II

(Besluiten waarvan de publikatie niet voorwaarde is voor de toepassing)

RAAD

AANBEVELING VAN DE RAAD
van 9 februari 1987

betreffende de proeven met het oog op het in de handel brengen van farmaceutische specialiteiten

(87/176/EEG)

DE RAAD VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap,

Gezien het voorstel van de Commissie (1),

Gezien het advies van het Europese Parlement (2),

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité (3),

Overwegende dat de Raad in zijn Aanbeveling 83/571/EEG van 26 oktober 1983 betreffende de proeven met het oog op het in de handel brengen van farmaceutische specialiteiten (4), een eerste reeks toelichtingen heeft vastgesteld om beoordelingsverschillen te voorkomen bij de toepassing van de normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, als bedoeld in Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (5), gewijzigd bij Richtlijn 83/570/EEG (6);

Overwegende dat door de vaststelling van nieuwe toelichtingen waarmee die welke in de bijlagen bij Aanbeveling 83/571/EEG zijn opgenomen, worden vervolledigd, het vrije verkeer van farmaceutische specialiteiten zal worden bevorderd, omdat het daardoor wordt vergemakkelijkt dat de Lid-Staten, met vergunningen voor het in de handel brengen, die reeds door andere Lid-Staten zijn afgegeven, rekening houden;

Overwegende dat het Geneesmiddelencomité en het Comité voor farmaceutische specialiteiten over de maatregelen in deze aanbeveling zijn geraadpleegd,

BEVEELT DE LID-STATEN AAN:

1. Erop toe te zien dat de aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van farmaceutische specialiteiten bij het uitvoeren van proeven en het overleggen van resultaten, de beginselen en de methodiek van de in de bijlagen opgenomen toelichtingen naleven;

2. Overeenkomstig deze toelichtingen de aanvragen om een vergunning voor het in de handel brengen te behandelen en te beoordelen.

Gedaan te Brussel, 9 februari 1987.

Voor de Raad

De Voorzitter

P. DE KEERSMAEKER

(1) PB nr. C 293 van 5. 11. 1984, blz. 8.
(2) PB nr. C 36 van 17. 2. 1986, blz. 152.
(3) PB nr. C 160 van 1. 7. 1985, blz. 18.
(4) PB nr. L 332 van 28. 11. 1983, blz. 11.
(5) PB nr. L 147 van 9. 6. 1975, blz. 1.
(6) PB nr. L 332 van 28. 11. 1983, blz. 1.

BIJLAGE I

TOXICITEIT BIJ EENMALIGE TOEDIENING

Toelichting voor de toepassing van de bijlage bij Richtlijn 75/318/EEG, deel II, hoofdstuk I, paragraaf B, sub 1, met het oog op het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen van een nieuw geneesmiddel.

1. INLEIDING

Deze toelichting behandelt de kwalitatieve en kwantitatieve bestudering van toxische verschijnselen en het aan het licht komen daarvan, gerelateerd aan de tijd, na één enkele toediening van de stof (of combinatie van stoffen).

Deze studies kunnen een aanwijzing geven omtrent de vermoedelijke effecten van acute overdosering bij de mens en kunnen nuttig zijn voor de opzet van dosis-toxiciteitsstudies waarbij herhaalde toediening is vereist bij de betrokken diersoorten.

De afzonderlijke-dosis-toxiciteitsproeven dienen zo te worden uitgevoerd dat tekenen van acute toxiciteit aan het licht komen en de wijze van sterven wordt vastgesteld. Bij geschikte soorten moet een kwantitatieve evaluatie worden gemaakt van de approximatieve letale dosis en moeten gegevens betreffende het verband tussen dosis en uitwerking worden verkregen, maar een hoog niveau van nauwkeurigheid is niet vereist.

De toxicologen moeten er bij de opzet van de studies zoveel mogelijk naar streven een maximum aantal relevante gegevens te verkrijgen met zo weinig mogelijk dieren.

2. BESCHRIJVING VAN HET PRODUKT

a) **Geneeskrachtige stof**

De werkzame stof moet, zo mogelijk, hetzelfde patroon van onzuiverheden vertonen als het produkt dat op de markt zal worden gebracht. Wanneer zou worden aangetoond dat de uiteindelijke doseringsvorm onzuiverheden bevat die, hetzij in kwantiteit, hetzij in kwaliteit, significant verschillen van de in de proefpartij aanwezige onzuiverheden, moeten verdere stappen worden ondernomen om de mogelijke toxiciteit ervan na te gaan. Er dient aandacht te worden besteed aan de fysische kenmerken van de geneeskrachtige stoffen in verband met de toedieningsweg, bij voorbeeld de deeltjesgrootte van een verbinding die oraal wordt toegediend.

b) **Eindprodukt**

Wanneer bij de acute-toxiciteitsstudie grote dieren worden gebruikt, kan het mogelijk zijn een onderzoek uit te voeren met de farmaceutische formulering die bestemd is om op de markt te worden gebracht. Dit is in het bijzonder wenselijk wanneer die formulering zou kunnen leiden tot grote veranderingen in de biologische beschikbaarheid van het (de) werkzame bestanddeel (bestanddelen).

c) **Excipiëntia**

Wanneer een nieuw excipiëns voor de eerste maal wordt gebruikt, dient het te worden beoordeeld als een nieuwe werkzame stof.

d) **Produkten die een combinatie van werkzame stoffen bevatten**

Bij combinaties van werkzame stoffen is het nodig een onderzoek te verrichten van elke actieve stof afzonderlijk, en van de combinatie van actieve stoffen, zulks in dezelfde verhoudingen als in het beoogde eindprodukt, ten einde na te gaan of de toxiciteit al dan niet is toegenomen dan wel of er zich nieuwe toxische effecten voordoen. Afwijkingen van dit proefschema moeten berusten op de geregistreerde verschillen van farmacokinetische of farmacodynamische aard tussen de te onderzoeken dieren en de mens.

e) **Afbraakprodukten**

Wanneer tijdens de opslag afbraakprodukten ontstaan, dient aandacht te worden besteed aan hun mogelijke toxiciteit en dit kan het best worden nagegaan met een acute-toxiciteitsstudie.

3. DIEREN

a) Afzonderlijke-dosis-toxiciteitsproeven moeten op ten minste twee zoogdiersoorten van een bekend ras worden uitgevoerd, met gebruik van gelijke aantallen van beide geslachten. Knaagdieren zoals de muis, de rat en de hamster zijn geschikt voor de kwalitatieve studie van toxische verschijnselen en voor de kwantitatieve bepaling van de approximatieve letale dosis. Indien tussen de dieren geen verschillen in reactie volgens het geslacht worden waargenomen

bij de eerste soort knaagdieren, is het voldoende enkel dieren van één geslacht te onderzoeken bij het verdere onderzoek naar de acute toxiciteit. Toxische verschijnselen moeten ook bij andere zoogdieren bij elk gebruikt dier worden waargenomen en in detail worden genoteerd.

b) Welke soort of welk ras van dieren ook wordt geselecteerd, het is essentieel dat de volgende informatie wordt verschaft: leeftijd, geslacht, gewicht, oorsprong en de duur van aanwezigheid in het laboratorium vóór de proef, of de dieren al dan niet als specifiek pathogeenvrij zijn geclassificeerd en of de dieren al dan niet zijn gevaccineerd of aan enige andere behandeling onderworpen. Er dienen details te worden opgegeven in verband met de huisvesting en de begeleidende omstandigheden. De bereikbaarheid van het voedsel en de aard van het voedselpakket en de beschikbaarheid van water dienen te worden aangegeven. Van alle voornoemde factoren weet men dat ze de acute toxiciteit van stoffen beïnvloeden.

4. TOEDIENING

a) **Toedieningsweg**

Bij knaagdieren in het algemeen dienen twee toedieningswegen te worden gebruikt en, zo mogelijk, dienen deze ook de toedieningswegen te omvatten die voor de mens worden beoogd; hierbij moet ten minste één toegangsweg waarborgen dat het geneesmiddel volledig en ongewijzigd in de bloedsomloop terecht komt. Indien de voorgestelde toedieningsweg bij de mens intraveneus is, dan is het aanvaardbaar als alleen deze toedieningsweg bij dierproeven wordt toegepast.

b) **Voorwaarden voor de toediening**

Er dienen details te worden verstrekt in verband met de toediening van het produkt en deze dienen bijzonderheden te bevatten in verband met het excipiëns of de gebruikte adjuvantia, de methode van bereiding van de suspensie bij onoplosbare produkten, de concentratie van de gebruikte oplossing en de toegediende hoeveelheid. De toedieningsweg en -methoden dienen duidelijk te worden opgegeven. De toedieningsvorm moet zo weinig mogelijk irriterend zijn, en zijn pH en osmolaliteit moeten zo dicht mogelijk bij de fysiologische waarden liggen.

Speciale aandacht is nodig indien het geneesmiddel qua samenstelling alkalisch, zuur of potentieel corrosief is. Overschrijding van het toelaatbare volume dient te worden voorkomen. Bij gebruik van intraveneuze toediening dienen het tempo van de infusie (ml/min) en de pH en de temperatuur van de toegediende oplossing te worden opgegeven.

Wanneer voor een parenterale toediening meer dan één plaats van injectie moet worden gebruikt, dient dit te worden opgegeven.

c) **Dosisniveaus**

Bij alle gebruikte diersoorten dient het aantal dosisniveaus zodanig te zijn, dat het spectrum van toxiciteit waarneembaar wordt. Bij knaagdieren dient een kwantitatieve schatting van approximatieve letaliteit en het verband tussen de dosis en de uitwerking te worden verkregen.

5. OBSERVATIE

De dieren dienen met geregelde tussenpozen te worden geobserveerd en alle tekenen van toxiciteit en het tijdstip van het eerste voorkomen daarvan, alsook de ernst, de duur en de toeneming ervan, dienen te worden genoteerd. Het ogenblik en de wijze van sterven dienen te worden geregistreerd; alle tekenen van toxiciteit moeten voor elk dier afzonderlijk worden aangegeven.

De observatie dient als regel een periode van veertien dagen te bestrijken, maar dient zolang te worden voortgezet als tekenen van toxiciteit waarneembaar zijn, bij voorbeeld voortschrijdend gewichtsverlies of inhibitie van de groei.

6. AUTOPSIE

Alle dieren die in leven blijven tot het einde van de studie en alle dieren die gedurende de observatieperiode sterven, dienen aan autopsie te worden onderworpen. Organen die macroscopische veranderingen (die geen agonale veranderingen zijn) vertonen, moeten aan een histopathologisch onderzoek worden onderworpen, tenzij die veranderingen behoorlijk geregistreerd zijn en er op grond van vroeger opgedane ervaringen met dieren van het betrokken ras een passende verklaring voor kan worden gegeven.

7. PRESENTATIE VAN DE GEGEVENS

De resultaten op basis waarvan de berekeningen zijn gemaakt, dienen in detail te worden opgegeven; de gebruikte berekeningsmethoden moeten worden vermeld.

De toxische effecten, met inbegrip van de evaluatie van de morbiditeit, dienen voor elke soort en voor elke toedieningsweg bij alle dosisniveaus te worden beschreven.

De onderzoeker dient alle relevante conclusies te trekken uit de gegevens die via deze studies worden verkregen.

Significante afwijkingen van deze richtsnoeren dienen te worden gemotiveerd.

BIJLAGE II

TOELICHTING VOOR PROEVEN OP GENEESMIDDELEN BIJ ONDERZOEK NAAR DE MUTAGENE WERKING ERVAN

1. INLEIDING

Bij de mutagene werking gaat het om de veranderingen die spontaan optreden dan wel door chemische of fysische middelen teweeg worden gebracht in het genetisch materiaal van individuen of cellen en waarbij de nakomelingen hiervan blijvende en overerfelijke verschillen ten opzichte van hun voorgangers vertonen. De opvatting dat vele chemicaliën mutagene eigenschappen bezitten, die een potentieel genetisch gevaar voor komende generaties en een potentieel gevaar voor kanker voor de huidige generatie inhouden, wordt door de huidige wetenschappelijke kennis met talrijke bewijzen gestaafd. Het is derhalve noodzakelijk chemicaliën met dergelijke eigenschappen te identificeren en de blootstelling van de mens aan dat soort substanties te beperken. De positieve bewijzen van mutageniteit moeten mede in aanmerking worden genomen bij de evaluatie van het gevaar voor carcinogeniteit (Richtlijn 75/318/EEG). Met de onderhavige toelichting wordt er evenwel in de eerste plaats naar gestreefd de mogelijke aanwezigheid van een gevaar voor mutagene werking vast te stellen.

Beschadiging van het genetisch apparaat kan plaatsvinden op het niveau van de afzonderlijke genen (bij genmutaties), maar de interferentie kan ook van een grover type zijn, waarbij de structuur van de chromosomen (bij chromosoommutaties) of het aantal chromosomen (bij genoommutaties) veranderingen ondergaan. Indien de structuurverandering gering is en deleties van één of van enkele genen tot gevolg heeft, kan het wel eens moeilijk zijn het netto-effect hiervan te onderscheiden van een genmutatie. Er zijn talrijke methoden bedacht voor onderzoek naar het vermogen van een chemisch preparaat om deze verschillende soorten mutaties te induceren in organismen, die kunnen variëren van die met de eenvoudigste configuratie van de deoxyribonucleïnezuurmolecule (DNA) bij bacteriën (prokaryoten) tot die waarbij het DNA via een zeer complexe structuur met proteïnen en enzymsystemen (chromatine) het chromosomaal systeem vormt dat men aantreft bij de eukaryoten, van eenvoudige organismen zoals paddestoelen via insecten tot zoogdieren.

2. DOEL VAN EEN METHODE VOOR ONDERZOEK NAAR DE MUTAGENE WERKING

Krachtens Richtlijn 75/318/EEG moet elke nieuwe substantie die bestemd is om in geneesmiddelen te worden verwerkt, op haar mutagene werking worden onderzocht voordat zij in de handel wordt gebracht. Met de onderhavige toelichting wordt ernaar gestreefd enig houvast te bieden bij de uitvoering van dergelijk onderzoek. Bij de uitwerking van een methode voor onderzoek naar de mutagene werking dient vooral op het volgende te worden gelet:

a) De methode moet geschikt zijn om chemicaliën met mutagene eigenschappen met de grootst mogelijke nauwkeurigheid en tegen een redelijke prijs te identificeren. Het is derhalve gewenst uit de talrijke voorhanden proeven een weloverwogen keuze te maken.

b) Bij toepassing van de gekozen methode moet het mogelijk zijn de aanwezigheid van de hoofdklassen van relevante genetische beschadigingen, in het bijzonder de genmutatie, de chromosoommutatie en — indien mogelijk — de genoommutatie, vast te stellen.

c) Hoewel het DNA algemeen is voor zowel de prokaryoten als de eukaryoten is het genetisch materiaal bij beide soorten organismen zeer verschillend van opbouw, waarmede bij de uitvoering van de proeven rekening gehouden dient te worden.

d) Het vermogen om xenobiotische verbindingen te metaboliseren loopt sterk uiteen tussen de organismen en tussen de testsystemen. Bij onderzoek in vitro wordt het metabolisme bij zoogdieren door toevoeging van een of meer van buiten komende metabolische activeringssystemen gesimuleerd. Het is evenwel mogelijk dat op die wijze de situatie in vivo niet kan worden nagebootst op kritieke punten. Het is daarom noodzakelijk ook één test in vivo uit te voeren. Bij al deze proeven dient rekening te worden gehouden met de karakteristieken van het metabolisme van de substantie.

3. VOORGESTELDE MUTAGENITEITSPROEVEN OP GENEESMIDDELEN

Men neemt algemeen aan dat aan bovenstaande eisen en beschouwingen niet met afzonderlijke proeven, maar uitsluitend met een weloverwogen combinatie van proeven tegemoet wordt gekomen. De combinatie in kwestie dient evenwel in ieder afzonderlijk geval te worden bepaald aan de hand van de specifieke karakteristieken van de te onderzoeken substantie.

