchen, und außerdem,

— wenn sich in der Zeit der Einnahme ernste Symptome zeigen,

— wenn sie Grund zu der Vermutung hat, daß sie schwanger geworden ist,

— bevor sie nach einer Unterbrechung wieder beginnt, das Präparat einzunehmen,

— bevor sie nach einer Schwangerschaft oder während der Stillzeit wieder beginnt, das Präparat einzunehmen.

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

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

6. NACHTEILIGE NEBENWIRKUNGEN

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

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

— Absonderungen aus den Brüsten und Knotenbildung in den Brüsten,

— erhebliche Veränderungen des monatlichen Blutungsrhythmus,

— starker Ausfluß aus der Scheide,

— Schwindelanfälle, Schwäche,

— Gelbsucht,

— plötzliche Verschlechterung des Sehvermögens,

— plötzlich auftretende Schmerzen in der Brust oder im Unterleib,

— schmerzende oder geschwollene Beine,

— starke Kopfschmerzen oder Migräne,

— alle anderen ungewöhnlichen Symptome.

ANHANG VI

DATENBLATT FÜR ANTIMIKROBISCHE ARZNEIMITTEL

1. ALLGEMEINES

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

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

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

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

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

2. ALLGEMEINE AUFMACHUNG

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

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

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

Die nachstehenden Abschnitte sind für Mikrobenbekämpfungsmittel besonders wichtig:

a) **Mikrobiologie**

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

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

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

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

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

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

b) **Pharmakokinetik**

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

i) *Bioverfügbarkeit und Absorption*

Die Bioverfügbarkeit des aktiven Arzneimittels ist anzugeben.

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

ii) *Verteilung und Plasmaniveaus*

Antimikrobischen Arzneimitteln sollten klinisch relevante Informationen über ihre Verteilung beigefügt werden.

Besonders wichtig sind die nachstehenden Punkte:

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

— Halbwertzeit im Plasma.

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

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

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

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

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

iii) *Biologische Umwandlung*

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

iv) *Ausscheidung*

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

c) **Indikationen**

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

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

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

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

d) **Verwendung während der Stillzeit**

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

e) **Warnungen**

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

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

f) **Dosierung und andere Anweisungen für die Verwendung**

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

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

Kann das Arzneimittel bei Kindern, Neugeborenen und Frühgeburten verwendet werden, so ist für Kinder unter drei Jahren eine Dosierungstabelle anzugeben, in der die Dosis als kg oder m^2/Tag dargestellt ist. Für ältere Kinder und Erwachsene kann die Gesamtdosis angegeben werden.

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

Die sichere Höchstdosis für die ganze therapeutische Behandlung ist anzugeben, wenn diese bekannt ist.

Die Verträglichkeit mit Infusionen ist anzugeben, wenn das Arzneimittel in dieser Form verabreicht werden kann.

ANHANG VII

BEDINGUNGEN FÜR KLINISCHE VERSUCHE MIT MEDIKAMENTEN FÜR LANGZEITANWENDUNG

EINLEITUNG

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

1. DEFINITION DES BEGRIFFS LANGZEITANWENDUNG

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

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

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

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

iii) Langzeitanwendung
iv) lebenslange Anwendung

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

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

2. WIRKSAMKEITSPRÜFUNG BEI LANGZEITUNTERSUCHUNGEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. UNBEDENKLICHKEITSPRÜFUNG BEI LANGZEITUNTERSUCHUNGEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. FIXE KOMBINATIONEN

(vgl. Erläuternde Hinweise für fixe Arzneimittelkombinationen)

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

ANHANG VIII

NICHTSTEROIDALE ENTZÜNDUNGSHEMMENDE MITTEL ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER ERKRANKUNGEN

EINLEITUNG

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

1. DEFINITION

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

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

2. STADIEN KLINISCHER UNTERSUCHUNGEN

a) **Initiale Kurzzeituntersuchungen bei Patienten (3 bis 14 Tage)**

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

b) **Mittelfristige Untersuchungen bei Patienten (2 bis 8 Wochen)**

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

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

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

i) *Wirksamkeit*

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

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

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

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

ii) *Sicherheit*

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

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

3. ANALGETISCHE UND ANTIPYRETISCHE WIRKUNG

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

4. KLINISCHE PARAMETER

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

5. EXTRAPOLATION VON ERGEBNISSEN

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

6. NEBENWIRKUNGEN

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

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

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

7. WECHSELWIRKUNGEN

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

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

ANHANG IX

ANTIEPILEPTIKA / ANTIKONVULSIVA

1. ALLGEMEINES

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

2. KLINISCHE PRÜFER

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

3. AUSWAHL VON PATIENTEN

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

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

4. PHARMAKOKINETIK UND BIOVERFÜGBARKEIT

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

5. WIRKSAMKEITSKRITERIEN

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

6. VERGLEICHENDE STUDIEN

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

7. SERUMSPIEGEL

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

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

8. NEBENWIRKUNGEN

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

9. WECHSELWIRKUNGEN

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

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

10. VERSUCHSDAUER

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

11. BESONDERE BEHAUPTUNGEN

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

12. FIXE ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN

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

13. KINDER

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

ANHANG X

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE BIOVERFÜGBARKEIT

1. ALLGEMEINES

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

a) Untersuchungen, die im Entwicklungsstadium eines neuen Erzeugnisses durchgeführt werden und

b) Vergleiche zwischen bekannten und neuen Formulierungen.

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

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

2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN

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

3. PARAMETER

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

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

a) Die Resorption eines Arzneimittels im menschlichen Körper kann durch genetische, umwelt-, diät- und ernährungsbedingte Faktoren sowie das Alter und frühere Einnahmen desselben Arzneimittels beeinflußt werden; um jene nicht mit den Zubereitungen in Verbindung stehenden

Faktoren auszuschalten oder zumindest möglichst gering zu halten, müssen vergleichende Untersuchungen unter genau festgelegten und kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Bei solchen Untersuchungen wird generell nach dem „crossover"-Verfahren vorgegangen, wodurch weniger Testpersonen erforderlich werden als bei parallel laufenden Untersuchungen. Die Untersuchung bei Verwendung stabiler, durch Isotopen markierter und nicht markierter Arzneimittel gestattet gleichzeitige Verabreichung bei unterschiedlichen Arten der Anwendung, was das Protokoll vereinfacht.

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

4. ANTRÄGE MIT VOLLSTÄNDIGER KLINISCHER DOKUMENTATION

Für Arzneimittel mit neuen chemischen Stoffen und für neue Darreichungsformen bekannter Stoffe kann angenommen werden, daß alles in der Richtlinie 75/318/EWG genannte Material unterbreitet wird. Wie weiter oben dargelegt, können dadurch ohne weiteres alle Informationen über die Bioverfügbarkeit der endgültigen Zubereitung erfaßt werden, die für Schlußfolgerungen erforderlich sind.