Op grond van de huidige kennis wordt een systeem met vier categorieën proeven voorgesteld om op passende wijze tegemoet te komen aan de onder 2 (a) tot en met d)) gestelde eisen. Dit betekent echter niet dat andere proeven ongeschikt zijn, of dat het door middel van andere proeven verkregen bewijsmateriaal niet als alternatief voor een deel van het pakket kan gelden. Afwijkingen van de voorgestelde methoden zouden bij voorbeeld wenselijk kunnen zijn, indien de te onderzoeken verbinding speciale karakteristieken vertoont of indien het metabolisme ervan een bijzonder ken-

merk heeft. Voorts kan het bij voorbeeld volledig ongepast worden geacht een krachtig antibacterieel middel te evalueren door middel van een bacteriologische test. Omgekeerd kan het gebruik van kiemcellen bedoeld onder d) aangewezen zijn, indien uit toxiciteitsonderzoek is gebleken dat het betrokken middel inwerkt op de voortplantingsfunctie. De aanvrager zal in ieder geval zijn keuze van proeven moeten rechtvaardigen en ook de algemene strategie moeten toelichten die hij bij het systeem van gekozen proeven heeft toegepast. Normaal dient één proef van ieder van de volgende vier categorieën te worden gekozen.

a) **Proef voor de genmutaties bij bacteriën**

Deze soort proeven behoren tot de meest gebruikte ter evaluatie van de mutagene eigenschappen van chemicaliën. Men gebruikt hierbij verschillende goed gedefinieerde bacteriestammen met de bedoeling het optreden van verscheidene soorten genetische mutaties vast te stellen, met inbegrip van skeletverschuiving en baseveranderingen. De proeven worden uitgevoerd met en zonder van buiten komende metabolische activering.

b) **Proef in vitro voor de afwijkingen bij de chromosoomverdeling in zoogdiercellen**

Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van menselijke lymfocyten of van verschillende zoogdiercellijnen. De beschadiging wordt geregistreerd door microscopisch onderzoek van de chromosomen tijdens de mitotische metafase. De proeven worden uitgevoerd met en zonder van buiten komende metabolische activering.

c) **Proef voor de genmutatie in een eukaryotisch systeem**

De relevantie van deze proef bestaat erin dat een positief resultaat dat bij bacteriën wordt gevonden, bovendien kan worden onderzocht in een systeem dat de complexe eukaryotische chromosomale structuur vertoont. Deze complexiteit op het gebied van de structuur maakt het ook mogelijk het optreden vast te stellen van mutaties die teweeg worden gebracht door mechanismen die zich niet kunnen voordoen bij het eenvoudige bacteriegenoom. Tot de geschikte proeven behoren die waarbij gebruik wordt gemaakt van zoogdiercellen met de bedoeling de inductie van mutaties op specifieke loci vast te stellen, zoals die welke coderen voor de enzymen hypoxantine-guanine-fosforibosyltransferase of thymidine-kinase. Andere eukaryoten, zoals paddestoelen en insecten, kunnen in aanmerking worden genomen. Een geschikte, van buiten komende metabolische activering kan in deze proef worden opgenomen.

d) **Proef in vivo voor de genetische beschadiging**

Bij de vier categorieën proeven is het onderzoek in vivo er in de eerste plaats op gericht erachter te komen of men bij de proeven in vitro een mutagene verbinding heeft gemist wegens toepassing van minder geschikte systemen voor de metabolische activering. Bij de deugdelijkste proeven is het eindpunt de chromosomale beschadiging, bij voorbeeld de beenmergmetafasetest en de micronucleustest, alsmede de dominant-letaaltest. Als proef in vivo voor de mutatie van de somatische genen wordt op grotere schaal gebruik gemaakt van de „mouse spot test".

Alle toegepaste proeven moeten deugdelijk zijn bevonden en worden uitgevoerd op de wijze die in de lopende internationale literatuur is aangegeven.

In het hierboven aanbevolen proevenpakket ontbreekt één belangrijke proef, namelijk een proef die aanvankelijk is bedoeld voor de vaststelling van het optreden van de genoommutatie (non-disjunction, aneuploïdie). De specifieke methoden die thans worden ontwikkeld, zijn niet voldoende deugdelijk bevonden om opgenomen te kunnen worden in het pakket.

Dit richtsnoer is uitgewerkt in het licht van de huidige kennis. Vermoedelijk zullen in de toekomst nieuwe en herziene testmethoden worden ontwikkeld en in de praktijk worden toegepast. Om rekening te houden met die ontwikkeling moet dit richtsnoer op gezette tijden worden herzien.

4. BEOORDELING VAN DE RESULTATEN

Het doel van mutageniteitsproeven bestaat erin met een redelijke zekerheid uit te maken of een bepaalde substantie al dan niet mutageen is. Los daarvan levert dit een tweede resultaat op, namelijk de betekenis van de verkregen resultaten in termen van gevaar voor genetische beschadiging voor de mens. Indien uit alle resultaten op overtuigende wijze blijkt dat met betrekking tot een bepaalde substantie bij geen enkele van de proeven een mutagene werking is vastgesteld, mag redelijkerwijze worden aangenomen dat de kans op mutageniteit aanvaardbaar gering is (al kan dit een onvoldoende bewijs worden geacht voor het ontbreken van een carcinogene werking). Indien alle resultaten, zowel die van de proeven in vitro als die van de proeven in vivo, erop wijzen dat de verbinding in kwestie mutagene eigenschappen bezit, is er veel kans op gevaar voor de mens. Een veel voorkomende situatie is dat de resultaten niet eenvormig zijn. Dit mag men verwachten omdat de proeven nu eenmaal op een verschillend eindpunt zijn gericht en/of verschillende karakteristieken voor de metabolische activering moeten bezitten. In dergelijke gevallen moet de significantie van de positieve en negatieve resultaten niet naar het aantal maar naar de aard worden beoordeeld. Bij bovengenoemd pakket zal bij voorbeeld aan het positieve resultaat bij een proef in vivo meer waarde moeten worden gehecht dan aan een positieve bacterietest. Dit geldt niet voor negatieve resultaten: door één negatieve proef in vivo worden niet noodzakelijk een serie positieve resultaten

van proeven in vitro waardeloos gemaakt. Een beter inzicht in het genotoxisch vermogen van de substantie kan worden verkregen door middel van extra onderzoek. De fabrikant moet uitmaken of extra proeven dienen te worden uitgevoerd en welke. Bij de keuze van deze proeven moet men uitgaan van de reeds verkregen resultaten en van andere eigenschappen van de verbinding, alsmede van het voorgenomen gebruik. Het verdient aanbeveling de regelende instanties hierbij te betrekken.

5. RISICO/VOORDEEL

Wanneer gebleken is dat een verbinding mutagene eigenschappen bezit, wijst dit op de mogelijkheid dat de substantie in kwestie een gevaar voor genetische beschadiging voor de mens inhoudt (en tegelijk een mogelijk risico voor wat betreft de inductie van een tumor).

Zoogdierenproeven, zoals de overerfbare-translocatieproef of de specifieke-locusproef, kunnen bij gelegenheid nuttig zijn voor een dergelijke evaluatie van het genetisch risico voor de mens. Dergelijke proeven zijn duur en er zijn veel dieren voor nodig; alleen in gegronde gevallen is de toepassing ervan gerechtvaardigd.

Bij de algemene risico/voordeel-evaluatie van een mutagene substantie moet niet alleen rekening worden gehouden met de resultaten van mutageniteitsproeven, maar ook met de farmacokinetica, het metabolisme en het volledige toxiciteitsprofiel. Voorts moet rekening worden gehouden met het voorgenomen gebruik van het geneesmiddel, de graad van blootstelling eraan, de leeftijd en de voortplantingsstatus van de patiënt en het potentiële risico dat aan subsidiair verkrijgbare substanties is verbonden.

BIJLAGE III

CARDIOGLYCOSIDEN

1. ALGEMEEN

Onderstaande opmerkingen zijn opgesteld met het oog op de klinische evaluatie van cardioglycosiden en kunnen tevens van toepassing zijn op andere geneesmiddelen die een zelfde farmacologische uitwerking op het hart hebben, dat wil zeggen positieve inotropie- en negatieve chronotropie- en dromotropie-effecten.

Deze aanbevelingen voor indieners van registratieverzoeken dienen gezien te worden in het licht van de Normen en Voorschriften (Richtlijn 75/318/EEG) en zijn uitsluitend bedoeld als hulp voor aanvragers bij de interpretatie van deze Normen en Voorschriften voor wat betreft specifieke problemen die zich bij cardioglycosiden en soortgelijke medicamenten voordoen.

De behandeling van hartziekten in de klinische praktijk waarbij van deze geneesmiddelen gebruik wordt gemaakt (en als gevolg daarvan de evaluatie van dergelijke medicamenten voor toepassing in deze situatie) vertoont talrijke problemen die bij voorbeeld het gevolg zijn van:

— de geringe therapeutische/toxische-dosisverhouding van deze verbindingen;

— problemen die verband houden met hun farmacokinetische eigenschappen, zoals bij voorbeeld de neiging tot accumulatie;

— problemen in verband met de biologische werkzaamheid;

— het grote aantal extrinsieke en intrinsieke factoren die hun therapeutische werkzaamheid beïnvloeden;

— het feit dat studies van dergelijke geneesmiddelen onvermijdelijkerwijze hierbij patiënten betrekken die in een kritiek ziektestadium verkeren met niet-constante ziektebeelden van uiteenlopende aetiologie.

2. VRAAGSTUKKEN RESULTEREND UIT DE GERINGE THERAPEUTISCH/TOXISCHE DOSISVERHOUDING

a) **Algemeen**

In veel gevallen veroorzaakt een bescheiden overdosis niet met het hart verband houdende vergiftigingssymptomen zonder enig bewijs van hartvergiftiging. Daarnaast zou een onderdosering moeilijk kunnen worden gedefinieerd. Bepalingsmethoden van plasmaconcentraties hebben enig inzicht verschaft, hoewel in de relaties tussen farmacokinetische, farmacodynamische en therapeutische en toxische effecten nog geen volledig inzicht bestaat.

b) **Aanbevelingen**

Ondanks de problemen inzake plasmaconcentratiebepalingsproeven, zoals hierboven vermeld, zouden dergelijke bepalingen moeten worden uitgevoerd aangezien zij waardevolle informatie opleveren ten aanzien van de vraag of onverwachte neveneffecten verband houden met toxische concentraties van het geneesmiddel of van de metabolieten op de receptorplaats of andere beoogde organen, alsmede met betrekking tot de vraag of het falen van de behandeling verband houdt met onverwacht lage waarden. Indien mogelijk, zal het nut hebben kwantitatieve informatie te verschaffen inzake de therapeutisch/toxische plasmaconcentratieverhouding en de correlatie daarvan met de dosering.

3. NEIGING TOT ACCUMULATIE

a) **Algemeen**

Cardioglycosiden worden in het algemeen gekenmerkt door een betrekkelijk langzame opneming in de weefsels, omvangrijke weefselbinding en een langdurige halveringstijd en langdurige werking. Dergelijke farmacokinetische en farmacodynamische factoren dienen derhalve nauwkeurig te worden gedefinieerd.

b) **Aanbevelingen**

Er dienen duidelijke bewijzen te worden verkregen met betrekking tot de doseringsgrenzen indien men overmatige accumulatie wil voorkomen; men zou eventueel moeten beschikken over farmacokinetische gegevens ter rechtvaardiging van doseringsvoorschriften tijdens ononderbroken behandelingen, zowel met (indien dit noodzakelijk wordt geacht) als zonder belastingsdoseringen bij patiënten bij welke het gebruik van dergelijke geneesmiddelen als indicatie is gesteld, in combinatie met gegevens inzake de tijdsspanne die men verwacht tussen de aanvang van de therapie en de eerste tekenen van een klinisch effect. Zelfs klinische aanvangsstudies van het effect van het geneesmiddel zouden derhalve langer moeten duren dan de tijd die noodzakelijk is om steady-state plasmaniveaus te verkrijgen; de duur van het basisonderzoek is derhalve afhankelijk van de farmacokinetische eigenschappen van het afzonderlijke glycoside. Voorts zou er gedurende een langere periode, zoals bij andere geneesmiddelen die op langere

termijn worden gebruikt, een studie moeten worden gemaakt van de doelmatigheid, ongunstige neveneffecten en in het bijzonder van eventuele klinische bewijzen van accumulatie, terwijl er tijdens die studies naar verdere bewijzen moet worden gezocht ter uitsluiting van het accumulatierisico. Bij het analyseren van de gegevens zou rekening moeten worden gehouden met klinische factoren zoals vermeld in punt 4, welke een grondige verandering kunnen teweegbrengen in de farmacokinetische gedragingen van het geneesmiddel.

4. PROBLEMEN IN VERBAND MET DE BIOLOGISCHE WERKZAAMHEID

a) **Algemeen**

Betrekkelijk geringe verschillen in de farmaceutische formules kunnen resulteren in opmerkelijke variaties in de plasmaconcentraties van verschillende personen als gevolg van verschillen in het tempo en de omvang van de opneming van cardioglycosiden na orale toediening. Op grond van hun smalle therapeutische index kunnen dergelijke variaties in de plasmaconcentraties risico's inhouden. Er is duidelijk aangetoond dat deze factor van het allergrootste belang is voor het merendeel van de cardioglycosiden; elke mogelijke mate van biologische werkzaamheid variërend van ongeveer 3 % orale ouabaïne tot ongeveer 90 % in het geval van digitoxine kunnen in de klinische praktijk worden aangetroffen. Individuele en intersubjectvariaties in de plasmaconcentratie nemen toe bij afnemende biologische werkzaamheid.

Orale absorptie is afhankelijk van farmacochemische eigenschappen van het glycoside en van de farmaceutische formule.

b) **Aanbevelingen**

Is het geneesmiddel zowel in orale vorm als in intraveneuze vorm voorhanden, dan kan het werkzaamheidspercentage van de in te nemen tablet, capsule of oplossing op ideale wijze worden beoordeeld door vergelijking van de farmacokinetische gegevens na orale toediening met die welke verkregen worden na intraveneuze toediening. Er dient een volledige beschrijving te worden gegeven van radiochemische of andere biochemische methoden die bij dergelijke studies worden toegepast voor de bepaling van plasma- of urineconcentraties van het geneesmiddel en/of van de metabolieten, alsmede van de nauwkeurigheid, gevoeligheid en specifiekheid van de aangegeven methode. Bij berekening van het gebied onder de curve (AUC) dient rekening te worden gehouden met de betrekkelijk lange verdelingsfase van cardioglycosiden, terwijl het gebied moet worden berekend door extrapolatie van de elimineringsfase naar oneindig.

Biologische werkzaamheid kleiner dan een orde van grootte van 50 % lijkt voor elk cardioglycoside onaanvaardbaar. Individuele variaties moeten worden gedefinieerd en dienen zo klein mogelijk te zijn.

Voor elk nieuwe glycoside dient de oplossingssnelheid in vitro te worden bepaald. Alle achtereenvolgende veranderingen in de farmaceutische formule of verwerking scheppen de noodzakelijkheid om nieuwe en passende studies voor te leggen van de oplossingssnelheid in vitro. In sommige van zulke gevallen en afhankelijk van de bevindingen in vitro en de omvang van de verandering, zou een in vivo vergelijking moeten worden verstrekt van de snelheid en de omvang van de absorptie van de nieuwe formule ten opzichte van de oude, waarbij dan gebruik wordt gemaakt van studies van enkel- of meervoudige-dosis-plasmaconcentraties.

Het is raadzaam studies voor te leggen van steady-plate-plasmaconcentraties tijdens chronische orale toediening (meerdosisstudies).

Indien wordt aangetoond dat een bekend en aanzienlijk gedeelte van het geneesmiddel ongemetaboliseerd in de urine wordt afgescheiden, kunnen urinebepalingen aanvaardbaar zijn voor vergelijkende studies van de biologische werkzaamheid.

5. KLINISCH ONDERZOEK EN FACTOREN DIE DOELMATIGHEID EN VEILIGHEID BEÏNVLOEDEN

a) **Algemeen**

De klinische doelmatigheid van een glycoside moet aan de hand van voldoend omvangrijke patiëntgroepen worden aangetoond, waarbij klinische syndromen de voornaamste indicatie vormen voor het gebruik van cardioglycosiden, bij voorbeeld het falen van de linker hartkamer en snel atriaal fibrilleren. Klinische doelmatigheid en veiligheid zijn afhankelijk van talrijke individuele factoren bij de patiënt en gegevens die verkregen zijn aan de hand van gezonde vrijwillige proefpersonen, zijn misschien niet van toepassing indien een of meer van genoemde factoren in het spel zijn. Terwijl de invloed van factoren zoals jeugdige of hoge leeftijd en verstoring van nier- en leverfunctie meestal redelijk goed kunnen worden beoordeeld aan de hand van farmacokinetische functies, geldt zulks zeker niet ten aanzien van factoren die van invloed zijn op de farmacodynamica, zoals hypokalaemia en schildklierstoornissen.

b) **Aanbevelingen**

Het is noodzakelijk een volledige beoordeling te verschaffen van de klinisch relevante effecten van het glycoside op patiënten met atriale fibrillatie in combinatie met ramingen van de plasmaconcentraties. Hoewel moeilijker, is het toch bijzonder gewenst en soms zelfs van essentieel belang kwantitatieve gegevens te bezitten van de hartfunctie (bij voorbeeld hart-index) ten

minste bij een aantal patiënten met hartgebreken en regelmatig sinusritme bij wie cardioglycosiden worden gebruikt ten einde een positief inotroop effect te bewerkstelligen of ter voorkoming van stoornissen in de regelmaat van de hartslag. Indien mogelijk dienen plasmaconcentratiegegevens te worden geregistreerd. Bij nieuwe geneesmiddelen gaat het erom te weten te komen of er een correlatie is tussen plasmaniveaus en het optreden van ongewenste effecten.

De tijdens deze studies voorkomende negatieve reacties dienen zorgvuldig te worden gevolgd; hoewel de meeste van deze reacties op cardioglycosiden symptomen vormen van overdosering, dienen zowel los van het hart optredende reacties als eventuele reacties van het hart zelf (onregelmatige hartslag) duidelijk te worden omschreven. Het aldus bestudeerde aantal patiënten behoeft niet noodzakelijk groot te zijn, maar de onderzoekingen dienen wel zorgvuldig te zijn opgezet, uitgevoerd en geregistreerd. Klinische studies zouden bij voorkeur moeten worden verricht bij patiënten zonder de hierboven vermelde (5a)) complicerende factoren, maar gegevens die verkregen worden bij patiënten met complicaties moeten niet uitdrukkelijk worden weggelaten.

6. MOEILIJKHEDEN BIJ HET OPSTELLEN VAN PASSENDE DOSERINGSAANBEVELINGEN

Doseringsaanbevelingen (met inbegrip van het vul- of verpakkingsbestanddeel) moeten gebaseerd zijn op betrouwbaar farmacokinetisch bewijsmateriaal. Eisen inzake doseringsregelingen die afwijkingen vertonen van het normale gebruik zouden gebaseerd moeten worden op goed-gedocumenteerde waarnemingen ten aanzien van passende klinische syndromen zoals snelle atriale fibrillatie, abnormale nier-, lever- of schildklierfunctie, of tijdens hartchirurgie en cardioversie. Indien specifieke eisen worden gesteld inzake veiligheid of doeltreffendheid onder bepaalde klinische omstandigheden, moeten passende farmacokinetische en farmacodynamische studies worden verricht.

7. AANBEVELINGEN MET BETREKKING TOT DATASHEETS EN BIJSLUITERS MET AANWIJZINGEN

a) **Doseringsaanbevelingen**

Er dienen steeds richtlijnen te worden verstrekt voor doseringen voor kinderen, oudere patiënten en andere groepen voor welke speciale doseringseisen worden gesteld. Aangezien een groot aantal in- en extrinsieke, farmacokinetische en farmacodynamische factoren van invloed kunnen zijn op de therapeutische werking van cardioglycosiden en deze zich meestal voordoen in ernstige klinische situaties, moeten doseringsaanbevelingen (dosiswijzigingen, wijzigingen in de intervallen of andere therapeutische maatregelen), al dan niet gebaseerd op klinische gegevens, verstrekt worden in de volgende omstandigheden:

— verminderde nierfunctie,

— leverstoornis,

— hypo- en hyperthyroïdisme,

— jeugd en ouderdom.

Ten aanzien van het gebruik van cardioglycosiden dient een passende waarschuwing te worden gegeven in de volgende omstandigheden:

— hypokalaemia,

— hypercalcaemia,

— hypomagnesaemia,

— cardioversie,

— hartchirurgie.

b) **Wisselwerking**

Indien er aanwijzingen zijn dat er kans bestaat op wisselwerkingen die klinisch relevant kunnen zijn, dient hiervan een gedetailleerde studie te worden gemaakt en moet hiervan in de bijsluiter melding worden gemaakt.

c) **Voorzorgsmaatregelen**

Alle beschikbare gegevens inzake therapeutische maatregelen met het oog op eventueel voorkomende gevallen van ongewilde overdosering of opzettelijke (zelf)vergiftiging dienen beschikbaar te worden gesteld.

8. VASTGESTELDE COMBINATIES

Met het oog op de smalle therapeutische index van cardioglycosiden en de behoefte aan zorgvuldige individuele titrering van de dosering, is het buitengewoon onwaarschijnlijk dat vaste combinaties van cardioglycosiden en andere geneesmiddelen voldoen aan de eisen die gesteld zijn in de Normen en Voorschriften (zie de richtsnoeren inzake Vaste Combinatieprodukten).

BIJLAGE IV

KLINISCH ONDERZOEK OVER ORALE CONTRACEPTIVA

1. ALGEMEEN

Deze toelichting moet worden gezien in het licht van de Normen en Voorschriften van Richtlijn 75/318/EEG alsmede van Richtlijn 65/65/EEG (1) en zijn alleen bestemd om indieners van aanvragen ter zijde te staan bij het interpreteren van deze documenten voor wat betreft de specifieke klinische problemen die zich voordoen bij het vaststellen van de veiligheid en doeltreffendheid van orale contraceptiva.

Deze toelichting is in de eerste plaats opgesteld voor contraceptiva op hormonale basis die oraal aan vrouwen worden toegediend. Uiteraard geldt voor alle voorbehoedsmiddelen, naar gelang van de wetgeving op het gebied van geneesmiddelen, voor de beoordeling van doeltreffendheid en veiligheid een analoge, maar niet noodzakelijkerwijze identieke benaderingswijze.

Een contraceptivum dat uit twee of meer bestanddelen bestaat, dient ook te worden onderworpen aan een onderzoek in verband met de punten die zijn vermeld in de richtlijnen voor vaste combinatieprodukten, dat wil zeggen de eigenschappen van de afzonderlijke bestanddelen en de bijdrage die zij leveren tot het totale effect moeten bekend zijn.

In gevallen waarin een nieuw contraceptivum kan worden beschouwd als een wijziging van een middel waarvan reeds bekend is dat het veilig en doeltreffend is (meer in het bijzonder bij een geringe wijziging van de dosering of indien een oestrogene stof door een andere aanvaarde oestrogene stof wordt vervangen), kan het onderzoek worden vereenvoudigd, mits de theoretische grondslag voor de nieuwe samenstelling gezond lijkt.

2. KLINISCH-FARMACOLOGISCHE STUDIES

De klinisch-farmacologische studies met een oraal contraceptivum (en bij vaste combinatieprodukten ook met de bestanddelen daarvan) zullen met grote waarschijnlijkheid aan de standaardeisen voldoen die zijn vermeld in de Normen en Voorschriften, deel III, hoofdstuk II, onder A, punten 1 tot en met 4, indien zij zodanig worden ontworpen dat zij gegevens opleveren inzake:

a) het (de) farmacologische effect (effecten) op de mens die leiden tot een contraceptieve werking;

b) andere farmacologische effecten op het voortplantingssysteem en -proces, met inbegrip van die op de werkzaamheid van de hypothalamus en de epifyse, de endocriene afscheiding van de eierstokken, de ovulatie, de histologie en de biochemische activiteit van de baarmoeder, het baarmoederslijmvlies en de cytologie en afscheiding van de vagina. Effecten op de functie van de eileiders die in de regel niet bij de mens kunnen worden bestudeerd, kunnen met behulp van proefdieren worden onderzocht;

c) de mate van de progestogene, oestrogene, androgene, corticosteroïdale en andere hormonale of antihormonale werkingen van het produkt en van de bestanddelen daarvan bij de mens. Weliswaar zal het kwantitatieve onderzoek inzake sommige van deze effecten (met name de androgeniciteit en de anti-androgeniciteit) in de klinisch-farmacologische fase moeilijk zijn, maar conclusies ter zake kunnen ook worden getrokken uit onderzoek met proefdieren en uit bijwerkingen die bij het doeltreffendheidsonderzoek worden waargenomen;

d) aard en hormonale werking van de voornaamste metabolieten;

e) vermoede of gevreesde wisselwerkingen met andere geneesmiddelen die de doeltreffendheid van het produkt waarschijnlijk ongunstig beïnvoeden;

f) nadelige effecten die waarschijnlijk, zelfs in een beperkte populatie, kunnen worden vastgesteld bij produkten van dit type, waaronder die op de leverfunctie, de adrenaline-activiteit, het metabolisme van vetten en koolhydraten, de schildklier en de hemostatische mechanismen.

3. KLINISCH ONDERZOEK NAAR DOELTREFFENDHEID EN VEILIGHEID

De waarschijnlijkheid dat het klinische onderzoek met orale contraceptiva aan de standaardeisen vermeld in de Normen en Voorschriften, deel III, hoofdstuk II, onder B, voldoet, is het grootst indien de volgende beginselen in acht worden genomen.

(1) PB nr. 22 van 9. 2. 1965, blz. 369/65.

a) **Proefpopulatie**

De bestudeerde populatie zou redelijk vergelijkbaar moeten zijn met die in het land of de landen waar men het produkt denkt te lanceren. Daarbij dient te worden overwogen dat bij voorbeeld eetgewoonten, endemische ziekte, lichaamsgewicht, analfabetisme, van aanzienlijke invloed kunnen zijn op de resultaten die met een gegeven geboortebeperkingsmethode worden bereikt.

b) **Omvang van het onderzoek**

Het klinische onderzoek dient zó uitgebreid te zijn dat een betrouwbare berekening van de doeltreffendheid (uitgedrukt in de Pearl-index en volgens de levenstabelmethode) en van het optreden van ongewenste bijwerkingen mogelijk is. In de praktijk blijkt het in het algemeen wenselijk bij een geheel nieuw contraceptivum (bij voorbeeld een middel met een nieuwe progestagene stof) ruim 20 000 behandelingscyclussen te bestuderen. Bij onderzoek over een wijziging van een bestaand produkt kunnen soms redelijke conclusies worden getrokken op grond van meer beperkt materiaal. Aangezien zowel het effect van het produkt en de mate van nauwkeurigheid waarmee het wordt ingenomen bij het gebruik op lange termijn een wijziging kunnen ondergaan, dient een aanzienlijk deel van de gehele bestudeerde populatie het contraceptivum minstens twaalf maanden te hebben ingenomen. Ongeveer een kwart van alle beschikbare gegevens zouden betrekking moeten hebben op gebruik op lange termijn.

Hoewel onderzoek op grote schaal inzake orale contraceptiva in het algemeen vanuit verschillende centra zal moeten worden uitgevoerd, dienen in de totale analyse alleen gegevens te worden opgenomen van die centra welke uitgebreide ervaring met het produkt hebben opgedaan.

c) **Studies voor toelating**

Het opnemen van de anamnese en een klinisch onderzoek ten tijde van de toelating tot de proef moeten een nauwkeurige lijst opleveren van alle risicofactoren, relatieve contra-indicaties of andere elementen die later van belang kunnen zijn bij de beoordeling van de doeltreffendheid en vermoede ongewenste bijwerkingen; het gaat hierbij bij voorbeeld om:

— leeftijd,
— obesitas,
— rookgewoonten,
— alcoholisme,
— hart- en vaatziekten,
— psychische afwijkingen of symptomen,
— migraine,
— endocriene en stofwisselingsafwijkingen,
— epilepsie,
— anemie,
— afwijkingen aan het hemostatische systeem,
— nierafwijkingen,
— leverafwijkingen,
— tumoren.

Het obstetrische, gynaecologische en anti-conceptionele verleden van de deelneemster zou bekend moeten zijn en even tevoren of ten tijde van het onderzoek ingenomen geneesmiddelen dienen te worden genoteerd.

De resultaten voor sommige van bovenbedoelde punten kunnen er uiteraard toe leiden dat sommige deelneemsters van het onderzoek worden uitgesloten.

d) **Weergave van de gegevens**

Bij een onderzoek over contraceptiva wordt aanbevolen om de individuele gegevens van de deelneemsters op een naar behoren erkend formulier weer te geven, zoals het formulier dat door de Wereldgezondheidsorganisatie wordt aanbevolen. Medewerkers aan het onderzoek zouden de deelneemsters ten minste om de drie maanden moeten kunnen zien.

Alle deelneemsters die bij een dergelijk onderzoek zijn betrokken dienen op gezette tijden gynaecologisch te worden onderzocht, met inbegrip van een uitstrijkje van de baarmoederhals en een onderzoek van de borsten, gewicht en bloeddruk, glucosespiegel van de urine en een nauwkeurig overzicht van de menstruatieanamnese en van alle verdachte ongunstige bijwerkingen. Door de deelneemsters vermelde ongunstige bijwerkingen, alsmede tijdens het onderzoek optredende ziektes, dienen te worden genoteerd, evenals eventuele veranderingen in de libido.

Een gedeelte van de deelneemsters dient te worden betrokken bij een nauwkeurig laboratoriumonderzoek ten einde eventuele wijzigingen vast te stellen van het normale endometrium, leverfunctie, vetmetabolisme, hematologische parameters, proteïnespectrum, serumelektrolyten, urinesamenstelling, adrenalineactiviteit, koolhydratenmetabolisme en andere parameters waarvan op grond van de farmacologische en toxicologische gegevens kan worden verwacht dat zij worden beïnvloed. Indien duidelijke afwijkingen worden vastgesteld dient de patiënte

klinisch te worden onderzocht en moeten de resultaten worden genoteerd ongeacht de vraag of zij aan het onderzoek blijft deelnemen.

Alle deelneemsters die tot het onderzoek worden toegelaten, ongeacht de aanwezigheid van een aantal risicofactoren of functionele afwijkingen ten tijde van de toelating, dienen tijdens het onderzoek regelmatig op deze punten te worden onderzocht.

Bij falen van het contraceptivum dienen gegevens over de zwangerschap en de toestand van de neonatus of het embryo te worden genoteerd en dient te worden beoordeeld in hoeverre de deelneemster zelf kan hebben gefaald.

Indien een deelneemster zich terugtrekt van het onderzoek dienen de redenen daarvoor te worden genoteerd; steeds wanneer dat mogelijk is, zal betrokkene in het oog moeten worden gehouden ten einde na te gaan op welk tijdstip de menstruatie en de vruchtbaarheid weer normaal zijn en of effecten op een later intredende zwangerschap kunnen worden waargenomen.

Nacontrole: indien bij een deelneemster een significante verandering in stofwisselingsfuncties wordt waargenomen, dient deze na afloop van het onderzoek onder controle te blijven om na te gaan of en zo ja, wanneer deze functies weer normaal worden.

e) **Analyse van de gegevens**

i) *Algemeen*

Gegevens inzake de doeltreffendheid, de controle op de cyclus, negatieve reacties en laboratoriumonderzoek moeten zowel voor het hele onderzoekprogramma als voor de individuele studies worden ingediend; tevens dient te worden nagegaan in hoeverre er tussen deze gegevens en factoren die op de resultaten van invloed kunnen zijn, verband bestaat.

ii) *Doeltreffendheid*

Indien zich tijdens de studie zwangerschappen hebben voorgedaan, dient een nauwkeurige analyse van elk individueel geval te worden overgelegd.

iii) *Controle op de cyclus*

Gegevens inzake de controle op de cyclus dienen op zodanige wijze te worden weergegeven dat daaruit duidelijk het voorkomen en de ernst van menstruele afwijkingen, spotting, doorbraakbloedingen en amenorroe blijken en dat alle variaties daarin tussen individuen of over een gegeven periode kunnen worden afgelezen. Het is nuttig te vermelden in hoeverre deze afwijkingen door de deelneemsters en de onderzoekers als aanvaardbaar werden beschouwd.

iv) *Resultaten van laboratoriumonderzoek*

Abnormale resultaten van laboratoriumonderzoek dienen onder meer te worden geanalyseerd met het oog op een mogelijk verband tussen die resultaten en de resultaten van het klinische onderzoek van de betrokken deelneemsters.

f) **Absolute en relatieve doeltreffendheid en veiligheid**

Een oraal contraceptivum zal waarschijnlijk als doeltreffend worden beschouwd indien de mate van doeltreffendheid als voorbehoedmiddel, die in de praktijk door een normale populatie bij gebruik van het produkt wordt bereikt, niet geringer is dan die welke in de regel wordt bereikt met andere anticonceptiemiddelen die op grote schaal worden toegepast. Een iets geringere mate van doeltreffendheid kan aanvaardbaar zijn indien daar voordelen op het gebied van veiligheid en tolerantie tegenover staan en indien de kansen op falen van het contraceptivum kunnen worden gekwantificeerd en in de voor de gebruikster bestemde bijsluiter duidelijk worden uitgelegd.