In einigen Situationen sind jedoch voraussichtlich eingehendere und ausgedehntere Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit erforderlich, wie zum Beispiel in folgenden Fällen:

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

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

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

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

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

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

5. ANTRÄGE OHNE VOLLSTÄNDIGE DOKUMENTATION

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

Folgende Grundsätze sind anzuwenden:

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

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

6. FÄLLE, IN DENEN DIE BIOVERFÜGBARKEIT KEINER UNTERSUCHUNG BEDARF

Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit sind im allgemeinen nicht erforderlich:

a) bei ausschließlich zu intravenöser Verabreichung bestimmten Arzneimitteln;

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

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

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

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

Anlage

Definition von Bioäquivalenz der FDA

(Federal Register, Vol. 42, Nr. 5, 7. Januar 1977)

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

ANHANG XI

KLINISCHE PRÜFUNG VON ARZNEIMITTELN FÜR DIE BEHANDLUNG CHRONISCHER PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSSERKRANKUNGEN

1. EINLEITUNG

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

2. ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

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

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

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

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

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

3. SPEZIFISCHE EMPFEHLUNGEN

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

a) **Definition des Patientengutes**

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

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

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

iii) relevante Eßgewohnheiten und Körpergewicht;

iv) Alkoholgenuß, Rauchergewohnheiten;

v) Verwendung sonstiger Arzneimittel;

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

vii) Grad der üblichen körperlichen Betätigung.

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

b) **Kontrollen**

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

c) **Auswahl der Patienten**

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

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

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

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

d) **Parameter**

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

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

Während die in diesem Bereich entwickelten Arzneimittel das Ergebnis rein objektiver Untersuchungen verschiedener Art (zum Beispiel der Venenverschluß-Plethysmographie, Xenon Clearence zur Messung der Durchblutung in den Muskeln, Doppler-Blutdruckmessungen, Oszillometrie, Kalorimetrie, Muskel p O2) beeinflussen können, scheint bisher kein solches Verfahren zu bestehen, das völlig zuverlässig ist und in brauchbarem Umfang mit den klinisch gewünschten Wirkungen korreliert. Solche Verfahren mögen beim Screening neuer Erzeugnisse von gewissem Wert sein, doch wenn ein Antragsteller angeben möchte, daß solch ein Verfahren tatsächlich den klinischen Nutzen eines Erzeugnisses beweist, muß dessen Zweckmäßigkeit nachgewiesen werden.

e) **Vergleichende Prüfungen**

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

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

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

f) **Ergebnisanalyse**

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

ANHANG XII

PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN BEIM MENSCHEN

ALLGEMEINES

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

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

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

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

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

Die vorliegenden Hinweise gliedern sich in zwei Abschnitte:

I. Zu untersuchende pharmakokinetische Faktoren;

dieser Abschnitt behandelt

1. Resorption,
2. Verteilung,
3. Ausscheidung

sowie die Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

und

II. Untersuchungsmethodik und -Bedingungen;

dieser Abschnitt behandelt

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

I. ZU UNTERSUCHENDE PHARMAKOKINETISCHE FAKTOREN

1. **Resorption**

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

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

a) *Stoffe, die systemische Effekte hervorrufen sollen*

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

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

b) *Stoffe, die keine systemischen Effekte hervorrufen sollen*

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

2. **Verteilung**

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

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

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

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

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

3. **Ausscheidung**

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

a) *Stoffwechsel*

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

b) *Ausscheidung*

Die Ausscheidung im Harn ist durch Parameter zu bestimmen wie:

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

— Nieren-Clearance des Arzneimittels.

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

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

4. **Wechselwirkungen und unerwünschte Wirkungen**

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

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

II. UNTERSUCHUNGSMETHODIK UND -BEDINGUNGEN

1. **Applikationsschema**

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

Untersuchungen bei mehrfacher Verabreichung sollten — sofern möglich — lange genug durchgeführt werden, um steady-state-Konzentrationen des Arzneimittels zu erzielen, und die Dosisabhängigkeit und Variabilität für solche steady-state-Werte sollte bestimmt werden. Akkumulationsbedingte kinetische Mechanismen des Arzneimittels, die aufgrund der in Unter-

suchungen bei einfacher Verabreichung gewonnenen kinetischen Konstanten vorausgesagt werden, sind experimentell zu verifizieren: unterschiedliche Dosen sollten in ein und dieselbe Untersuchung einbezogen werden, um die Dosisabhängigkeit zu bestimmen und um zu entscheiden, ob Veränderungen von der Linearität zur Nichtlinearität bei normalerweise verabreichten Dosierungen auftreten. Nach Unterbrechung einer längeren Behandlung ist die Möglichkeit einer sehr langsamen terminalen Abnahme der Plasmakonzentrationen zu untersuchen, die auf das Vorhandensein eines tiefen Kompartiments hinweisen kann. Dies könnte die Diskrepanz zwischen der langen Wirkung des Stoffs und der offenbar kurzen Eliminationshalbwertzeit erklären, wie sie nach einfacher Verabreichung gemessen wurde.

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

2. **Testpersonen**

a) *Voruntersuchungen*

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

b) *Weiterführende Untersuchungen an Patienten*

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

c) *Einfluß verschiedener pathophysiologischer Zustände*

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

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

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

3. **Methodik**

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

a) *Probenahme*

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

b) *Stabilität*

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

c) *Analyseverfahren*

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

d) *Auslegung der Daten*

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

e) *Vorlage und Beurteilung der Ergebnisse*

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

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

ANHANG XIII

ARZNEIMITTEL GEGEN ANGINA PECTORIS

1. ALLGEMEINE HINWEISE

Die vorliegenden Aufzeichnungen sollen bei klinischen Untersuchungen zur Ermittlung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln bei der Verhütung von Angina-pectoris-Anfällen unabhängig von Art, Wirkungsweise oder Anwendungsart dieser Arzneimittel zur Orientierung dienen.

Diese Hinweise sind vor dem Hintergrund der Vorschriften und Nachweise (Richtlinie 75/318/EWG) zu lesen und sollen lediglich den Antragstellern bei der Auslegung der letzteren im Zusammenhang mit den besonderen Problemen helfen, die Angina-pectoris-Mittel aufwerfen.

Das klinische Profil eines solchen Arzneimittels muß sowohl unter akuten (experimentellen) Verhältnissen. d. h. unter Auslösung von Angina-pectoris-Anfällen oder Ischämie-Zuständen als auch unter Bedingungen der normalen Praxis untersucht werden. Unter beiden Gegebenheiten sind brauchbare Werte wahrscheinlich nur dann zu ermitteln, wenn Faktoren wie der ausgeprägten Placebo-Wirkung bei Angina pectoris, dem erheblichen Schwankungsbereich hinsichtlich Art und Schweregrad der Symptome und dem subjektiven Charakter von „Brustschmerz" hinreichende Beachtung geschenkt wird. In allen Untersuchungsphasen ist der Möglichkeit Rechnung zu tragen, daß plötzlicher Entzug eines wirksamen Arzneimittels unter Umständen eine Verschlimmerung der Symptome auslöst. In den Fällen, in denen der Wirkungsmechanismus neuartig zu sein scheint, sind besondere Bemühungen um seine Erforschung anzustellen. Vollständige Untersuchungen der Kinetik sind höchst wünschenswert.

Zu unterscheiden ist zwischen der durch körperliche Belastung bedingten und der spontan (bei Ruhe eintretenden) Angina pectoris. Die Mechanismen können jeweils unterschiedlich sein, so daß beide getrennt zu untersuchen sind.