Een oraal contraceptivum zal waarschijnlijk als onschadelijk worden beschouwd indien de ongewenste bijwerkingen niet ernstiger zijn of langer aanhouden dan bij gebruikelijke orale contraceptiva en onder voorwaarde dat gebruik op lange termijn niet leidt tot een blijvende verstoring van de menstruatiecyclus, noch tot blijvende veranderingen na beëindiging van de toediening.

g) **Onderzoek nadat het middel op de markt is gebracht**

Hoewel krachtens de Richtlijnen 65/65/EEG en 75/318/EEG geen onderzoek moet worden uitgevoerd nadat de middelen op de markt zijn gebracht, worden indieners van aanvragen voor het op de markt brengen van orale contraceptiva van een nieuw type met nadruk verzocht de mogelijkheid te overwegen continu klinisch onderzoek op lange termijn en controlewerkzaamheden uit te voeren nadat de betrokken middelen werden gelanceerd; dat zal de beoordeling van rapporten over veronderstelde ongewenste bijwerkingen aanzienlijk vergemakkelijken.

BIJLAGE V

VOOR GEBRUIKSTERS BESTEMDE INFORMATIE OVER ORALE CONTRACEPTIVA

1. ALGEMEEN

Deze toelichting is bedoeld aan te geven wat aan informatie over orale contraceptiva moet worden verstrekt aan de gebruiksters van deze produkten, bij voorbeeld in de bijsluiter (artikel 6 van Richtlijn 75/319/EEG). In dit verband moet worden opgemerkt dat:

a) deze toelichting uitsluitend bestemd is voor de gebruikster; hij is derhalve selectief en niet in wetenschappelijke termen gesteld. Indien de bijsluiter ook geacht wordt informatie te bevatten die bestemd is voor arts of apotheker, dan dient hij veel uitgebreider te zijn; in dat geval verdient het aanbeveling deze technische voorlichting gescheiden te houden van de informatie bestemd voor de gebruikster;

b) deze toelichting is opgesteld in het licht van de huidige kennis en slaat op orale contraceptiva die progestagenen en oestrogenen bevatten, die worden gebruikt voor het remmen van de ovulatie. Voor andere types contraceptiva moet de tekst wellicht worden aangepast;

c) deze toelichting slechts een algemeen model is; in sommige situaties kan het wenselijk worden geacht meer gedetailleerde of uitgebreide informatie te verstrekken of gedeelten weg te laten, die in de nationale situatie niet relevant zijn;

d) deze toelichting dient te worden gepresenteerd op een wijze die voor de gemiddelde gebruikster gemakkelijk te bevatten is;

e) de volgorde waarin de informatie wordt verstrekt niet behoeft overeen te komen met die welke in deze toelichting werd aangehouden.

2. AARD VAN HET PRODUKT

De aard van het produkt en het doel/de doeleinden waarvoor het is bestemd dienen te worden vermeld. Dat betekent dat in gevallen waarin een produkt voor gebruik als oraal contraceptivum én als gynaecologisch geneesmiddel in aanmerking komt, hierop duidelijk moet worden gewezen.

3. RAADPLEGING VAN DE ARTS

Onder dit hoofd dienen bij voorbeeld verklaringen met de volgende inhoud te worden opgenomen:

a) „Raadpleeg de arts alvorens met het innemen van dit middel te beginnen; hij is de enige die kan beoordelen of het middel voor u geschikt is. Raadpleeg de arts eveneens alvorens van een oraal voorbehoedsmiddel over te stappen op een ander.

b) Onder sommige omstandigheden is het in het algemeen niet aanbevelenswaardig orale contraceptiva in te nemen. Van bijzonder belang is het de arts te laten weten of u ooit geleden hebt aan één van de volgende aandoeningen:

— bloedproppen in benen of longen,

— beroerten, hartaanvallen of angina pectoris,

— bekende of vermoede kanker of gezwellen,

— ongebruikelijke vaginale bloedingen met onbekende oorzaak,

— geelzucht.

Om dezelfde redenen zou u de arts ook moeten laten weten of er redenen aanwezig zijn om te veronderstellen dat u reeds zwanger bent.

c) Onder sommige omstandigheden kan de arts er de voorkeur aan geven bijzondere voorzorgsmaatregelen te treffen of hij kan het gebruik van een ander type voorbehoedsmiddel aanraden. Let erop dat hij op de hoogte is van het feit dat u, ongeacht wanneer, last hebt gehad van:

— afwijkingen aan de borst of afscheidingen uit de tepel,

— suikerziekte,

— hoge bloeddruk,

— hoog vetgehalte van het bloed,

— migraine,

— hartziekten,

— nierziekten,

— epilepsie,

— doofheid,

— geestelijke depressies,

— baarmoederfibromen,

— galblaasaandoeningen.

Om dezelfde redenen dient u de arts op de hoogte te stellen van uw rookgewoonten (vooral omdat zwaar roken de kans op bepaalde bijwerkingen kan vergroten) en van alle geneesmiddelen die u vaak moet nemen met inbegrip van pijnstillers.".

4. GEBRUIKSAANWIJZING

Onder dit hoofd dienen te worden vermeld:

a) Duidelijke instructies inzake:

— de dag waarop het eerste tablet moet worden ingenomen,

— het uur van de dag waarop het tablet moet worden ingenomen (indien zulks van belang is),

— de periode waarin het middel tijdens iedere cyclus moet worden ingenomen,

— de volgorde waarin de tabletten moeten worden ingenomen (indien deze in de verpakking in een bepaalde volgorde zijn opgenomen),

— de dag waarop de tweede en volgende behandelingscyclussen dienen te beginnen.

b) Aan de gebruikster dient duidelijk advies te worden verstrekt over hoe zij dient te handelen indien:

— zij het innemen van een of meer tabletten is vergeten,

— na het beëindigen van het innemen geen bloeding optreedt.

c) Er dient te worden gewaarschuwd voor omstandigheden waaronder de betrouwbaarheid van het middel ongunstig kan worden beïnvloed. Deze hangen van aard en samenstelling van het produkt, maar daaronder kan ook de eerste behandelingscyclus vallen (vooral indien vroeger een preparaat met een hogere dosis werd gebruikt), gelijktijdig gebruik van bepaalde andere geneesmiddelen en het feit dat de gebruikster moet braken of lijdt aan ernstige diarree.

5. ALGEMENE INFORMATIE EN ADVIEZEN

a) De mate van betrouwbaarheid van het preparaat dient in algemene termen te worden vermeld.

b) De gebruikster dient te worden geadviseerd iedere arts of chirurg die zij om welke reden dan ook raadpleegt mede te delen dat zij orale contraceptiva slikt, aangezien dit van belang kan zijn voor de diagnose of voor de behandeling.

c) De gebruikster moet worden aanbevolen de dokter die het middel heeft voorgeschreven nogmaals te raadplegen bij regelmatige tussenpozen, welke met hem zijn overeengekomen, en bovendien:

— indien zich bij het innemen ernstige symptomen voordoen,

— indien zij enige reden heeft om aan te nemen dat zij zwanger is geworden,

— alvorens opnieuw met de behandeling te beginnen na een onderbreking,

— alvorens opnieuw met de behandeling te beginnen na zwangerschap of tijdens de lactatie.

d) De gebruikster dient erop te worden gewezen wat er waarschijnlijk geschiedt zodra zij ophoudt het middel in te nemen (bij voorbeeld het tijdstip waarop de volgende periode begint en van welk ogenblik af zij weer vruchtbaar is); haar moet worden aangeraden de dokter nogmaals te raadplegen indien er tijdens die periode iets ongebruikelijks gebeurt.

e) Indien een gebruikster zwanger wenst te worden, moet haar worden aangeraden hiermee te wachten tot drie maanden na beëindiging van het gebruik van het produkt, zodat de voortplantingsfunctie weer volledig met het oorspronkelijke schema overeenstemt.

6. ONGEWENSTE BIJWERKINGEN

a) Veelvuldig voorkomende ongewenste bijwerkingen moeten worden vermeld, waarbij moet worden opgegeven of zij in het algemeen meer voorkomen in het begin van de behandeling. In dit verband dienen te worden genoemd aandoeningen van het maag-darmkanaal, lichte hoofdpijn, spanning of opzetten van de borsten, enige gewichtstoename, chloasma en lichte depressie. Het effect op de menstruatiecyclus dient te worden beschreven in termen die zijn aangepast bij het betrokken produkt.

b) Minder gebruikelijke maar ernstige ongewenste bijwerkingen dienen te worden vermeld, meer in het bijzonder trombose en cholestase; een lijst van waarschuwingssignalen die het onmiddellijk raadplegen van de arts rechtvaardigen dient te worden verstrekt; hieronder vallen:

— afscheiding uit de tepel en de vorming van knobbeltjes in de borst,

— ernstige verstoring van de menstruatiecyclus,

— sterke vaginale afscheiding,

— duizeling, flauwvallen,

— geelzucht,

— plotselinge vermindering van het gezichtsvermogen,

— plotselinge pijn in borst of buik,

— pijn in of opzetting van de benen,

— zware hoofdpijn of migraine,

— enig ander onverwacht symptoom.

BIJLAGE VI

TECHNISCHE LIJSTEN VOOR ANTIMICROBIËLE GENEESMIDDELEN

1. ALGEMEEN

Wegens de vele antimicrobiële produkten die beschikbaar zijn en de complexiteit van de informatie over ieder van die produkten, die noodzakelijk is wil men voor een bepaald geval het meest geschikte produkt kunnen kiezen en optimaal aanwenden, verdient het aanbeveling de inhoud van de technische informatie betreffende dergelijke produkten tot op zekere hoogte te standaardiseren.

Het is niet de bedoeling om met dit document bestaande of toekomstige, nationale of internationale richtsnoeren voor de inhoud van „technische lijsten", „data sheets", „fiches techniques" of „package inserts" te vervangen of te wijzigen, wel aan te geven waarop bij de opstelling van dergelijke documenten voor antimicrobiële geneesmiddelen speciaal moet worden gelet en hoe de informatie het best kan worden geredigeerd.

Deze toelichting geldt voor alle antimicrobiële geneesmiddelen, ongeacht de wijze van toediening of de farmaceutische vorm.

Bij de bepaling van de inhoud van de informatie betreffende een antimicrobieel geneesmiddel mogen alleen vergelijkingen met andere antimicrobiële agentia, die met hun algemene benaming dienen te worden vermeld, worden gemaakt indien deze van essentieel belang zijn om het juiste gebruik van het produkt te begrijpen.

Daar de mogelijkheid bestaat dat in de resistentie van de micro-organismen veranderingen optreden, moeten technische lijsten voor antimicrobiële agentia van een datum zijn voorzien en dienen zij waar nodig te worden herzien.

2. ALGEMENE INHOUD

De tekst moet de volgende afdelingen omvatten, en deze moeten zijn ingedeeld en van opschriften voorzien in overeenstemming met artikel 4 A van Richtlijn 65/65/EEG:

— Samenstelling,
— Microbiologie,
— Farmacokinetica,
— Indicaties,
— Contra-indicaties,
— Gebruik tijdens zwangerschap,
— Gebruik tijdens lactatie,
— Waarschuwingen,
— Voorzorgen,
— Interacties,
— Dosering en andere aanwijzingen voor het gebruik,
— Ongewenste reacties,
— Toxicologie bij de mens en behandeling van overdosering,
— Opslag en stabiliteit,
— Verpakkingsvorm.

Niet alle afdelingen van dit document zullen precies van toepassing zijn op iedere soort of aanbiedingsvorm van een antimicrobieel middel. Bij bepaalde uitwendig gebruikte of via de mond toegediende geneesmiddelen die in geringe mate worden geabsorbeerd, zal het bij voorbeeld voldoende zijn dit te vermelden in plaats van een gedetailleerde farmacokinetica op te nemen; indien evenwel de mate waarin een dergelijk geneesmiddel wordt opgenomen aanzienlijk toeneemt in omstandigheden zoals een beschadiging van huid of ingewanden, moet dit worden vermeld.

De volgende afdelingen zijn voor antimicrobiële agentia bijzonder relevant:

a) **Microbiologie**

De indeling, de aard en de wijze van werking van het geneesmiddel moeten worden aangegeven. Groepen micro-organismen die gevoelig zijn voor het geneesmiddel dienen te worden vermeld. Deze gegevens moeten zijn gebaseerd op proeven waarbij gebruik wordt gemaakt van talrijke nog niet lang geleden geïsoleerde en epidemiologisch niet-verwante stammen van iedere soort waarvoor een effect wordt genoemd. In dit verband moet speciale aandacht worden besteed aan micro-organismen die bijzonder gevoelig of ongevoelig zijn, vooral wanneer dit gezien de aard van het geneesmiddel onverwacht is. In de tekst moet worden vermeld in welke mate, hoe snel en onder welke omstandigheden de resistentie kan toenemen. Het voorkomen van een kruisresistentie met andere antimicrobiële agentia moet worden vermeld. Breekpunten moeten zoveel mogelijk worden aangegeven.

Indien gegevens betreffende de minimale bacteriegroei-remmende concentratie (minimal inhibitory concentration, MIC) worden opgenomen, moet een dergelijke informatie, wil zij iets betekenen, aan de volgende standaarden voldoen:

— gevoelige micro-organismen moeten in groepen worden ingedeeld in een overzichtstabel in stijgende orde van MIC-waarden;

— de microbiologische methoden die werden toegepast voor de bepaling van de MIC-waarden moeten in het kort worden gespecificeerd, bij voorbeeld grootte van het inoculum, oorsprong van de organismen en aantal aan de proef onderworpen stammen, medium en datum van het onderzoek;

— indien het verschil tussen de MIC- en de MBC-waarden (minimale bacterie-dodende concentratie — minimal bactericidal concentration) zeer klein of zeer groot is, moet dit worden vermeld. Indien gedurende het therapeutische gebruik concentraties worden gevormd die bacterie-dodend zijn in vitro kan dit worden vermeld voor zover het klinisch relevant is; de betrokken micro-organismen en de plaats van de concentraties moeten worden genoemd.

Indien een significante graad van synergisme of antagonisme met andere antimicrobiële geneesmiddelen is waargenomen, moet dit worden vermeld.

b) **Farmacokinetica**

Het verdient aanbeveling de informatie betreffende de farmacokinetica bij de mens in de subafdelingen absorptie, verspreiding, biotransformatie en uitscheiding te groeperen.

i) *Biologische beschikbaarheid en absorptie*

De biologische beschikbaarheid van het werkzame geneesmiddel moet worden vermeld.

Factoren die van grote invloed zijn op de mate waarin en de snelheid waarmede het geneesmiddel wordt geabsorbeerd, dienen te worden genoemd.

ii) *Verspreiding en niveaus in plasma*

Bij antimicrobiële geneesmiddelen moet klinisch relevante informatie over de verspreiding worden verstrekt.

Van bijzonder belang zijn hierbij:

— het gemiddelde maximumgehalte en het laagste gehalte in serum of plasma na toediening volgens de regels dient te worden opgegeven, onder vermelding van de toegediende dosis, de dosering en de tussenpozen tussen de momenten waarop een maximumconcentratie wordt bereikt. Indien er een grote individuele variatie voor wat betreft de concentratie van het geneesmiddel wordt waargenomen, moet dit worden vermeld;

— halveringstijd in plasma;

— doordringing in andere lichaamsvochten voor zover dit te maken heeft met de indicaties en/of de toxiciteit;

— in geval van intracellulaire doordringing van het geneesmiddel dient dit te worden vermeld;

— indien de verspreiding overwegend extracellulair is, volstaat het de vrije concentratie van het geneesmiddel in plasma op te geven;

— voor zover een en ander te maken heeft met het therapeutische gebruik moeten organen of weefsels waarin het geneesmiddel slechts weinig doordringt (bij voorbeeld ogen, prostaat, centraal zenuwstelsel) worden genoemd;

— indien uit onderzoek aan dieren blijkt dat het geneesmiddel zich in bijzondere organen of weefsels opstapelt en dit klinisch of toxicologisch relevant is, moet dit worden vermeld.

iii) *Biotransformatie*

Het biotransformatiepatroon moet worden aangegeven; bij antimicrobiële geneesmiddelen is het van groot belang de beschikbare gegevens te vermelden met betrekking tot de metabolieten die relevante antimicrobiële of toxische effecten hebben.

iv) *Uitscheiding*

De uitscheidingspatronen van het geneesmiddel en de belangrijke metabolieten ervan dienen te worden aangegeven. Excretie via de urine, de gal en de faeces moet worden opgegeven in percentage van de totale toegediende dosis; waar dit klinisch relevant is moeten de concentraties die naar alle waarschijnlijkheid zullen worden bereikt worden genoemd. Voor zover de uitscheiding via sputum te maken heeft met de indicaties, dient zij te worden vermeld.

c) **Indicaties**

Het moet duidelijk zijn dat het geneesmiddel alleen aangewezen is voor ziekten die worden veroorzaakt door micro-organismen die voor dat geneesmiddel gevoelig zijn. Dan nog is het wenselijk de indicaties van een nieuw antimicrobieel geneesmiddel te beperken ten einde de nuttigheid ervan gedurende een zo lang mogelijke periode te behouden.