2. BELASTUNGSBEDINGTE ANGINA PECTORIS

Belastungsbedingte Angina pectoris wird durch vorübergehendes Auftreten von Brustschmerz gekennzeichnet, das durch körperliche Belastung oder sonstige Umstände ausgelöst wird, die zu erhöhtem Sauerstoffbedarf des Herzmuskels führen.

2.1. **Bestimmung und Auswahl von Patienten**

Patienten, die für irgendeine Phase dieser Untersuchung geeignet befunden werden, sollten Koronarinsuffizienz mit oder ohne Angina pectoris-Schmerz sowie reproduzierbare ischämische Veränderungen nach Belastungsproben aufweisen.

a) Für jede Phase klinischer Erprobungen (siehe Ziffer 5: Felduntersuchungen) sollten die Patienten an beständiger Belastungsangina pectoris leiden, das heißt ihr Zustand sollte annähernd gleichbleibend sein, es sollte also über einen Zeitraum von mindestens einem Monat (1) keine deutliche Verschlechterung oder Besserung eingetreten sein. Der Schweregrad der Erkrankung sollte genau bekannt sein. Weil die Belastungsangina an eine fixierte Okklusion einer bestimmten Koronararterie geknüpft ist, ist eine selektive Arteriographie, wie sie bei diesem Patiententyp häufig durchgeführt wird, sehr wertvoll.

   Patienten mit Anomalien des Ruhe-EKG welcher Ursache auch immer, die die Deutung von ST-T-Veränderungen erschweren, sind von den Erprobungen auszuschließen. Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck oder Hypercholesterinämie sowie der Gebrauch von antianginösen und anderen Arzneimitteln sind sorgfältig zu registrieren. Sonstige gegebenenfalls ins Gewicht fallende Gesichtspunkte der Lebensführung, z. B. Gewohnheiten körperlicher Belastung, sind zu beachten und Veränderungen aufzuzeichnen.

   Folgende Patientengruppen sind von der Untersuchung auszuschließen:

   a) Patienten, die in den (mindestens 3) vorhergehenden Monaten einen Myokardinfarkt hatten;

   b) Patienten mit dem klinischen Bild eines drohenden Infarkts,

   c) Patienten, die an Ruhe-Angina leiden;

   d) Patienten, deren Angina pectoris ganz oder teilweise durch andere Krankheiten als eine Koronararterienerkrankung bedingt ist;

   e) Patienten, die an einem Zustand leiden, der die Validität der Untersuchungsergebnisse gefährden könnte.

(1) Nomenklatur und Kriterien zur Diagnose ischämischer Herzerkrankung. Auflage (1979), 59, 607 bis 609.

Eine einfachblinde Placebo-run-in-Periode ist nötig, um:

i) die Stabilität der Erkrankung des Patienten festzustellen oder zu überprüfen;

ii) den Schweregrad der Erkrankung des Patienten festzustellen — d. h. Prüfung des Grades körperlicher Anstrengung oder der Stärke des Auslösungsversuchs, der bzw. die erforderlich ist, um positives Ansprechen zu bewirken und/oder Zahl der wöchentlichen Angina-pectoris-Anfälle; zur Einbeziehung der Patienten in den Versuch ist ein bestimmter Mindestwert erforderlich;

iii) Aufschlüsse über die Befähigung der Patienten zur Führung eines Tagebuchs über Angina-pectoris-Anfälle und Nitratgebrauch zu erhalten;

iv) die Patienten an die Versuchsroutine zu gewöhnen und die nachfolgenden Placebo-Reaktion während der Untersuchung auf ein Minimum zu senken;

v) Übergangswirkungen aus vorhergegangener Behandlung auszuschalten.

Die run-in-Periode sollte mehrere (z. B. 2 bis 6) Wochen dauern, wobei die genaue Dauer von der Schwere und Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle und der Art der Vorbehandlung abhängt; die Zeit muß eindeutig lange genug sein, um die Ziele i) bis v) zu erreichen.

b) Für die akute Versuchsphase (siehe Ziffer 4), d. h. quantifizierte Belastungsproben, dürfte eine Einlaufzeit von wenigen Tagen genügen, um die Patienten mit der Belastungsprobe zur Feststellung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit vertraut zu machen, doch muß nachgewiesen werden, daß diese Zeit lang genug ist, um eine ausreichende Auswaschung der vorher verabreichten Angina-pectoris-Mittel zu gewährleisten.

2.2 **Gebrauch von Placebo**

Wegen der ausgeprägten Placebo-Wirkung bei der Behandlung von Angina pectoris müssen bestimmte Untersuchungen mit einem neuen Arzneimittel auf diesem Gebiet im Vergleich mit einem Placebo erfolgen; auf sie wird weiter unten eingegangen. Alle Versuchspersonen, die zu Untersuchungen von Angina-pectoris-Mitteln herangezogen werden, sollten Nitrat mit Kurzzeitwirkung für den Fall verfügbar haben, daß es zu einem Anfall kommt, wobei dieser Gebrauch zu registrieren ist.

2.3 **Vergleichende Untersuchungen**

Zur Unterscheidung von Placebo-Reaktionen von Arzneimittelwirkungen sind die (akuten) Eingangsuntersuchungen als Doppelblind-Vergleichsversuche (z. B. als cross-over) anzulegen. Bei diesen Untersuchungen ist es von Nutzen, den Prüfwirkstoff mit einem Placebo zu vergleichen. Jede der klinischen Eingangsuntersuchungen sollte den Vergleich mit einem Placebo und/oder mit einem Arzneimittel von anerkanntem Wert umfassen. In der gesamten Prüfung sind einige Vergleiche mit Angina-pectoris-Mitteln von anerkanntem Wert anzustellen; diese Vergleiche sind für den künftigen Gebrauch des Erzeugnisses nützlich.

2.4. **Akute Phase (Erprobungsphase)**

Angina-pectoris-Schmerz oder Anzeichen akuter Ischämie sind unter kontrollierten Bedingungen auszulösen, d. h. reproduzierbare quantifizierte Belastungsproben unter strenger Aufsicht und Überwachung sind erforderlich. Die Versuche müssen unter genau festgelegten Bedingungen erfolgen, z. B. in bezug auf Tageszeit, Zeitspanne nach Verabreichung des Arzneimittels oder Placebos und Zeitwahl im Verhältnis zu den Mahlzeiten. Die Art und Weise der Verabreichung muß der vorgeschlagenen Anwendung des Arzneimittels entsprechen.

Die hauptsächlichen objektiven Variablen sind die höchste Arbeitsbelastung und/oder die Gesamtarbeitsbelastung, wie sie erreicht werden zum Zeitpunkt von:

a) charakteristischem Angina pectoris-Schmerz;

b) ST-T-Veränderungen;

c) Dyspnoe;

d) maximaler Herzfrequenz;

e) Störung von Rhythmus und Reizleitung;

f) unverhältnismäßigen Blutdruckänderungen;

g) Übermüdung.

Die Beobachtungen unter a) und b) betreffen unmittelbar den Ischämie-Zustand des Myokards und sind von den Beobachtungen zu c) bis g) gesondert zu betrachten, die zwar wichtig sind, aber nicht selbst als spezifische Merkmale für eine Wirkung gegen Angina pectoris gelten können.

Herzfrequenz und systolischer Blutdruck sind aufzuzeichnen. Neuerdings sind Methoden verfügbar, mit deren Hilfe die Ischämie festgestellt und der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels ermittelt werden kann, die sich als nützlich erweisen dürften (z. B. Thallium-Prüfung und Isotopenangiographie).

Das Design der Versuche sollte die Ermittlung des Dosis/Wirkungsverhältnisses, die Wirkungsdauer einer Einzeldosis und möglichst die Beziehung zwischen jeweiligem Blutspiegel und Wirkung einschließen. Der Nachweis einer hämodynamischen Wirkung bedeutet nicht zwangsläufig, daß das Arzneimittel auf den Angina-pectoris-Schmerz wirkt. Wenn eine solche Parallele postuliert wird, ist sie während Langzeittherapie mit dem Arzneimittel hinreichend nachzuweisen.

2.5. **Klinische Untersuchungen**

a) Kurzzeituntersuchungen (z. B. über einige Wochen) müssen gut angelegt und überwacht werden, wenn sie Anhaltspunkte für die Wirksamkeit des Erprobungsmittels im Vergleich zu einem anderen Wirkstoff liefern sollen. Zumindest einige dieser Untersuchungen sind doppelblind gegen Placebo auszuführen. Diese Eingangsuntersuchungen sollten ausreichende Aufschlüsse über Dosierung, Wirkungsdauer und mögliche nachteilige Reaktionen bringen, um das Modell für weitere Untersuchungen festzulegen.

b) Untersuchungen über mittlere Zeiträume (z. B. bis zu sechs Monaten) sind auf die Ermittlung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels unter möglichst praxisnahen Bedingungen sowie auf die Aufdeckung einer etwaigen Abnahme oder Zunahme der Wirkung des Arzneimittels bei längerem Gebrauch abzustellen. Einige sollten vergleichende Untersuchungen sein. Als Wirksamkeitskriterien kommen Zahl der Angina-pectoris-Anfälle, Nitratverbrauch und/oder körperliche Belastbarkeit in Frage. Gegenüber Nitratverbrauchswerten sind Vorbehalte angebracht, sofern der Verbrauch vorher nicht über lange Zeit konstant war, was selten zutrifft. In einigen Untersuchungen ist die Belastbarkeit systematisch zu erkunden. Die Ausfallquote und die Gründe für Ausfälle, d. h. Nebenwirkungen, Myokardinfarkt, Tod möglichst jeweils mit Diagnose, sind festzuhalten. Die Möglichkeit, daß plötzlicher Entzug des Arzneimittels eine Verschlimmerung der Symptome bewirkt, ist im Auge zu behalten.

   Auch sollten Daten zur Bewertung bei früheren Untersuchungen erzielter Ergebnisse (z. B. hinsichtlich nachteiliger Reaktionen), besonderer Behauptungen (z. B. zum Wirkungsmechanismus), die der Hersteller anzubringen wünscht, und möglicher Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die von dieser Patientengruppe gewöhnlich genommen werden, vorliegen.

c) Langzeituntersuchungen (siehe auch Hinweise zu „Arzneimittel für Langzeitgebrauch")

   Bestimmte klinische Beobachtungen (z. B. bei 100 Patienten) sollten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr erfolgt sein, um in dieser Zeit eingetretene Änderungen in der klinischen Wirkung zu ermitteln und unerwünschte Wirkungen zu bestimmen. Langzeituntersuchungen brauchen keine vergleichenden Untersuchungen zu sein. Gründe für Ausfall sind zu belegen.

Selbstverständlich muß bei der Planung einer Untersuchung, in der Angina pectoris oder Veränderungen im EKG hervorgerufen werden, bedacht werden, daß übermäßige Risiken für den Patienten zu meiden sind; hierzu sei z. B. auf das American Heart Journal (1978), 95, Nr. 1, 102 bis 114 verwiesen.

3. SPONTANE ANGINA PECTORIS (ANGINA PECTORIS BEI RUHE)

Spontane Angina pectoris (Angina pectoris bei Ruhe) ist durch Unbehagen in der Brust und/oder häufig etwas atypischem Auftreten von Ischämie bei Ruhe ohne ersichtlichen auslösenden Faktor gekennzeichnet. Gewöhnlich geht sie auf Koronararterienspasmen (vasospastische Angina pectoris) zurück.

Viele Patienten weisen eine Mischform von Angina pectoris auf, bei der Spasmus mit Koronararterienobstruktion einhergeht. Diese Patienten sind gesondert zu untersuchen. Spasmus kann durch Ursachen ausgelöst werden, die den Tonus der Koronararterien steigern, wie Ergometrinmaleat und in geringerem Umfang alphaadrenerge Rezeptorenagonisten oder Kälte; solche Versuche sind jedoch gewagt und werden gewöhnlich nicht gefordert. Hält sie der Untersuchende zur Diagnose und/oder Therapie jedoch für erforderlich, können Nachweise aus solchen Verfahren unter der Voraussetzung hinzunehmen sein, daß sie in einer cardiologischen Intensivstation durchgeführt werden, wobei Standardverfahren zur Risikobegrenzung herangezogen werden. Einige Diagnoseverfahren, wie sie bei belastungsbedingter Angina pectoris verwendet werden, können in diesem Bereich von Nutzen sein, wie z. B. Thallium-Scintigraphie oder Isotopenangiographie.

Die nachfolgenden besonderen Punkte sind zu berücksichtigen:

a) zirkadiane Schwankungen;

b) äußere spontane Veränderlichkeit der Störung;

c) häufige Wiederkehr für Myokardischämie typischer vorübergehender EKG-Veränderungen bei fehlendem Brustschmerz;

d) Schwierigkeit der Diagnose und Häufigkeit schwerer Komplikationen, welche die Aufnahme des Patienten in eine cardiologische Intensivstation erforderlich machen;

e) ethische Erwägungen, zu denen die Schwere der Erkrankung veranlaßt.

Wenn auch künftig voraussichtlich neue Beurteilungsmethoden vorliegen werden, bieten die nachstehenden allgemeinen Erprobungsgrundsätze eine mit der heutigen Praxis zu vereinbarende Richtschnur.

3.1. **Patientenauswahl**

Bei den Patienten tritt umkomplizierte Angina pectoris bei Ruhe im Verein mit ischämischen EKG-Veränderungen und angiographischen Anzeichen für vasospastische Angina pectoris auf.

Am geeignetsten für Untersuchungen mit den zur Zeit verfügbaren Verfahren sind Patienten, bei denen schmerzhafte und/oder schmerzlose Ischämie mindestens dreimal täglich auftritt.

3.2. **Klinische Untersuchungen**

Alle Versuchspersonen sind mit gebrauchsfertigen kurzwirkenden Nitraten für den Fall zu versorgen, daß ein Angina-pectoris-Anfall auftritt, wobei der Gebrauch zu registrieren ist.

a) *Sehr kurzzeitige Untersuchungen* (von einigen Tagen) sind unter strenger Aufsicht in spezialisierten Einheiten anzustellen. Die Wirksamkeit wird anhand eines oder mehrerer der folgenden Merkmale beurteilt:

— Auftreten spontaner oder ausgelöster ST-T-Veränderungen, die durch ständige EKG-Überwachung festgestellt werden;

— Häufigkeit spontaner oder ausgelöster Angina-pectoris-Anfälle;

— Verbrauch kurzwirkender Nitrate.