Er mag een kort overzicht worden gegeven van de organen en weefsels waarvan de aandoeningen met succes met het geneesmiddel kunnen worden behandeld. Het is niet gewenst specifieke ziekten te vermelden, tenzij het klinische nut van een geneesmiddel alleen kan worden aangegeven aan de hand van een bijzondere ziekte of indien het nodig is aan te geven dat het geneesmiddel ongeschikt is voor de behandeling van een bijzondere ziektetoestand. Indien profylactische indicaties worden genoemd, is het gepast de betrokken ziekten in algemene of specifieke bewoordingen te vermelden, voor zover de deugdelijkheid van het geneesmiddel ten aanzien van het beoogde doel op adequate wijze is aangetoond.

Algemene indicatiegebieden (bij voorbeeld „chirurgicale infecties", „pediatrische infecties") worden niet aanvaard.

Indien het in bepaalde gevallen beter is het geneesmiddel in een andere vorm toe te dienen, moet dit worden vermeld.

d) **Gebruik tijdens lactatie**

Men moet aangeven of het geneesmiddel wordt uitgescheiden via de melk en of er risico's zijn voor sensitisatie van het kind.

e) **Waarschuwingen**

Andere antimicrobiële geneesmiddelen waarmede een kruissensitiviteit en/of een kruisresistentie kan ontstaan, moeten worden aangegeven.

f) **Dosering en andere gebruiksaanwijzingen**

De gebruikelijke doses in de verschillende klinische situaties waarin het geneesmiddel werkzaam is en die sterk uiteen kunnen lopen, moeten worden aangegeven.

In dit verband moet speciaal worden vermeld of de doses moeten worden aangepast bij niergebreken of bij gelijktijdige aanwezigheid van een andere ziekte en of het geneesmiddel mag worden toegediend aan zeer jonge en zeer oude mensen.

Indien het geneesmiddel mag worden gebruikt bij kinderen en bij pasgeborenen en prematuur geborenen moet worden voorzien in een doseringsschema voor kinderen beneden de drie jaar, waarin de dosis per kg of m^2 per dag is aangegeven. Met betrekking tot oudere kinderen en volwassenen mag een totale dosis worden aangegeven.

Voor zover relevant, moet een speciale dosering voor bejaarden worden aangegeven, in het bijzonder wanneer dit wegens fysiologisch verval van de nierfunctie noodzakelijk is.

De maximale totale dosis, die over de hele tijd van de behandeling veilig kan worden gebruikt, moet telkens wanneer zij bekend is, worden vermeld. Het verenigbaar zijn met infusies moet worden aangegeven indien het geneesmiddel naar alle waarschijnlijkheid op die wijze zal worden toegediend.

BIJLAGE VII

VEREISTEN INZAKE KLINISCHE PROEVEN MET GENEESMIDDELEN DIE VOOR LANGDURIGE TOEDIENING ZIJN BESTEMD

INLEIDING

De algemene vereisten voor klinische proeven zijn opgenomen in Richtlijn 75/318/EEG, deel III. Deze toelichting geldt voor de klinische proeven, die waarschijnlijk zullen worden geëist ten aanzien van geneesmiddelen die voor langdurige toediening zijn bestemd. Bij het ondernemen en opzetten van onderzoek op lange termijn, dat moet worden uitgevoerd voordat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, dient rekening te worden gehouden met de specifieke problemen waarmede men met betrekking tot iedere soort geneesmiddel en ziekte wordt geconfronteerd; de toelichting die hierna wordt gegeven heeft een algemeen karakter en sluit geen specifieke aanbevelingen voor speciale therapeutische klassen uit.

1. DEFINITIE VAN LANGDURIGE TOEDIENING

a) Het Comité voor farmaceutische specialiteiten omschreef het begrip „langdurige toediening" in zijn toelichting betreffende geneesmiddelen met kankerverwekkende effecten als volgt: „indien het medicament waarschijnlijk regelmatig wordt toegediend gedurende een lange levensperiode (ten minste zes maanden continu of frequent intermitterend gebruik zodat de patiënt vergelijkbaar lang wordt blootgesteld)".

b) Derhalve kan de behandeling met geneesmiddelen worden ingedeeld als volgt:

i) occasioneel, bij voorbeeld het niet frequente gebruik van een pijnstillend middel tegen occasionele kies- of hoofdpijn, de voorschrijving van een antibioticum dat vermoedelijk niet herhaaldelijk zal worden toegediend, of een narcosegas. Dit is geen langdurige toediening;

ii) intermitterende toediening, bij voorbeeld een antibioticum dat geregeld voorgeschreven wordt tegen chronische bronchitis, of de regelmatige toediening van een pijnstillend middel tegen dysmenorroe;

iii) langdurige toediening
iv) levenslange toediening

} bij voorbeeld bij de behandeling van epilepsie, hypertensie, reumatoïde artritis of hartverlamming.

De categorieën iii) en iv) worden als langdurige toediening beschouwd en zullen van toepassing zijn op elk geneesmiddel indien dit geneesmiddel volgens de courante medische praktijk naar alle waarschijnlijkheid in een van deze twee categorieën wordt ingedeeld, zonder dat daarbij rekening wordt gehouden met bijzondere aanbevelingen van de betrokken maatschappij. Of categorie ii) in de zin van het onderhavige richtsnoer al dan niet als langdurige toediening moet worden aangemerkt, zal van de omstandigheden in het afzonderlijke geval afhangen, vooral van de aard van de aandoening, maar ook van de risico's die er wellicht aan zijn verbonden en van de mate waarin de verbinding in kwestie nieuw is. De gegeven voorbeelden zijn ter illustratie vermeld en vormen geen exclusieve lijst.

2. ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAMHEID VAN HET GENEESMIDDEL DOOR MIDDEL VAN LANGDURIG ONDERZOEK

a) De behoefte aan bewijsmateriaal in verband met de werkzaamheid van het geneesmiddel op lange termijn laat doorgaans vermoeden dat de werkzaamheid op korte termijn voor ieder gebruik dat wordt voorgesteld bewezen is aan de hand van zorgvuldig gecontroleerd onderzoek met de bereiding en de dosering die worden voorgesteld. Bovendien moet worden bewezen dat de werkzaamheid wordt gehandhaafd bij langdurige of bij herhaalde onderbroken toediening.

b) Indien relevante objectieve criteria in verband met de werkzaamheid voorhanden zijn, moet hieraan de voorkeur worden gegeven boven subjectieve criteria.

c) De patiënten die bij de proeven worden betrokken, moeten goed worden gedefinieerd ten aanzien van de diagnose en de aanwezigheid van risicofactoren. Voorts moeten zij zo representatief mogelijk zijn voor de bevolkingsgroepen die later met het bewuste geneesmiddel zullen worden behandeld. In het bijzonder de extreme leeftijdsgroepen (bejaarden en kinderen) moeten op passende wijze zijn vertegenwoordigd.

Zoals voor de werkzaamheid in het algemeen moet voor ieder voorgesteld gebruik bewijsmateriaal worden overgelegd dat is verkregen aan de hand van zorgvuldig gecontroleerd onderzoek, dat telkens is uitgevoerd met een geschikt aantal vergelijkbare patiënten met het oog op de wetenschappelijke deugdelijkheid en met geschikte en duidelijk gedefinieerde eindpunten als criteria van werkzaamheid.

Het aantal proefpersonen moet groot genoeg zijn om adequate significante verschillen aan het licht te brengen. Indien er geen significante verschillen aan de hand van controlegeneesmiddelen worden waargenomen, is het nodig door berekening van de machts- of betrouwbaarheidsintervallen aan te tonen dat de gevoeligheid van de proef groot genoeg was om relevante verschillen aan te tonen.

Normaliter moeten gerandomiseerde en zorgvuldig gecontroleerde proeven worden uitgevoerd; in de gevallen waarin dit van toepassing is, moet een placebo worden toegediend.

Extra bewijzen van werkzaamheid kunnen worden verstrekt aan de hand van andere soorten onderzoek, dat dan wel zorgvuldig opgezet en uitgevoerd moet zijn.

De duur van het onderzoek kan verschillen volgens het met de proeven beoogde doel en de aard van het geneesmiddel. De periode van onderzoek moet evenwel lang genoeg zijn om rekening te kunnen houden met alle spontane variaties in het verloop van de ziekte, de mogelijke effecten van het geneesmiddel op het verloop van de aandoening en de veranderingen die de uitvoering waarschijnlijk zal ondergaan.

Indien men veronderstelt dat het verloop van de ziekte of de reactie op de behandeling door seizoenschommelingen zullen worden beïnvloed, dient met die schommelingen rekening te worden gehouden bij de uitwerking van de proeven en de interpretatie van de resultaten ervan.

De evaluatie van de resultaten dient altijd ten minste één analyse van alle voor de behandeling aangewezen patiënten en controlegroepen, met inbegrip van alle stopzettingen van de behandeling om welke reden ook, te omvatten. Waarom bepaalde patiënten niet tot het einde van de onderzoekperiode zijn behandeld, dient waar mogelijk te worden vermeld. Een uitgebreide beschrijving van alle kritische gebeurtenissen is vereist, zelfs van gebeurtenissen die zich na de stopzetting van de behandeling hebben voorgedaan.

d) Indien de werkzaamheid is vastgesteld aan de hand van onderzoek op korte termijn, waarbij hogere doses zijn toegediend dan de doses die voor het langdurige onderzoek worden voorgesteld, moet het bewijs van de werkzaamheid berusten op een adequaat aantal bij het onderzoek betrokken personen waaraan de feitelijke dosis is toegediend dan wel een dosis die binnen het voorgestelde doseringsspectrum is gelegen.

3. ONDERZOEK NAAR DE VEILIGHEID DOOR MIDDEL VAN LANGDURIG ONDERZOEK

a) Zoals ten aanzien van geneesmiddelen die bestemd zijn om gedurende korte tijd te worden toegediend, is het van belang dat het bewijs wordt geleverd dat toezicht is uitgeoefend op een adequaat aantal patiënten, ten einde de mogelijkheid van het voorkomen van frequente en ernstige ongewenste bijwerkingen uit te sluiten en de frequentie van minder ernstige complicaties vast te stellen. Beweringen als zouden slechts in relatief zeldzame gevallen ongewenste reacties optreden, dienen door vergelijkend onderzoek te worden gestaafd.

De klinische proeven in hun geheel moeten doorgaans gegevens omvatten over een grote en representatieve groep patiënten (bij voorbeeld 100) die gedurende ten minste twaalf maanden met het geneesmiddel moeten worden behandeld, los van de indicaties. In bepaalde gevallen zal de aanvrager van een vergunning misschien het onderzoek van een groter aantal patiënten (200 – 300) gedurende een kortere periode (zes maanden) kunnen rechtvaardigen. Dit kan in het bijzonder relevant zijn bij geneesmiddelen die voor intermitterende toediening zijn bestemd. Indien de enige indicatie voor het geneesmiddel een zeldzame ziekte is, kan een kleiner aantal patiënten aanvaardbaar worden geacht.

Deze patiënten moeten volledig worden gecontroleerd op ongewenste reacties van klinische, biochemische en hematologische aard. Voor bepaalde geneesmiddelen zou het bovendien nuttig zijn het effect op het immuniteitssysteem te kennen. De juiste vereisten zullen uiteraard verschillen volgens de aard van het geneesmiddel en de aandoening en de bekende bijwerkingen van verwante verbindingen. In de regel zal deze streng gecontroleerde groep natuurlijk slechts een deel omvatten van de klinische proeven in hun geheel die betrekking hebben op de langdurige toediening. Voor zover beschikbaar moeten gegevens met betrekking tot individuele patiënten die het geneesmiddel langere tijd hebben ontvangen, worden overgelegd.

b) Voorts dient aan de volgende specifieke punten aandacht te worden besteed met betrekking tot ieder geneesmiddel dat voor langdurige toediening wordt voorgesteld.

i) Aan de hand van geen enkel onderzoek dat wordt uitgevoerd voordat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, kan een volledig inzicht worden verkregen in de ongewenste reacties op lange termijn; in dit verband wordt er bij de fabrikanten op aangedrongen dat zij adequate controles zouden verrichten na het in de handel brengen.

ii) Er zijn bewijzen nodig met betrekking tot de opstapeling van het geneesmiddel bij toepassing van het voorgestelde doseringsschema, waarbij ook het bewijs moet worden geleverd dat dit schema veilig en geschikt is. Dergelijk bewijsmateriaal moet worden aangevuld met klinische bewijzen van veiligheid.

iii) Bij langdurige toediening is er klaarblijkelijk een grotere waarschijnlijkheid dat gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt; er dient dus bijzondere aandacht te worden besteed aan het vraagstuk van de interacties tussen geneesmiddelen.

iv) Indien er in bepaalde seizoenen ongunstige reacties kunnen optreden, bij voorbeeld fotosensibiliteit, moet het bewijs van de veiligheid dienovereenkomstig worden verstrekt. Indien bij bijzondere categorieën patiënten (bij voorbeeld bij bejaarden of bij kinderen) aan wie het geneesmiddel waarschijnlijk zal worden toegediend ongunstige reacties kunnen optreden, moet het bewijs van de veiligheid voor dergelijke patiënten worden geleverd.

v) Indien bij een bijzondere categorie patiënten bijwerkingen optreden en indien wordt beweerd dat het geneesmiddel veilig kan worden gebruikt voor categorieën waartoe die patiënten niet behoren, moet het bewijs van de veiligheid berusten op een adequaat aantal onderzochte personen uit de subgroep waarvoor het gebruik van het geneesmiddel wordt voorgesteld.

vi) Waar dit van toepassing is, moet worden uitgemaakt of er gewenningsverschijnselen dan wel opflikkeringen (rebound effects) zijn bij stopzetting van de toediening van het geneesmiddel. Dergelijke effecten moeten zoveel mogelijk worden onderscheiden van een loutere herverschijning van de aanvankelijke symptomen.

vii) Indien bij toediening van een hogere dan de voorgestelde dosis bijwerkingen optreden, moet het bewijs van de veiligheid berusten op een adequaat aantal onderzochte personen die een dosis uit het voorgestelde doseringsspectrum hebben ontvangen.

4. VASTE COMBINATIEPRODUKTEN

(zie EEG-richtsnoer voor vaste combinatieprodukten)

In principe is deze toelichting van toepassing op nieuwe vaste combinatieprodukten én op volledig nieuwe verbindingen. In afzonderlijke gevallen worden de vereisten evenwel vastgesteld volgens de aard van de verbindingen en de oorspronkelijkheid van het vaste combinatieprodukt en het gebruik dat voor dit produkt wordt voorgesteld.

BIJLAGE VIII

NIET STEROÏDALE ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN VOOR DE BEHANDELING VAN CHRONISCHE AANDOENINGEN

INLEIDING

Deze toelichting dient te worden gezien in het licht van de algemene bepalingen die zijn neergelegd in de Normen en Voorschriften (Richtlijn 75/318/EEG).

1. DEFINITIE

Dit document heeft betrekking op de indiening van aanvragen voor registratie van niet steroïdale anti-inflammatoire produkten die in de eerste plaats bestemd zijn voor de symptomatische behandeling op lange termijn van aandoeningen als reumatoïde artritis en osteoartrosis en andere aandoeningen van gewrichten, spieren en pezen. In verschillende talen worden voor deze geneesmiddelen gewoonlijk termen als „anti-reumatisch" en „anti-flogistisch" gebruikt.

Deze toelichting is niet in de eerste plaats bestemd om te worden toegepast op geneesmiddelen waarmede een remissie wordt beoogd.

2. STADIA VAN HET KLINISCHE ONDERZOEK

a) **Eerste onderzoek met patiënten op korte termijn (3 – 14 dagen)**

Het eerste klinische onderzoek met patiënten dient ter omschrijving van de anti-inflammatoire werking van het preparaat en van bepaalde ongewenste bijwerkingen bij toediening op korte termijn, alsmede voor het bij benadering vaststellen van het doseringsspectrum. Bij ten minste enkele proeven moet een placebo worden toegediend.

b) **Onderzoek met patiënten op middellange termijn (2 – 8 weken)**

Bij later, streng gecontroleerd onderzoek verdient het aanbeveling de anti-inflammatoire eigenschappen van het produkt bij verschillende doses te vergelijken met die van ten minste één ander uitvoerig bestudeerd middel van soortgelijke aard dat in volledig effectieve doses wordt verstrekt.

c) **Klinisch onderzoek op lange termijn** (zie ook Richtsnoeren voor geneesmiddelen die voor langdurige toediening zijn bestemd)

Het feit dat deze produkten bestemd zijn om gedurende zeer lange periodes te worden ingenomen, althans voor sommige indicaties, betekent dat het zowel uit een oogpunt van werkzaamheid als uit een oogpunt van veiligheid van het grootste belang is de effecten daarvan op lange termijn te bestuderen.

i) *Werkzaamheid*

Het patroon van de werkzaamheid op lange termijn voor dit soort geneesmiddelen kan doorgaans adequaat worden bepaald aan de hand van zorgvuldig gecontroleerd onderzoek over hoogstens zes maanden voor ieder van de grote indicaties die worden genoemd.