Doppelblind-cross-over Untersuchungen gegen Placebo sind höchst wünschenswert und auch durchführbar. Erhebliche Bedenken bestehen gegenüber doppelblind randomisiert durchgeführten kontrollierten Untersuchungen — hauptsächlich gegen Placebo — bei Patienten mit vasospastischer Angina pectoris. Von akutem Myokardinfarkt und plötzlichem Tod bei solchen Patienten wird berichtet. Wenn hartnäckige Angina pectoris mit Ischämie-Nachweis im EKG während dieser Versuche auftritt, ist der Patient aus dem Versuch herauszunehmen und zweckmäßiger Behandlung zuzuführen.

b) *Mittelfristige Untersuchungen* (von mehreren Wochen bis zu mehreren Monaten).

Neue Wirkstoffe sind allgemein in Gegenüberstellung zu Arzneimitteln von gesichertem Wert zu prüfen. Die wichtigsten objektiven Bewertungsmerkmale sind folgende:

— Häufigkeit des Brustschmerzes;

— Verbrauch kurzwirkender Nitrate;

— Häufigkeit des Auftretens vorübergehender durch ambulante EKG-Überwachung festgestellter ST-Strecken-Verschiebung (z. B. monatlich)

— zu instabiler Angina-pectoris oder drohendem Myokardinfarkt führende Fehlbehandlung;

— plötzliche Todesfälle;

schließlich periodische Reaktionen auf Provokationstests.

Nebenwirkungen sind sorgfältig zu überwachen. Besonders zu achten ist auf die Möglichkeit eines Rebound-Effekts bei Entzug des Arzneimittels.

c) *Langzeituntersuchungen*

Patienten mit vasospastischer Angina pectoris werden möglicherweise monate- oder jahrelang behandelt; daher ist es wie bei belastungsbedingter Angina pectoris wünschenswert, Langzeituntersuchungen über mindestens ein Jahr durchführen zu lassen.

Wird von einer neuen Substanz behauptet, sie sei bei belastungsbedingter und bei Angina in Ruhe wirksam, sind klinische Beobachtungen (z. B. 100 Patienten: siehe B, 5.c) mit übereinstimmenden und repräsentativen Gruppen jedes Angina-pectoris-Typs anzustellen.

Wird nur Ruhe-Angina untersucht, kommt in Anbetracht der Schwierigkeit solcher Untersuchungen auch eine Patientenzahl unter 100 in Frage; allerdings sollte die Zahl der Patienten hoch genug sein, damit der klinischen Wirkung nachgegangen und nachteilige Langzeitwirkungen ermittelt werden können.

ANHANG XIV

KORTIKOSTEROIDE ZUR ANWENDUNG AUF DER HAUT

1. EINFÜHRUNG

Die nachstehenden Hinweise über die klinischen Versuche gelten grundsätzlich für alle topischen Kortikosteroide, deren Anwendung auf der Haut vorgesehen ist. Die Wirkung einschließlich lokaler nachteiliger Nebenwirkungen ist grundsätzlich bei allen Kortikosteroiden aufgrund gemeinsamer Eigenschaften, wie z. B. entzündungs- und mitosehemmende Wirkung sowie Inhibierung der Kollagensynthese, dieselbe. Scheinbare Unterschiede der Wirkstoffe sind in Wirklichkeit auf unterschiedliche Stärke und Konzentration sowie Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeiten zurückzuführen.

Die vorliegenden Hinweise sind im Sinne der „Vorschriften und Nachweise" (Richtlinie 75/318/EWG) auszulegen und sollen den Antragstellern lediglich bei der Auslegung der genannten Vorschriften und Nachweise in bezug auf die spezifischen Probleme topischer Kortikosteroide behilflich sein. Sie behandeln:

— allgemeine Eigenschaften der topischen Kortikosteroide (siehe Nummer 2.),

— für jedes neue Erzeugnis, das Kortikosteroide als Wirkstoffe enthält, beim Menschen zu untersuchende spezifische Punkte (siehe Nummer 3.),

Diese Ausführungen gelten nicht speziell für Untersuchungen von Kombinationspräparaten; die in den Hinweisen über Kombinationspräparate enthaltenen allgemeinen Grundsätze sind für diese Erzeugnisse voll anwendbar; insbesondere sollten die Vorteile dieser Kombinationspräparate und der besondere Beitrag eines jeden ihrer Wirkstoffe zu Wirkung des Arzneimittels nachgewiesen werden.

2. ALLGEMEINE EIGENSCHAFTEN DER TOPISCHEN KORTIKOSTEROIDE

2.1. **Penetration und örtliche Wirkung**

Um lokal wirken zu können, müssen die Kortikosteroide in die Haut eindringen. Es wurde nachgewiesen, daß das Ausmaß der Resorption und somit die klinische Wirkung sowie auch die meisten nachteiligen Nebenwirkungen sowohl von dem Wirkstoff selbst als auch bei bestimmten Kortikosteroiden von folgenden Faktoren abhängen:

a) *Konzentration des Arzneimittels:*

Von einer bestimmten Konzentration in einem gegebenen Träger an führt jedoch jede weitere Erhöhung dieser Konzentration nicht zu einer verhältnismäßig größeren Wirkung, sondern erhöht vielmehr das Auftreten von Nebenwirkungen;

b) *pharmazeutische Formulierung:*

Das Eindringen des Wirkstoffs ist von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Haut abhängig. Das Vorhandensein anderer Bestandteile oder Hilfsstoffe kann das Eindringen durch das Stratum corneum und/oder die Wirkung verändern (z. B. Salizylsäure, Harnstoff, Propylenglykol, Antibiotika und Antiseptika, Teer);

c) *Anwendungsbereich:*

Ein dickes Stratum corneum ist für das schwache Eindringen in Bereiche wie Fußsohlen und Handflächen verantwortlich. Im entgegengesetzten Fall kann eine sehr schnelle und starke Resorption z. B. durch Schleimhaut, Skrotum, Augenlieder und in geringerem Maße durch Stirn- und Kopfhaarhaut erfolgen;

d) *Hautbeschaffenheit:*

Bei geschädigter Haut (z. B. Abschürfungen oder pathologische Fälle wie Parakeratose) ist die Penetration stärker. Ein geschädigtes Stratum corneum ist jedoch oft nach wenigen Tagen Behandlung wieder geheilt;

e) *Anwendungsbedingungen:*

Luftabschluß begünstigt das Eindringen: er kann sich unbeabsichtigt durch Babywindeln oder bei Anwendung in intertriginösen Bereichen oder Kurvaturen ergeben.

Der Einfluß dieser einzelnen Faktoren sollte bei den klinischen Versuchen berücksichtigt werden.

2.2. **Wirkungsgrad und Indikation**

Maßgebend für die Wirkung eines Erzeugnisses ist der Umfang des Eindringens in die Haut (siehe Punkt 2.1) sowie die Intrinsic-Aktivität der Verbindung und die Ausscheidungsgeschwindigkeit. Bei den bekannten Kortikosteroiden werden gewöhnlich entsprechend der Substanz und der Konzentration vier Wirkungsstufen unterschieden, die von schwach über mäßig stark und stark bis sehr stark reichen. Die Angaben der im Anhang enthaltenen Tabelle I wurden von J. A. Miller und D. D. Munro (Drugs, 1980, 19, 119 bis 134) übernommen.

Da kein direkter Vergleich zwischen all diesen Arzneimitteln angestellt wurde, handelt es sich nur um eine grobe Übersicht. Es ist nicht leicht, die einzelnen Stufen — insbesondere die Zwischenklassen „mäßig stark" und „stark" — voneinander abzugrenzen.

Einige Kortikosteroide sind in verschiedenen Konzentrationen verfügbar, so daß sie auch in eine andere Gruppe klinischer Wirksamkeit eingeordnet werden könnten. Außerdem kann der Einfluß des Trägers zu einer Verlagerung in die angrenzende Stufe führen (siehe Punkt 2.1. Buchstabe b)). Aufgrund dieser Variablen wäre es grundsätzlich wünschenswert, über einen objektiven Vergleich aller bestehenden Arzneispezialitäten dieser Art zu verfügen, wobei ein Verfahren zugrunde zu legen wäre, dessen Gültigkeit allgemein anerkannt ist. Aufgrund der zahlreichen Arzneimittelspezialitäten und der methodischen Ungewißheit ist dies jedoch nicht durchführbar.

Es ist allgemein anerkannt, daß einige Indikationen von kortikosensitiver Dermatose in direktem Zusammenhang mit dem Grad der Wirksamkeit des Arzneimittels stehen, wie aus den im Anhang ausgeführten Tabellen I und II hervorgeht: diese Liste ist nur als Anhaltspunkt zu betrachten und kann den nationalen Praktiken angepaßt werden.

2.3. **Nachteilige Nebenwirkungen**

Bei den meisten Kortikosteroiden sind unter normalen Anwendungsbedingungen nicht die möglichen systemischen nachteiligen Nebenwirkungen aufgrund von Hautresorption von Bedeutung, sondern die oft unabänderlichen lokalen nachteiligen Nebenwirkungen auf der Haut wie z. B. Hautatrophie.

2.3.1. *Lokale nachteilige Nebenwirkungen*

Je stärker die Arzneimittel, um so größer die Möglichkeit der Entwicklung von nachteiligen Nebenwirkungen wie z. B.:

a) Hautatrophie, die oft unheilbar ist und eine klinische Verdünnung der Haut zur Folge hat, Teleangiektasie, Purpura, Striae;

b) Rosacea-ähnliche und perorale Dermatitis mit oder ohne Hautatrophie;

c) Rebound, der zu einer „Steroid-Abhängigkeit" führen kann;

d) Heilungsverzögerung;

e) Auswirkungen auf die Augen: erhöhte Gefahr von Glaukom, Katarakt, Exazerbation von Mykosen und Herpes simplex;

f) Verschiedenes: Depigmentierung, Hypertrichosis . . .

Die Gefahr der Entwicklung von dermaler Toxizität steigt auch mit der Dauer der Behandlungen sowie dann, wenn die Anwendung durch Luftabschluß oder an besonderen Stellen wie z. B. im Gesicht erfolgt (siehe Punkt 2.1. Buchstabe c)).

Infolge der Basisbestandteile oder eines im Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffs, selten aufgrund der Kortikosteroide selbst, kann auch eine Kontaktallergie auftreten. Da die Immunabwehr unterdrückt wird, können in den Fällen, in denen bei Pilz-, viralen oder bakteriellen Hautkrankheiten fälschlicherweise Kortikosteroid-Präparate angewandt werden, Infektionen verschleiert werden oder sich verschlimmern.

2.3.2. *Systemische Effekte*

Bei Erwachsenen kann im allgemeinen innerhalb der ersten Tage der Behandlung als Folge des Fortfalls der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ein Absinken des Plasma-Kortisol-Niveaus festgestellt werden. Diese systemischen Nebenwirkungen sind selten. Sie treten aufgrund des starken Verhältnisses Oberfläche/Gewicht und unbeabsichtigtem Luftabschluß durch Windeln häufiger bei Kindern auf (z. B. akute Nebennierenrindeninsuffizienz bei Absetzen des Arzneimittels, Hyperkortizismus, Wachstumsstillstand, intrakraniale Druckzunahme).

Diese systematischen Nebenwirkungen sind auf eine hohe Penetration einer stark wirkenden Substanz (oder ihres aktiven Metaboliten) zurückzuführen; dies ist dann der Fall, wenn einer oder mehrere die Penetration fördernde Faktoren auftreten (siehe Punkt 2.1). Die Gefahr systemischer Nebenwirkungen wächst mit der Anwendung auf großen Flächen, der Verwendung großer Mengen von Arzneimitteln und der Verabreichung über einen längeren Zeitraum.

Lokale und systemische nachteilige Nebenwirkungen können im allgemeinen durch gut geprüfte und gut definierte Erzeugnisse vermieden werden, wenn die Stärke des Präparates und die Art der pharmazeutischen Form entsprechend der Art der Dermatose, dem Anwendungsbereich, dem Anwendungszeitraum und dem Alter des Patienten ausgewählt werden und wenn die Arzneimittel entsprechend den durch klinische Versuche bestätigten geeigneten Gebrauchsanweisungen angewandt werden.

3. HINWEISE ZUR KLINISCHEN PRÜFUNG

Im Hinblick auf die unter Nummer 2 aufgeführten Eigenschaften ist es erforderlich, daß ein neues Arzneimittel dieser Art in der Weise geprüft wird, daß die Stellung des betreffenden Kortikosteroids (das in der in der Gebrauchsinformation angegebenen Konzentration und auf der dort spezifizierten Basis verwendet wurde) im Spektrum der Kortikosteroide bestimmt und Anwendungsbestimmungen festgelegt werden können.

3.1. **Pharmakodynamische Untersuchungen**

Der Platz, den ein neues Erzeugnis im Spektrum der Kortikosteroide einnimmt, sowie die optimalen Konzentrationen für den klinischen Gebrauch können weitgehend aufgrund der Ergebnisse einer Reihe pharmakologischer Test (entzündungs- und mitosehemmende Wirkung) bei Tieren oder „in vitro" vorausgesagt werden.

Eine mit Kortikosteroiden beim Menschen induzierte Gefäßverengung kann zu einem vorläufigen groben aber nützlichen Hinweis über topische entzündungshemmende Wirkung führen. Von MacKenzie & Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, 86, 608 bis 610) abgeleitete Tests über Gefäßverengung, bei denen das neue in seiner Grundlage befindliche Arzneimittel benutzt wird, sollten daher mit den Wirkungen von etablierten Kortikosteroidpräparaten verglichen werden, und zwar nicht nur mit solchen etwa gleicher Wirkung, sondern auch mit stärkeren und schwächeren Präparaten.