Indien met betrekking tot dergelijke geneesmiddelen in de eerste plaats de indicatie reumatoïde artritis wordt genoemd, moet een dergelijk onderzoek op lange termijn op die aandoening betrekking hebben. Bij het opzetten van deze proeven en bij de interpretatie van de daarbij verkregen resultaten dient rekening te worden gehouden met de bekende seizoenschommelingen bij reumatoïde artritis.

Indien als indicatie osteoartrosis of spondylitis ankylosans wordt genoemd, dan dient het onderzoek op lange termijn zich tevens uit te strekken tot deze aandoeningen, maar omvang en duur van dit soort werkzaamheden hangt af van het klinische bewijsmateriaal dat voor het middel beschikbaar is in zijn geheel, bij voorbeeld de beschikbaarheid van soortgelijke onderzoekingen bij reumatoïde artritis.

Bij klinisch onderzoek op lange termijn moet bijzondere aandacht worden besteed aan alle andere factoren die op het resultaat van invloed kunnen zijn, zoals andere behandelingswijzen. Gezien de lange duur van deze fase zullen de meeste patiënten gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden behandeld; dat moet worden vermeld. In het bijzonder en los van de soort proef (zie onder b) en c)) kan een analgetisch middel zonder concrete anti-inflammatoire werking als aanvullende therapie worden aangewend, indien de behoefte daaraan zich doet gevoelen. Een dergelijke behandeling dient afzonderlijk te worden vermeld.

ii) *Veiligheid*

Zie voor het aantal patiënten en de duur van de behandeling de richtsnoeren voor „Geneesmiddelen die voor langdurige toediening zijn bestemd".

De nauwkeurige eisen moeten tot op zekere hoogte van land tot land verschillen wegens klimatologische variaties; in gebieden met een meer gematigd klimaat worden dergelijke geneesmiddelen doorgaans het hele jaar door toegediend, terwijl men in warmere gebieden geneigd is de behandeling ermee in de zomer stop te zetten. Er moeten echter toch de nodige proeven worden opgezet om rekening te houden met eventuele seizoenschommelingen in de bijwerkingen.

De dosering en het toedieningspatroon moeten gelijk zijn aan die welke naar alle waarschijnlijkheid in de praktijk zullen worden toegepast. Onder de patiënten die bij de proeven worden betrokken, moet zich een groot aantal bejaarden bevinden.

3. ANALGETISCHE EN ANTIPYRETISCHE WERKING

Indien gesteld wordt of geïmpliceerd is dat het middel analgetisch werkt, moet zulks direct in naar behoren gecontroleerde studies worden onderzocht, die ook vergelijkingen met andere verbindingen en op korte termijn dubbelblindvergelijkingen met placebo's omvatten.

4. KLINISCHE PARAMETERS

De klinische parameters moeten bij alle studies van dien aard zijn dat men zich een duidelijk beeld kan vormen van de omvang waarin de aandoening, de symptomen en de fysieke functies worden beïnvloed. Bestaande reeksen criteria voor de diagnose en indeling van reumatoïde artritis kunnen hierbij als basis worden beschouwd.

5. EXTRAPOLATIE VAN DE RESULTATEN

Aangezien de verschillende aandoeningen van gewrichten, pezen, bursae enz., die in de regel met anti-inflammatoire en analgetische middelen worden behandeld, in pathologisch opzicht verschillen, is het van belang de therapeutische werking van een middel in verschillende types nauwkeurig omschreven en zorgvuldig gediagnostiseerde klinische omstandigheden te bestuderen. Extrapolatie van de resultaten naar een andere aandoening is alleen toelaatbaar indien beide aandoeningen in pathologisch en klinisch opzicht nauw met elkaar in verband staan. Indien als indicatie voor het geneesmiddel juveniele reumatoïde artritis wordt genoemd, moet dit worden bewezen aan de hand van onderzoek bij kinderen die aan deze ziekte lijden.

6. BIJWERKINGEN

Een zorgvuldig onderzoek naar bijwerkingen (aard, frequentie en ernst) is vereist. Indien de indiener stelt dat de frequentie van bepaalde bijwerkingen geringer is dan bij andere produkten van dit type, dan dient hiervoor het bewijs te worden geleverd via toediening in volledig effectieve doses. Bij de beoordeling van dit bewijsmateriaal moet bijzondere aandacht worden besteed aan de kwestie van gastro-intestinale tolerantie, invloed op bloed en hematopoiëse, invloed op de samenklontering van de bloedplaatjes en nadelige effecten die worden verwacht in het licht van farmacologisch en toxicologisch onderzoek op dieren en naar de mate waarin de belangrijkste ongunstige effecten in verband staan met de dosis.

Gegevens over de redenen voor uitvallers bij klinisch onderzoek dienen beschikbaar te zijn, aangezien die licht kunnen werpen op de ernst van de bijwerkingen.

Indien op grond van farmacologische en/of toxicologische gegevens de indruk ontstaat dat een middel de immuniteitsrespons kan stimuleren of onderdrukken dan wel significant kan inwerken op het immuniteitssysteem, dient bij toepassing van therapeutische doses te worden nagegaan of deze effecten klinisch van belang zijn.

7. ONDERLINGE INWERKING

Bij het klinische onderzoek dient aandacht te worden besteed aan de wijze waarop het middel en andere gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen op elkaar inwerken, hetgeen vaak het geval is bij bejaarden, en alle gelijktijdig voorgeschreven medicaties dienen zorgvuldig te worden genoteerd.

Gerichte studies over de mogelijkheid dat het middel en specifieke andere middelen die wel eens gelijktijdig zouden kunnen worden toegediend op elkaar inwerken, dienen te worden uitgevoerd indien er redenen zijn om aan te nemen dat deze mogelijkheid bestaat.

BIJLAGE IX

ANTI-EPILEPTICA/ANTICONVULSIVA

1. ALGEMEEN

Onderstaande aanbevelingen hebben primair betrekking op de klinische beoordeling van geneesmiddelen bestemd voor de behandeling op lange termijn van epileptische aandoeningen. Zorgvuldig geconcipieerde klinische onderzoekingen op lange termijn zijn daarom van wezenlijk belang. De resultaten daarvan zouden, naast die van studies op korte termijn van bepaalde aspecten van de werkzaamheid, de tolerantie en de veiligheid, moeten worden ingediend. Uit ervaring blijkt dat fabrikanten en artsen er goed aan doen om, ongeacht de vraag of zij hiertoe wettelijk verplicht zijn, dergelijke geneesmiddelen, ook nadat zij zijn geregistreerd en op de markt gebracht, te blijven bestuderen ten einde ongebruikelijke werkingen, ongewenste bijwerkingen op lange termijn of wijzigingen in de therapeutische werking over een langere periode op te sporen (zie ook Richtsnoeren inzake geneesmiddelen voor gebruik op lange termijn).

2. ONDERZOEKERS

Met uitzondering van de allereerste fase van het onderzoek inzake de tolerantie is het in het algemeen wenselijk dat de klinische beoordeling van anti-epileptica wordt uitgevoerd door klinici die bedreven zijn in de medische beoordeling en behandeling van epilepsie.

3. KEUZE VAN DE PATIËNTEN

Vooral in het beginstadium van het therapeutische onderzoek verdient het aanbeveling patiënten te kiezen die lijden aan één of meer types zorgvuldig gedefinieerde epileptische aanvallen, waarvan de frequentie bekend is. Patiënten die voor het voornaamste therapeutische onderzoek worden geselecteerd, zouden bij voorkeur moeten lijden aan een stabiele vorm van epilepsie en indien zij reeds geneesmiddelen krijgen toegediend, moet de therapeutische respons op deze eerder toegediende therapie bekend zijn. Sommige studies zouden ook onderzoek moeten omvatten van de therapeutische resultaten bij patiënten die in verschillende mate aan epilepsie lijden.

Wel wordt ingezien dat nieuwe anti-epileptica in het belang van de patiënten vaak in combinatie met andere bekende geneeskundige behandelingswijzen moeten worden beoordeeld en tijdens de eerste fasen van de evaluatie is deze benadering in het algemeen van wezenlijk belang. Patiënten die niet volledig onder controle zijn met bestaande geneesmiddelen, vormen een belangrijke subgroep voor studie gericht op de definitie van het werkingsspectrum van het nieuwe middel. In dergelijke gevallen is het van wezenlijk belang dat de voorgaande middelen zó lang worden toegediend tot een stabiel stadium is bereikt. De bloedspiegels bij deze voorgaande therapie moeten bekend en stabiel zijn en moeten ook na toediening van het nieuwe middel nog worden gecontroleerd. Zodra de werkzaamheid van het nieuwe middel in combinatie met andere is vastgesteld, is het eveneens van belang na te gaan hoe het middel werkt wanneer het alleen wordt verstrekt. Terwijl het eerste therapeutische onderzoek in het algemeen alleen zal worden uitgevoerd met ziekenhuispatiënten, is het van wezenlijk belang in de latere fasen de doeltreffendheid en de veiligheid van het te testen middel ook te bestuderen op lopende patiënten, met inbegrip van hen die zich met hun gewone werkzaamheden bezighouden.

4. FARMACOKINETICA EN BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID

Bij bestaande anti-epileptica zijn verschillende voorbeelden te vinden van kinetische problemen die van belang zijn voor de therapeutische controle (niet lineaire kinetica, wijzigingen in de eiwitbinding, actieve metabolieten enz.). Een zorgvuldig kinetisch onderzoek is daarom van bijzonder belang voor dergelijke middelen en dit zou ook het zoeken naar informatie moeten omvatten over de mate waarin kinetische parameters op klinisch relevante wijze van individu tot individu verschillen. Daarom zouden gegevens voor dergelijke parameters moeten worden ingediend van een behoorlijk aantal patiënten. Dit onderzoek staat vaak in nauw verband met dat betreffende de wijze waarop wisselwerkingen ontstaan (zie hieronder). De huidige anti-epileptica hebben bepaalde eigenschappen (zoals een nauwe therapeutische marge en/of een complexe verhouding tussen de dosis en de bloedspiegel) waardoor biologische beschikbaarheidsproblemen ontstaan. Indien de nieuwe stof chemische gelijkenis vertoont met bestaande geneesmiddelen dient aan deze problemen bijzondere aandacht te worden besteed (zie Richtsnoeren inzake biologische beschikbaarheid).

5. DOELTREFFENDHEIDSCRITERIA

Bij het begin van de studies is voortdurende waarneming wenselijk. In dit en in latere stadia is de daling van de aanvalfrequentie de voornaamste klinische parameter voor de doeltreffendheid. Bij de beoordeling van ambulante en vooral van petit-mal-patiënten kan toepassing van telemetrie aanbeveling verdienen. Tenminste bij sommige onderzoekingen dient de invloed op het elektro-encefalogram en op het gedrag systematisch te worden genoteerd, ongeacht het verband tussen deze invloed en de anticonvulsieve werking van het middel. In een later stadium dient de daling van zowel de frequentie als de ernst van de aanvallen onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden te worden gemeten. Het is van belang tevens het sociale functioneren en de arbeidscapaciteit te beoordelen. Ook de controle op het afnemen van ongunstige bijwerkingen verdient aanbeveling. Aangeraden wordt gegevens te verzamelen over de doeltreffendheid bij meer dan één doseringsniveau en controle op de serumspiegel toe te passen (zie punt 7).

6. VERGELIJKENDE STUDIES

Er dient te worden vermeden dat convulsieve patiënten alleen met placebo's worden behandeld, maar toepassing van vergelijkingen met placebo's zal mogelijk moeten zijn (en is waardevol) indien de beoordeling van de voordelen van een nieuw middel als toevoeging aan een bekende maar onvoldoende medicatie gewenst is. Ook bij de beoordeling van de invloed op sommige andere epilepsievormen (bij voorbeeld petit-mal) kan een nieuw middel worden getest tegenover placebo's. Aangezien een volledige vergelijking tegenover placebo's bij convulsieve patiënten niet steeds doenlijk of ethisch aanvaardbaar zal zijn, is het van belang in de latere stadia van de evaluatie gecontroleerde (willekeurig gespreide) klinische proeven te nemen waarbij het middel wordt vergeleken met andere geneesmiddelen of combinaties daarvan, die in de regel ter bestrijding van de betrokken aanvallen worden gebruikt.

7. BLOEDSPIEGEL

De dosis/respons-evaluatie (zowel de eigenlijke werking als de bijwerkingen die op de dosis berusten) mag niet als volledig worden beschouwd zolang er geen duidelijk inzicht is verkregen in de therapeutische en toxische marges van het middel, waartoe ook bloedspiegelonderzoek behoort. Dit laatste is van bijzonder belang indien het erom gaat te bepalen of controle op de bloedspiegel in de therapeutische situatie van betekenis is en in de praktijk zou moeten worden aanbevolen.

Indien andere parameters voor controle worden voorgesteld, zoals het gehalte in het speeksel, dient het belang en de betrouwbaarheid daarvan naar behoren te worden bestudeerd.

8. ONGUNSTIGE BIJWERKINGEN

Gebeurtenissen die zich tijdens de behandeling voordoen, dienen zorgvuldig te worden genoteerd; daarbij dient bijzondere aandacht te worden besteed aan neurologische en psychologische veranderingen (bij voorbeeld die waarbij denkprocessen, lichaamshouding, spraak, coördinatie, nystagmus of lethargie zijn betrokken) alsmede aan eventuele problemen bij gebruik op lange termijn en aan klinische waarnemingen die worden gecompleteerd met het nodige laboratoriumonderzoek.

9. WISSELWERKINGEN

Bij de farmacotherapie van de epilepsie wordt vaak gebruik gemaakt van een combinatie van twee of meer geneesmiddelen en daarom is het van bijzonder belang dat de in klinisch opzicht belangrijke wisselwerkingen tussen verschillende geneesmiddelen worden bestudeerd. Een dergelijk onderzoek moet die combinaties van anti-epileptica omvatten waarvan kan worden aangenomen dat zij in de praktijk worden toegepast, alsmede die waarbij dergelijke wisselwerkingen kunnen worden verwacht.

Veel bestaande anti-epileptica (zoals fenytoïne, barbituraten, carbamazepine) zijn ook bekend voor hun invloed op het metabolisme van andere types geneesmiddelen waarbij inductie of remming door enzymen kan zijn betrokken; daarom verdient het aanbeveling een onderzoek in te stellen naar het eventueel optreden van dergelijke wisselwerkingen, speciaal indien hierbij geneesmiddelen met een kritische dosering zijn betrokken (bij voorbeeld hartglycosiden, anticoagulantia, orale contraceptiva) alsmede naar wisselwerkingen met alcohol.

10. DUUR VAN DE PROEVEN

De beginselen die zijn neergelegd in de Richtsnoeren inzake geneesmiddelen voor gebruik op lange termijn zijn uiteraard van toepassing op anti-epileptica en anticonvulsiva. Ten einde de veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen voor gebruik op lange termijn vast te stellen, dienen goed gedocumenteerde waarnemingen van patiënten die gedurende twaalf maanden daarmede behandeld zijn, beschikbaar te zijn. Gegevens ten aanzien van de veiligheid behoren beschikbaar te zijn met betrekking tot ten minste 100 zodanige patiënten.

11. BIJZONDERE EIGENSCHAPPEN

Voor nieuwe anti-epileptica worden soms bijzondere eigenschappen geclaimd, zoals een stimulerende werking op de psyche. Dergelijke beweringen moeten worden gestaafd door naar behoren gecontroleerde klinische proeven die speciaal voor dit doel zijn geconcipieerd.

12. COMBINATIEPRODUKTEN

Sommige epilepsiepatiënten worden behandeld met twee of meer anticonvulsiva. Een individuele aanpassing van de dosis van elk geneesmiddel is echter in dergelijke gevallen in het begin van belang, gezien de variaties in de individuele dosis/respons-krommen, de verschillende kinetica en de soms nauwe therapeutische marges van deze middelen. Tenzij voor een dergelijke therapie een bijzondere reden bestaat, zijn combinatieprodukten van betrekkelijk nieuwe middelen tegen convulsieve aandoeningen in het algemeen ongewenst; zij zullen waarschijnlijk onaanvaardbaar blijken tot of tenzij bij een uitgebreid veldonderzoek gedurende enkele jaren is gebleken dat een bijzondere samenstelling feitelijk waardevol is en in de praktijk goed wordt getolereerd (zie Richtsnoeren voor combinatieprodukten).