Andere Methoden können ebenfalls angewandt werden oder werden gegenwärtig entwickelt. Es erscheint nicht wünschenswert, bestimmte Untersuchungsmethoden vorzuschreiben; die zuständigen Stellen werden bereit sein, neue Verfahren zu prüfen, vorausgesetzt, daß ihre klinische Bedeutung nachgewiesen ist. Der Grad der im Rahmen dieser Versuche angenommenen Wirksamkeit ist stets durch klinische Untersuchungen zu bestätigen (siehe Punkt 3.2.1.).

3.2. **Klinische Untersuchungen**

3.2.1. *Wirksamkeit*

Der in den unter Nummer 3.1. aufgeführten Versuchen festgestellte Wirksamkeitsgrad ist klinisch zu bestätigen.

a) Ein Arzneimittel sollte in doppelt-blinden, randomisierten Untersuchungen geprüft werden; einfache Blindversuche sollten nur dann erlaubt sein, wenn es praktisch unmöglich ist, doppelte Blindversuche durchzuführen. Parallele Gruppen sind wahrscheinlich in den meisten Fällen überlegen, es gab aber widersprüchliche Meinungen darüber, ob parallele Gruppen Halbseit-Untersuchungen (links-rechts Vergleiche) am gleichen Probanden vorzuziehen sind. Werden jedoch Untersuchungen der letzten Art vorgenommen, ist auf mögliche Interaktionen der Behandlungen aufgrund eines systemischen Transfers von einer Seite zur anderen zu achten, insbesondere dann, wenn der Vergleich zwischen Arzneimitteln unterschiedlicher Wirkstoffe gemacht wird, die auf großen Flächen angewandt werden. Ein Erzeugnis sollte im allgemeinen gegen seine Grundlage aber auch im Vergleich zu bekannten Erzeugnissen mit unterschiedlicher Wirkung getestet werden. Kann das Arzneimittel als geringe Abwandlung eines bereits bestehenden angesehen werden, wird es oft möglich sein, sich auf einen Vergleich mit diesem letztgenannten Erzeugnis zu stützen, das als Referenz dient, zumindest über einen adäquaten Vaskonstriktions-Test.

   Bei neuen Kortikosteroiden ist die optimale Konzentration für den klinischen Gebrauch durch vergleichende Untersuchungen verschiedener Konzentrationen zu bestätigen. Dies ist insofern von Bedeutung, als die Möglichkeit besteht, daß über eine bestimmte Konzentration hinaus (siehe Punkt 2.1 Buchstabe a)) in erhöhtem Maße nachteilige Nebenwirkungen auftreten können, ohne daß jedoch die therapeutische Wirkung beträchtlich verbessert wird. Aufzeichnungen sollten ein klares Bild über die Häufigkeit der Anwendung geben, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Sollte die Häufigkeit von der normalerweise empfohlenen abweichen (z. B. ein- oder höchstens zweimal täglich), ist es wünschenswert, daß der Antragsteller dies begründet. Aus den Berichten sollten ebenfalls die Anwendungsbereiche, die behandelten Stellen und die je Woche verwendete Menge des Erzeugnisses hervorgehen.

   Ist beabsichtigt, das Arzneimittel unter Luftabschluß zu benutzen, ist der Einfluß dieser Applikationsart auf die Wirkung des Arzneimittels in klinischen Untersuchungen zu prüfen.

b) Gültige Vergleiche können nur zwischen Therapien vergleichbarer Erkrankungen angestellt werden. Ein Arzneimittel sollte bei einer Reihe von Erkrankungen getestet werden, von denen jede eine unterschiedlich intensive Behandlung erfordert.

Dermatosen, die für klinische Untersuchungen empfohlen werden, sind auf der linken Seite von Tabelle III aufgeführt. Sie werden in 2 Gruppen unterteilt: eine, für die Arzneimittel mit sehr starker und starker Wirkung benötigt werden, die andere, bei der mäßig starke und schwache Arzneimittel benutzt werden können, wobei Psoriasis und atopische Dermatitis am besten für derartige Versuche geeignet sind. Anhand der bei den unterschiedlichen klinischen Formen dieser Dermatosen festgestellten Wirksamkeit kann die Indikation bestimmt und die Stellung dieses neuen Arzneimittels im Spektrum der Kortikosteroid-Präparate endgültig festgelegt werden (siehe Klassen in Tabelle II). Vorausgesetzt, daß eine Behandlung mit Erzeugnissen der gleichen Klasse erforderlich ist, ist eine Extrapolation der Ergebnisse für in der rechten Spalte von Tabelle III aufgeführte Hauterkrankungen möglich. Klinische Untersuchungen können auch bei in der rechten Spalte aufgeführten Hauterkrankungen durchgeführt werden; es ist aber nicht möglich, eine Extrapolation auf andere Hautkrankheiten vorzunehmen. Es können auch andere als die aufgeführten Indikationen vorgeschlagen werden, vorausgesetzt, daß bei mit entsprechender Methodik durchgeführten spezifischen klinischen Untersuchungen positive Ergebnisse erzielt wurden.

Grundsätzlich ist es nicht ausreichend, anzunehmen, daß eine Substanz, die bei einer bestimmten Dosierung wirksam ist, in anderen Dosierungen auch bei schwereren oder leichteren Krankheiten geeignet ist. Es ist jedoch anerkannt, daß unter normalen Bedingungen eine erfolglose Behandlung mit einem bestimmten Erzeugnis dazu führen kann, nur einige Tage lang ein stärkeres Arzneimittel zu geben und anschließend wieder auf ein schwächeres zurückzugreifen, um die Wirkung der Behandlung aufrechtzuerhalten. Diese Art der Behandlung sollte in Datenblättern festgehalten werden.

c) Kurzzeituntersuchungen von 1 bis 2 Wochen sind allein wahrscheinlich nicht relevant für den klinischen Vergleich zweier topischer Steroide. In der Praxis werden diese zuweilen über lange Zeiträume hinweg angewendet, und Unterschiede in der klinischen Wirkung und Sicherheit können erst nach einer Behandlung von mehreren Wochen oder Monaten festgestellt werden. Aus diesem Grund sind entsprechend der Neuheit des Erzeugnisses und der geforderten Indikationen in manchen Fällen bestimmte Untersuchungen über die Wirksamkeit und die Sicherheit bei Langzeitanwendung (d. h. über 3 Monate) erforderlich.

3.2.2. *Sicherheit*

Da sich die Bedeutung nachteiliger Nebenwirkungen nicht zwangsläufig parallel zu der klinischen Wirksamkeit entwickelt, ist die Möglichkeit ihres Auftretens während der klinischen Untersuchung zu prüfen.

Wird gefordert, daß ein Arzneimittel weniger häufig oder weniger starke nachteilige Nebenwirkungen aufweisen soll als ein gut etabliertes Arzneimittel gleichen Wirkungsgrads, sollten diese Eigenschaften durch kontrollierte Untersuchungen nachgewiesen werden.

a) Lokale nachteilige Nebenwirkungen

— *Atrophogene Wirkung*

Der Grad der von dem Arzneimittel herbeigeführten Atrophie ist nach Anwendung des Erzeugnisses festzustellen. Die Gebrauchsanwendung sowie der Anwendungsbereich sind zu spezifizieren. Veränderungen aufgrund einer Verdünnung der Epidermis oder eine Veränderung der Dermis können durch verschiedene Verfahren festgestellt werden, wie z. B. das Messen der Hautdicke (röntgenographische Techniken, Ultraschallmethode), Histologie, Messen der Kollagenfasern, Stereomikroskopie. Sie können erst nach einer vierwöchentlichen lokalen Behandlung unter normalen Anwendungsvoraussetzungen festgestellt werden. Bei Versuchen jedoch, bei denen die Anwendung unter Luftabschluß erfolgt, kann die Behandlungszeit kürzer sein.

— Bei jeder Untersuchung ist die Verträglichkeit sowohl für das Erzeugnis als Ganzes als auch für dessen wirkstofffreie Grundlage festzustellen (Austrocknen der Haut, Irritation, Sensibilisierung). Nach Abschluß des Versuchs sollten Patch-Tests mit der pharmazeutischen Formulierung und mit der wirkstofffreien Grundlage vorgenommen werden.

b) Systemische Wirkungen

Von Interesse und durchführbar ist die direkte Beurteilung der Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. In dieser Hinsicht geben Plasma-Kortisol-Bestimmungen mehr Informationen als Untersuchungen über Kortisolmetabolite im Harn. Werden Plasma-Kortisol-Bestimmungen vorgenommen, sind der durch Plasma-Kortisol-Gehalt ausgewiesene Tagesrhythmus sowie die Faktoren, die diesen Gehalt beeinflussen, wie Streß, Geschlecht, jahreszeitlich bedingte Einflüsse, Benutzung von oralen Empfängnisverhütungsmitteln usw. zu berücksichtigen. Da die Heilung von beschädigtem Stratum corneum, die oft nach 8tägiger Behandlung eintritt, eine Verminderung der systemischen Verfügbarkeit zur Folge hat, ist es erforderlich, während der Behandlung wiederholt Bestimmungen vorzunehmen. Es ist außerdem üblich, den Plasma-Kortisolgehalt unter normalen und extremen Anwendungsbedingungen festzustellen, wobei bei den letzteren eine maximale Resorption vorausgesetzt wird. Aus diesen Gründen ist es wünschenswert, den Plasma-Kortisolgehalt unter folgenden Bedingungen zu bestimmen:

— nach dem 5. und 20. Tag der Behandlung ohne Luftabschluß und nach dem 5. Tag mit Luftabschluß auf der normalen und der kranken Haut,

— mehrmals bei einer Anzahl von Patienten, die über einen langen Zeitraum hinweg behandelt werden.

Die Fähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, auf eine Stimulation zu reagieren, kann auch gut durch die Bestimmung des Plasma-Kortisols nach Stimulierung festgestellt werden (d. h. A.C.T.H.).

Vergleichsdaten mit einem oder mehreren Referenzerzeugnissen, die unter gleichen Voraussetzungen angewandt werden, sollten grundsätzlich herangezogen werden, um das Ausmaß der systemischen Resorption voll zu ermitteln.

Da der Übergang in den Kreislauf von verschiedenen Faktoren abhängt (siehe Punkt 2.3.2.), sollten für jede behandelte Person die genauen Voraussetzungen (d. h. Stelle und Prozentsatz der behandelten Körperfläche, Gewicht des benutzten Erzeugnisses) und die Art der Anwendung spezifiziert werden. Wünscht der Hersteller, daß die Erzeugnisse für die Behandlung chronischer Fälle in einem Bereich hoher Resorption herangezogen werden, ist nach Anwendung in diesem Bereich eine Untersuchung über die Resorption anzustellen. Soll das Präparat für die Verwendung bei Kindern empfohlen werden, sollten systemische Auswirkungen auch in dieser Altersgruppe festgehalten werden; besondere Aufmerksamkeit sollte aber dem ethischen Aspekt einer derartigen Untersuchung gewidmet werden.

TABELLE I

WIRKSAMKEITSGRAD BEKANNTER KORTIKOSTEROIDE

(nach J. A. Miller und D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, 119 bis 134)

Kortikosteroide	sehr stark	stark	mäßig stark	schwach
Beclometason-Dipropionat	0,5 %	0,025 %	—	—
Betamethason-Benzoat	—	0,025 %	—	—
Betamethason-Dipropionat	—	0,05 %	—	—
Betamethason-Valerat	—	0,1 %	—	—
Clobetasol-Propionat	0,05 %	—	—	—
Clobetason-Butyrat	—	—	0,05 %	—
Desonid	—	0,05 %	—	—
Desoximetason	—	0,25 %	—	—
Dexamethason	—	—	—	0,01 %
Diflorason-Diacetat	—	0,05 %	—	—
Diflucortolon-Valerat	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolon-Acetonid	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortid (Flurandrenolon)	—	0,05 %	0,0125 – 0,025 %	—
Flumetason-Pivalat	—	—	0,02 %	—
Fluocinolon-Acetonid	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonid	—	0,05 %	—	—
Fluocortin-Butylester	—	—	0,25 %	—
Fluocortolon	—	0,5 %	0,2 %	—
Fluopredniden-Acetat	—	0,1 %	—	—
Halcinonid	—	0,1 %	—	—
Hydrocortison	—	—	—	0,1 – 1 %
Hydrocortison-Butyrat	—	0,1 %	—	—
Methylprednisolon	—	—	—	0,25 %
Triamcinolon-Acetonid	—	0,1 %	—	—

TABELLE II

INDIKATIONEN FÜR TROPISCHE KORTIKOSTEROIDE IN VERBINDUNG MIT IHREM WIRKUNGSGRAD

SEHR STARKE WIRKUNG	Lokale und resistente Psoriasis Lichenifikation diskoidaler lupus erythematodes hypertropher Lichen hypertrophe Marben
STARKE WIRKUNG	Psoriasis Lichenifikation Lichen planus Lichen sclerosus und atrophicus Ganuloma anulare diskoidaler Lupus erythematodes Pustulosis palmaris und plantaris Mykosis fungoides
MÄSSIG STARKE WIRKUNG	atopische Dermatitis Reiz- und/oder allergische Kontaktdermitis nummuläre Dermatitis Dyshidrosis
SCHWACHE WIRKUNG	seborrhoische Dermatitis Stauungsdermatitis ano-genitaler Pruritus

TABELLE III

HAUTKRANKHEITEN, DIE FÜR DEN KLINISCHEN TEST VON TOPISCHEN KORTIKOSTEROIDEN EMPFOHLEN WERDEN

Empfohlene	Nicht Empfohlene
SEHR STARKE UND STARKE KORTIKOSTEROIDE	
— Psoriasis — Lichen planus — Lichen sclerosus und atrophicus (genital) — Pustolosis palmaris und plantaris — lokalisierte Lichenifikation	— Granuloma anulare — diskoidaler Lupus erythematodes — Mykosis fungoides
MÄSSIG STARKE UND SCHWACHE KORTIKOSTEROIDE	
— atopische Dermatitis — seborrhoische Dermatitis — nummuläre Dermatitis	— Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis — Stauungsdermatitis — Dyshidrosis — ano-genitaler Pruritus