13. KINDEREN

Gelet op het bepaalde in Richtlijn 75/318/EEG, deel III, hoofdstuk III, laatste lid, zal een anti-epilepticum waarschijnlijk niet worden aanvaard voor onbeperkte toediening aan kinderen alvorens met verschillende groepen en types patiënten voldoende ervaring is opgedaan (bij voorbeeld bij infantiele spasmen, akinetische aanvallen) ter bepaling van de dosering, de serumspiegels en de doeltreffendheid. Indien mogelijk zouden studies op lange termijn zó moeten worden geconcipieerd dat een eventuele invloed op het leervermogen, de intelligentie, de groei en de puberteit kan worden opgespoord. Zoals vermeld in punt 1 van deze bijlage, is het mogelijk dat dergelijke studies moeten worden uitgevoerd na het op de markt brengen van het geneesmiddel.

BIJLAGE X

ONDERZOEK NAAR DE BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID

1. ALGEMEEN

Bij onderzoek naar de biologische beschikbaarheid worden de prestaties in vivo van doseringsvormen geëvalueerd. Voor het uitvoeren van dergelijk onderzoek is in het algemeen kennis van de farmacokinetika van het geneesmiddel vereist. Algemeen beschouwd zijn er twee soorten onderzoek naar de biologische beschikbaarheid, namelijk

a) onderzoek gedurende de ontwikkeling van een nieuw produkt, en

b) vergelijkingen tussen bestaande en nieuwe bereidingswijzen.

In Richtlijn 75/318/EEG wordt weliswaar zowel in de farmacologische (deel II, hoofdstuk I, sectie G) als in de klinisch-farmacologische (deel III, hoofdstuk II, punt 2 A, onder 1 c)) secties verwezen naar de behoefte van een farmacokinetisch onderzoek, maar worden geen eisen gesteld ten aanzien van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid. Dit berust op het feit dat, wanneer een geneesmiddel werd onderworpen aan alle farmacologische, farmacokinetische en therapeutische studies die in de richtlijn zijn vermeld, de rapporten over deze studies in het algemeen nauwkeurige gegevens omvatten over de absorptie van het geneesmiddel en de weg die het in het lichaam volgt, waaruit duidelijk conclusies kunnen worden getrokken ten aanzien van de geschiktheid en betrouwbaarheid van dat middel op grond van de vorm waarin het in de handel wordt gebracht. Er doen zich echter een aantal specifieke situaties voor, waarin het vraagstuk van de biologische beschikbaarheid van bijzonder belang wordt en deze zullen nader en op grotere schaal moeten worden bestudeerd. Op sommige van deze situaties wordt in deze toelichting nader ingegaan.

Opgemerkt zij dat een aantal onderwerpen die in de regel worden beschouwd als aspecten van de biologische beschikbaarheid, in feite onder de farmacokinetica vallen; ten aanzien daarvan dient te worden verwezen naar de afzonderlijke toelichting voor farmacokinetisch onderzoek bij de mens.

2. DEFINITIES

Voor wat betreft deze toelichting wordt onder „biologische beschikbaarheid" verstaan, de snelheid waarmede en de omvang waarin een werkzaam bestanddeel van een geneesmiddel of het therapeutische gedeelte daarvan wordt gebracht op de plaats waar het moet werken, indien een geneesmiddel in een bijzondere farmaceutische vorm wordt toegediend. De biologische beschikbaarheid wordt in het algemeen gedetermineerd door de mate en snelheid waarin een geneesmiddel uit zijn farmaceutische vorm wordt geabsorbeerd, maar er kunnen ook nog andere belangrijke determinanten een rol spelen, zoals „first-pass"-metabolisme. Het kan nuttig zijn te onderscheiden tussen de „absolute" biologische beschikbaarheid van een gegeven farmaceutische vorm in vergelijking tot die (100 %) bij intraveneuze toediening en de „relatieve" biologische beschikbaarheid in vergelijking met een andere vorm die langs andere wegen dan intraveneus wordt toegediend (bij voorbeeld tabletten in vergelijking tot capsules). Uiteraard kan de concentratie op de plaats waar het geneesmiddel zijn werking moet ontplooien zelden rechtstreeks worden gemeten; hiervoor moeten vaak indirecte parameters worden gebruikt (zie punt „parameters").

3. PARAMETERS

Kwesties in verband met de biologische beschikbaarheid rijzen in het algemeen bij produkten die oraal worden toegediend. Bij het opstellen van deze richtsnoeren werd dan ook aan dergelijke produkten gedacht. In dergelijke gevallen is de beste maat voor de biologische beschikbaarheid in de regel de bloedconcentratie/tijd-kromme van het werkzame bestanddeel en/of het actieve gedeelte daarvan of de metabolieten, aangezien daaruit naar alle waarschijnlijkheid de concentratie blijkt op de plaats waar het middel zijn werking moet ontplooien. Bij toediening langs andere wegen rijzen uiteraard soms soortgelijke problemen die om een vergelijkbare, zij het ook andere benaderingswijze vragen. Het onderzoek naar de bloedconcentratie is soms onuitvoerbaar en in andere gevallen is dit niet rechtstreeks relevant voor de werking van het geneesmiddel; in dergelijke gevallen kan de bepaling van de concentratie elders (bij voorbeeld in de urine), van de farmacologische effecten of de therapeutische werkzaamheid, waarbij gebruik moet worden gemaakt van nauwkeurige en reproduceerbare methoden, aanvaardbaar en soms meer realistisch zijn.

Het wordt niet wenselijk geacht hier nauwkeurige voorschriften vast te leggen voor de methode van de bestudering van de biologische beschikbaarheid, maar er kunnen een aantal algemene opmerkingen worden gemaakt:

a) De absorptie van een geneesmiddel door verschillende individuen kan worden beïnvloed door factoren in verband met de genetica, het milieu, het dieet en de voedingstoestand, alsmede door de leeftijd van de patiënt en de mate waarin hij vroeger met hetzelfde geneesmiddel werd behandeld; om factoren die niets te maken hebben met de bereiding uit te schakelen of althans

zoveel mogelijk te beperken, is vergelijkend onderzoek in duidelijk omschreven en zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden nodig. Bij dergelijk onderzoek wordt doorgaans gebruik gemaakt van omwisselingsontwerpen (cross-over designs), waarvoor minder subjecten nodig zijn dan bij parallelonderzoek. Bij de benaderingswijze waarbij gebruik wordt gemaakt van stabiele geneesmiddelen die met isotopen gemerkt zijn of die niet gemerkt zijn, is gelijktijdige toediening langs verschillende wegen mogelijk zodat het voorschrift wordt vereenvoudigd.

b) Naast onderzoek naar de biologische beschikbaarheid dat in de regel wordt uitgevoerd op de nuchtere patiënt, kunnen er soms redenen bestaan kinetische studies uit te voeren ter bepaling van de weg die het geneesmiddel volgt bij gevulde maag, zoals zich dat in de praktijk bij toediening van het geneesmiddel vaak zal voordoen.

4. AANVRAGEN MET VOLLEDIGE KLINISCHE DOCUMENTATIE

Bij geneesmiddelen die zijn gebaseerd op nieuwe chemische stoffen en nieuwe toedieningsvormen van bekende stoffen mag worden aangenomen dat al het in Richtlijn 75/318/EEG gespecificeerde materiaal wordt overgelegd. Zoals reeds gezegd is, wordt daarmede wellicht alle vereiste informatie over de biologische beschikbaarheid uit de definitieve farmaceutische vorm verstrekt, die nodig is om conclusies ter zake te kunnen trekken. Meer expliciete en uitgebreide onderzoekingen inzake de biologische beschikbaarheid zullen echter waarschijnlijk vereist zijn onder bepaalde omstandigheden, zoals:

a) Gevallen waarin de resultaten van onderzoek aan proefdieren of aan de mens sterk variëren en de mogelijkheid bestaat dat deze variatie berust op een bijzonder duidelijke invloed van de farmaceutische verwerking op de absorptie.

b) Gevallen waarin het van bijzonder belang is de nauwkeurige dosering te waarborgen, bij voorbeeld omdat het geneesmiddel een steile dosis/responsie-kromme of een gering verschil tussen de therapeutische en de toxische dosis vertoont en/of wanneer er een risico aan verbonden is voor de patiënt indien het geneesmiddel niet werkt.

c) Gevallen waarin het geneesmiddel nauw verwant is aan een middel waarvan bekend is dat er problemen in verband met de biologische beschikbaarheid ontstaan.

d) Gevallen waarin de fysisch-chemische of farmacokinetische eigenschappen van een geneesmiddel van zodanige aard zijn dat door enige later ingevoerde wijziging in de farmaceutische bereidingswijze of verwerking de biologische beschikbaarheid wellicht wordt veranderd.

e) Gevallen waarin het toegepaste farmaceutische proces ongebruikelijk is of van zodanige aard dat een constante biologische beschikbaarheid moeilijk vooraf te bepalen is. Dit kan bij voorbeeld het geval zijn bij tabletten met een beschermende laag, bij geneesmiddelvormen waaruit het middel slechts langzaam vrijkomt, of indien het werkzame bestanddeel slechts een zeer klein gedeelte van de gehele bereiding inneemt.

f) Gevallen waarin het produkt meer dan één werkzaam bestanddeel omvat voor zover er theoretische of experimentele redenen bestaan om aan te nemen dat één daarvan de biologische beschikbaarheid van het andere bestanddeel/de andere bestanddelen kan versnellen of vertragen.

5. AANVRAGEN ZONDER VOLLEDIGE DOCUMENTATIE

Sommige aanvragen hebben betrekking op nieuwe specialiteiten die qua samenstelling zeer veel overeenkomst vertonen met, of zelfs identiek zijn aan bestaande specialiteiten. Andere aanvragen hebben betrekking op wijzigingen in bestaande produkten. Uiteraard behoeven in dergelijke gevallen niet alle studies die voor de oorspronkelijke specialiteit werden gedaan, te worden herhaald. De wezenlijke vraag waarop een antwoord moet worden gevonden is of de oude en de nieuwe bereiding biologisch equivalent zijn (zie aanhangsel) en of er enig verschil in de biologische beschikbaarheid tussen deze beide bereidingen bestaat dat zou kunnen leiden tot significante veranderingen voor wat betreft de werkzaamheid en/of veiligheid.

Hierbij gelden de volgende beginselen:

a) Bij een grotere afwijking van de oorspronkelijke bereidingswijzen, of wanneer zich problemen voordoen vergelijkbaar met die genoemd onder „aanvragen met volledige klinische documentatie" voor het betrokken geneesmiddel, zijn behoorlijke klinische en statistische studies over de biologische beschikbaarheid, met inbegrip van een rechtstreekse vergelijking van de twee bereidingen bij de mens, vereist ten einde conclusies te kunnen trekken. Ter aanvulling hiervan kan het van nut zijn farmacokinetische studies of de resultaten van therapeutische proeven in te dienen.

b) In de andere gevallen waarin slechts een geringe wijziging in het bestaande produkt werd aangebracht, dient in vitro een geschikte vergelijking tussen de oude en de nieuwe bereidingswijze te worden uitgevoerd, bij voorbeeld ten aanzien van de voor de oplossing benodigde tijd of de tijd waarin het werkzame bestanddeel vrijkomt.

6. SITUATIES WAARIN DE BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID NIET BEHOEFT TE WORDEN BESTUDEERD

De biologische beschikbaarheid behoeft in het algemeen niet te worden bestudeerd:

a) indien het middel uitsluitend voor intraveneus gebruik is bestemd;

b) indien het middel bestemd is voor plaatselijk gebruik (hoewel dit niet noodzakelijkerwijze de behoefte uitsluit aan studies over de mate waarin het in de algemene circulatie kan worden opgenomen);

c) indien het middel oraal wordt toegediend maar niet behoeft te worden geabsorbeerd (hoewel dit niet noodzakelijkerwijze de behoefte uitsluit aan studies over de mate waarin het in de algemene circulatie kan worden opgenomen);

d) indien het geneesmiddel zich alleen in hoeveelheid werkzaam bestanddeel onderscheidt van een ander middel met dezelfde farmaceutische vorm en dezelfde verhouding tussen werkzaam bestanddeel en excipiënten, vervaardigd door dezelfde fabrikant, mits de biologische beschikbaarheid van laatstgenoemd middel is aangetoond en beide produkten bij een geschikte in vitro proef aan de eisen voldoen;

e) indien de samenstelling van het geneesmiddel werd gewijzigd maar (met uitzondering van de kleurstof, de zoetmaker of het conserveermiddel) identiek blijkt aan het eerder door dezelfde fabrikant vervaardigde middel, mits de biologische beschikbaarheid van laatstgenoemd middel bekend is en beide versies bij een geschikte test in vitro aan de eisen voldoen.

Aanhangsel

FDA-definitie van biologische equivalentie

(Federal Register, vol. 42, nr. 5, 7 januari 1977)

Onder „bio-equivalente geneesmiddelen" worden farmaceutische equivalenten of alternatieve geneesmiddelen verstaan, waarvan de mate waarin en de snelheid waarmede zij worden geabsorbeerd geen significant verschil vertonen wanneer zij toegediend worden in dezelfde molaire dosis van het therapeutisch deel in gelijke experimenteeromstandigheden, hetzij bij eenmalige, hetzij bij herhaalde toediening. Bepaalde farmaceutische equivalenten of alternatieve geneesmiddelen kunnen equivalent zijn voor wat betreft de mate waarin zij worden geabsorbeerd, maar niet voor wat betreft de snelheid waarmede zij worden geabsorbeerd en toch als bio-equivalent worden aangemerkt, omdat die verschillen in snelheid een opzettelijk karakter hebben en blijken uit de etikettering, niet van essentieel belang zijn voor de vorming van effectieve concentraties van het geneesmiddel in het lichaam bij langdurig gebruik of worden beschouwd als in medisch opzicht onbelangrijk voor het te onderzoeken bijzondere geneesmiddel.

BIJLAGE XI

KLINISCH ONDERZOEK VAN GENEESMIDDELEN VOOR DE BEHANDELING VAN PERIFERE SLAGADERZIEKTEN MET EEN CHRONISCH KARAKTER

1. INLEIDING

Geneesmiddelen die van invloed zijn op de perifere hemodynamica, hetzij dat zij inwerken op de vaatwand, op het bloed zelf of anderszins, worden doorgaans in de handel gebracht ter verzachting van intermitterende claudicatie, restpijn of vaatkrampverschijnselen. De waarde van de voor dit doel beschikbare geneesmiddelen wordt in twijfel getrokken; bovendien is de betrouwbaarheid of de relevantie van veel klinisch onderzoek dat met deze produkten wordt verricht, twijfelachtig.

2. ALGEMENE PRINCIPES

Bij het klinische onderzoek van dergelijke geneesmiddelen dient te worden voldaan aan de eisen die doorgaans gelden voor deugdelijk onderzoek. Met name dient op het volgende te worden gelet:

a) De indicaties die worden genoemd, moeten zijn gebaseerd op onderzoek waaruit direct een klinisch relevant en statistisch significant effect op de symptomen die de patiënt vertoont of op het verloop van de ziekte blijkt, en niet op louter farmacodynamische bevindingen of laboratoriumgegevens.

b) De resultaten die betrekking hebben op specifieke pathologische entiteiten, soorten patiënten of toedieningsvormen mogen niet ongemotiveerd naar andere situaties worden geëxtrapoleerd.

c) De redenen waarom bepaalde patiënten niet tot aan het einde van de onderzoekperiode bij het onderzoek waren betrokken, dienen waar mogelijk te worden genoteerd.

d) De nodige aandacht moet worden besteed aan de werkzaamheid van het geneesmiddel op lange termijn en de veiligheid van deze produkten, alsmede aan elk gewenningseffect.

3. SPECIFIEKE AANBEVELINGEN

Bij het opzetten en analyseren van klinisch onderzoek moeten de aanvragers van vergunningen in het bijzonder de volgende punten in acht nemen. Deze gelden in eerste instantie voor onderzoek dat betrekking heeft op de intermitterende claudicatie, maar sommige punten zijn ook van toepassing voor het onderzoek met betrekking tot andere perifere ischemische toestanden.

a) **Definiëring van de patiënten**

Met het oog op deugdelijke vergelijkingen en de vorming van homogene subgroepen voor de analyse, is het van groot belang de proefpersonen op het ogenblik van de selectie te karakteriseren ten aanzien van een aantal variabelen, met name:

i) aard, plaats en omvang van de perifere vasculaire aandoening. Deze moeten zo objectief mogelijk worden bepaald. De bij dit soort patiënten vaak toegepaste angiografie zal in dit opzicht van groot nut zijn;

ii) duur en ernst van de klinische verschijnselen. Bij onderzoek dat betrekking heeft op de onderste ledematen mogen alleen patiënten met een uitgesproken vermindering van hun mobiliteit worden betrokken;

iii) relevante voedingsgewoonten en lichaamsgewicht;

iv) alcoholgebruik, rookgewoonten;

v) gebruik van andere geneesmiddelen;

vi) gelijktijdige aanwezigheid van andere relevante ziekten (bij voorbeeld suikerziekte, hypertensie);

vii) gewone graad van fysische activiteit.

Veranderingen in iii), iv), v), vi) en vii), die gedurende het onderzoek aan de dag treden, moeten worden genoteerd.

b) **Controles**

Omdat zich in het verloop van de verschijnselen die aan perifere ischemie zijn toe te schrijven spontaan schommelingen kunnen voordoen en die verschijnselen eventueel zeer sterk worden beïnvloed door factoren zoals oefeningen en andere wijzigingen in het gedrag en dergelijke, moeten de behandelde patiënten worden vergeleken met een gelijktijdig geobserveerde controlegroep. Aangezien de merites van alle op het betrokken gebied bestaande geneesmiddelen sterk in twijfel worden getrokken, is het niet mogelijk een deugdelijke referentieverbinding voor te stellen, dat wil zeggen dat de vergelijking thans de toediening van een placebo dient te omvatten.

c) **Selectie van de patiënten**

Voor de proeven moeten alerte, ambulante en poliklinisch behandelde patiënten met een stabiele intermitterende claudicatie worden uitgekozen, die doorgaans in een niet geavanceerd stadium van de chronische slagaderziekte verkeren. In dit document wordt onder „stabiel" verstaan, dat gedurende de drie aan het onderzoek voorafgaande maanden geen significante veranderingen in de ernst van de verschijnselen zijn opgetreden.

Er is een lange observatieperiode nodig om de schommelingen in de verschijnselen vast te stellen en voor de patiënten om stabiel te worden dank zij algemene maatregelen zoals oefeningen, beperking van het tabak- en alcoholgebruik, het volgen van een passend dieet en de behandeling van gelijktijdig aanwezige ziekten; deze maatregelen moeten gedurende het hele onderzoek zo constant mogelijk worden gehouden.

Voordat met het eigenlijke onderzoek wordt begonnen, moeten de patiënten die in de genoemde omstandigheden stabiel worden geacht een aanloopperiode doormaken, waarin zij een placebo ontvangen, ten einde hun stabiliteit te controleren en hun basislijn vast te stellen. In deze voorbehandelingsperiode dienen op gezette tijden (bij voorbeeld om de twee weken) geschikte gestandaardiseerde oefeningen te worden uitgevoerd totdat resultaten worden verkregen die in voldoende mate reproduceerbaar zijn. De ervaring leert dat vier tot zes weken hiervoor vaak voldoende zullen zijn.

Willekeurige aanwijzing van de patiënten voor de behandelings- of de placebogroepen dient na deze aanloopperiode plaats te vinden.

d) **Parameters**

Als belangrijkste parameters gelden die waardoor de meting van het genoemde klinische effect wordt weergegeven.

De effecten die in verband met de intermitterende claudicatie worden genoemd, dienen te worden bestudeerd aan de hand van gestandaardiseerde oefeningen-tolerantieproeven, bij voorbeeld met behulp van een loopbrug. Die proeven moeten worden uitgevoerd in zorgvuldig gecontroleerde temperatuuromstandigheden en met een langdurige acclimatisatieperiode. Het onderzoek in kwestie kan worden aangevuld met het noteren van het eigen oordeel van de patiënt over de bereikte verbetering.

De op het betrokken gebied ontwikkelde geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op het resultaat van verschillende soorten zuiver objectief onderzoek (bij voorbeeld omvattende veneuze afsluiting, plethysmografie, xenonklaring als meting van de bloedstroom in de spieren, bloeddrukmetingen volgens Doppler, oscillometrie, calorimetri, musculaire pO_2). Vooralsnog blijkt evenwel geen methode beschikbaar te zijn die èn volledig betrouwbaar is èn in bruikbare mate gecorreleerd is aan de effecten die in klinisch opzicht worden gewenst. Dergelijke methoden zijn eventueel nuttig bij de screening van nieuwe produkten, maar indien een aanvrager van een vergunning wil beweren dat een dergelijke techniek feitelijk het klinische nut van een produkt bewijst, moet de relevantie ervan worden bewezen.

e) **Vergelijkend onderzoek**

i) Om rekening te houden met spontane schommelingen in het verloop van de ziekte en met de mogelijke ontwikkeling van een tolerantie en van bepaalde vertraagde bijwerkingen moet de dubbelblindfase van de behandeling langer worden toegepast (zes tot twaalf maanden).

ii) Bij de aanwijzing van de patiënten moet rekening worden gehouden met de invloed van de seizoenen op de evolutie van dergelijke aandoeningen en met het optreden van bijwerkingen.

iii) Er dient rekening te worden gehouden met alle relevante feiten die na het ophouden van de behandeling gedurende of na de proef worden waargenomen.

f) **Analyse van de resultaten**

De klinische effecten die worden verkregen zullen zich waarschijnlijk niet altijd uitstrekken tot alle soorten behandelde patiënten en om een duidelijk inzicht te verkrijgen, zal een zorgvuldig uitgevoerde analyse van de resultaten, verkregen in vooraf gedefinieerde subgroepen (zie punt a)), nodig zijn.

BIJLAGE XII

FARMACOKINETISCH ONDERZOEK BIJ DE MENS

ALGEMEEN

Deze toelichting is bedoeld om de aanvragers van vergunningen tot leidraad te dienen en bij te staan bij de interpretatie van het preklinische en klinische farmacokinetische onderzoek van een nieuw geneesmiddel, los van de aard, de toedieningswijze of de toedieningsweg.

Ze moet in het licht van de normen en voorschriften (Richtlijn 75/318/EEG) worden gelezen en is er alleen op gericht de aanvragers bij de interpretatie van die normen en voorschriften bij te staan, rekening houdend met de specifieke problemen verbonden aan het farmacokinetische onderzoek, met inbegrip van de biotransformatie van geneesmiddelen, bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten.

Er worden alleen algemene regels gegeven; deze zijn niet noodzakelijk in hun geheel van toepassing op ieder geneesmiddel; ieder onderzoek moet dan ook worden ondernomen en opgezet met inachtneming van de specifieke eigenschappen en indicaties van het betrokken geneesmiddel.

Het verband tussen de dosis, de concentraties in plasma en de therapeutische of toxische effecten moet, waar mogelijk, worden nagegaan. Farmacokinetisch onderzoek is doorgaans noodzakelijk om de geneesmiddelen in de beste omstandigheden voor wat betreft werkzaamheid en veiligheid te kunnen gebruiken. Dergelijk onderzoek is van essentieel belang met het oog op de vaststelling van therapeutische schema's, de evaluatie van de relevantie ervan of de aanpassing van de dosering ten behoeve van bepaalde patiënten. Dit geldt in het bijzonder bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge of wanneer een nauw verband tussen de concentraties van het geneesmiddel in plasma en de therapeutische en/of toxische werking ervan kan worden aangetoond of te verwachten is.

In bepaalde gevallen kan farmacokinetisch onderzoek helemaal niet of slechts in beperkte mate uitvoerbaar zijn, bij voorbeeld wanneer daaraan onoverkomelijke moeilijkheden zijn verbonden dan wel een risico voor de proefpersonen; in dergelijke gevallen berust het gebruik van het geneesmiddel volledig of ten dele op farmacodynamisch en klinisch onderzoek.

Deze toelichting bestaat uit twee delen:

I. te onderzoeken farmacokinetische factoren, omvattende:

   1. de absorptie,
   2. de verspreiding,
   3. de uitscheiding,
   4. de interacties en de ongunstige reacties;

II. methodologie en omstandigheden van het onderzoek, omvattende:

   1. de keuze van de toediening (toedieningsweg, dosering, doseringsintervallen),
   2. de keuze van de proefpersonen (gezonde vrijwilligers, patiënten met relevante aandoeningen, patiënten met andere storende factoren),
   3. de keuze van de methoden: monsterneming en analyse, gegevensverwerking en statistieken.

I. TE ONDERZOEKEN FARMACOKINETISCHE FACTOREN

1. **Absorptie**

Zowel de *snelheid* waarmede als de *mate* waarin het werkzame bestanddeel van het geneesmiddel of het therapeutische deel ervan worden opgenomen, moeten bekend zijn.

Er moeten gegevens beschikbaar zijn over de *biologische beschikbaarheid*, die het onderwerp uitmaakt van het EEG-richtsnoer voor onderzoek naar de biologische beschikbaarheid.

a) *Stoffen waarmede systemische effecten moeten worden verkregen*

Los van de toedieningsweg (bij voorbeeld oraal, onder de tong, parenteraal, rectaal, percutaan, via de longen) moeten directe of indirecte gegevens betreffende de graad van absorptie worden overgelegd; waar mogelijk dient een vergelijking te worden gemaakt met een intraveneus toegediende dosis. Bij voorkeur moet een nauwkeurige farmacokinetische analyse van het volledige plasmaprofiel, met inbegrip van de absorptie, de verspreiding en de uitscheiding, worden verstrekt, omdat er namelijk een groot onderling verband kan bestaan tussen die verschillende etappen. Dit geldt in het bijzonder bij speciale doseringsvormen waarvoor is opgegeven dat het werkzame bestanddeel vertraagd wordt losgelaten of dat het geneesmiddel langer inwerkt. Bij gebreke hiervan moeten ten minste gegevens betreffende de maximale concentratie van het geneesmiddel (C_{max}), de tijd die nodig is om het maximum te bereiken (t_{max}) en het gebied beneden de concentratie/tijd-curve (AUC) worden verstrekt.

Indien mag worden aangenomen dat de absorptie ten gevolge van bepaalde fysiologische of pathologische factoren, zoals de aanwezigheid van voedsel of van bepaalde voedselbestanddelen (bij voorbeeld zuivelprodukten) in de maag of ten gevolge van bepaalde functionele of anatomische stoornissen van het maagdarmkanaal misschien overwegend anders zal verlopen, moet aan geschikte vrijwilligers of patiënten afzonderlijk farmacokinetisch onderzoek worden uitgevoerd.

b) *Stoffen waarmede geen systemische effecten behoeven te worden verkregen*

Bij geneesmiddelen met een hoge intrinsieke werkzaamheid (bij voorbeeld corticosteroïden voor lokale toepassing, bepaalde verstuivers voor aandoeningen van de luchtwegen) is het vaak gewenst de overgang in de bloedcirculatie te onderzoeken omdat er namelijk uitgesproken systemische effecten kunnen ontstaan. Dat geldt ook ten aanzien van de lokale toepassing van geneesmiddelen bij patiënten met aandoeningen van de huid of van de slijmvliezen. Derhalve moeten gegevens betreffende de systemische effecten worden overgelegd, dan wel directe farmacokinetische gegevens.

2. **Verspreiding**

Er moeten gegevens betreffende de adequate mathematische analyse (beschrijvende en/of interpreterende analyse of modellen) worden verstrekt, met inbegrip van gegevens betreffende de parameters die onafhankelijk zijn van de modellen.

Het percentage en de karakteristieken van de binding aan plasma-eiwit moeten worden onderzocht aan de hand van geschikte in vivo of in vitro methoden. Met name bij geneesmiddelen, of de werkzame metabolieten ervan, waarvan een hoog percentage aan plasma-eiwit is gebonden, dienen de factoren te worden onderzocht die misschien van invloed zullen zijn op de binding aan eiwit en daardoor op de therapeutische werking. Ook de binding aan rode bloedcellen en aan andere bloedcomponenten moet bekend zijn.

Bepaalde ziektetoestanden kunnen het verspreidingspatroon van een geneesmiddel op significante wijze verstoren. Indien dergelijke veranderingen (bij voorbeeld geringere mate van verspreiding bij nierinsufficiëntie, veranderingen voor wat betreft het doordringen van de antibiotica in de liquor cerebrospinalis (CSF) bij meningitis, veranderingen in de concentraties van de afzonderlijke eiwitten waaraan een geneesmiddel is gebonden, enz.) tot wijziging van de doseringsschema's of van de indicaties zouden kunnen leiden, moeten zij bij geschikte patiënten worden onderzocht.

Voor zover relevant ten aanzien van de beweringen van de aanvragers van vergunningen, dient de verspreiding in toegankelijke lichaamsvochten (CSF, gewrichtsvloeistof) te worden nagegaan.

De werkelijke concentratie van geneesmiddelen in weefsels kan zelden worden gemeten; dat soort gegevens moet evenwel worden overgelegd wanneer zij in het bijzonder gewenst of zelfs noodzakelijk zijn om bepaalde belangrijke problemen inzake werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel te kunnen oplossen en wanneer dergelijke metingen uitvoerbaar zijn.

3. **Uitscheiding**

De uitscheidingssnelheid voor wat betreft het moederbestanddeel (bij voorbeeld totale zuivering door het lichaam, uitscheidings-halveringstijd) dient te worden onderzocht bij vrijwilligers met een normaal uitscheidingsmechanisme en, telkens wanneer de mogelijkheid daartoe bestaat, ook bij patiënten met functionele verstoringen van deze mechanismen. De aard van de voornaamste uitscheidingswegen en het relatieve aandeel ervan in de totale uitscheiding moeten bekend zijn.

a) *Biotransformatie*

Op enkele uitzonderingen na worden geneesmiddelen in grotere of kleinere mate metabolisch afgebroken in het menselijk lichaam. Uit het farmacokinetische onderzoek moet blijken of de graad van biotransformatie aanzienlijk kan veranderen bij een genetisch enzymgebrek, en of binnen de normaal toegepaste doseringsniveaus verzadiging van het metabolisme kan optreden, waarbij de niet lineaire kinetica wordt geïnduceerd. Voorts moet de mogelijkheid van een enzyminductie worden onderzocht indien de metabolische zuivering als fractie van de systemische zuivering relatief hoog is. Bij de indicatie dat farmacologisch werkzame metabolieten (waarvan de kwalitatieve werking occasioneel ook kan verschillen van die van het moedergeneesmiddel) worden gevormd, moet dit worden bewezen en indien er redenen zijn om te vermoeden dat die metabolieten een significant aandeel hebben in de therapeutische werking en/of de ongunstige reacties bij de mens, moeten zij worden onderzocht aan de hand van geschikte diermodellen of, indien nodig, aan de hand van geschikt klinisch-farmacologisch onderzoek bij de mens. De farmacokinetische gegevens met betrekking tot dergelijke metabolieten, de mate waarin zij worden gevormd en uitgescheiden en de karakteristieken ervan in verband met verspreiding en zuivering moeten bekend zijn.

b) *Excretie*

De excretie via de urine moet worden bepaald aan de hand van parameters zoals:

— totale gecumuleerde hoeveelheden van het ongewijzigde en gemetaboliseerde geneesmiddel die na eenmalige toediening in de urine worden gevonden,

— renale zuivering van het geneesmiddel.

De excretie-halveringstijd en de graad van variatie tussen de individuen moeten worden bepaald. Bij geneesmiddelen met een hoge graad van renale zuivering of die in significante mate farmacologisch werkzame metabolieten vormen met een overheersende renale zuivering en die geschikt zijn om te worden toegediend aan patiënten die aan nierinsufficiëntie lijden, moeten waar mogelijk de karakteristieken inzake uitscheiding en opstapeling bij patiënten met veranderlijke graden van vermindering van de glomerulusfiltratiesnelheid worden onderzocht. Verdere kwantitatieve gegevens betreffende het verband tussen de constante uitscheidingssnelheid en de glomerulusfiltratiesnelheid moeten worden verstrekt of het bewijs moet worden geleverd dat dergelijke gegevens zijn af te leiden van de meting van de fractie van de opgenomen dosis die in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden in de urine van patiënten of gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie.

Indien de zuivering door de nieren een aanzienlijk percentage vormt van de systemische zuivering (bij voorbeeld meer dan 30 %), moet de aanwezigheid van een tubulaire secretie en/of terugabsorptie en pH-afhankelijkheid van de secretie worden nagegaan. Voor zover dit ten aanzien van de beweringen van de aanvragers van vergunningen relevant is (namelijk langere werking veroorzaakt door enterohepatische terugcirculatie) moeten andere uitscheidingswegen (via de gal, via de melk) worden onderzocht. Het kan nuttig zijn te weten of de stof dialyseerbaar is en/of zij kan worden verwijderd door hemoperfusie.

4. **Interacties en ongewenste reacties**

Farmacokinetische interacties kunnen zowel tijdens de absorptiefase als tijdens de verspreidings- of de uitscheidingsfase optreden. Indien dergelijke interacties worden vermoed op basis van gegevens die met dieren zijn verkregen, verwacht op basis van de fysisch-chemische of farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel of van soortgelijke verbindingen (dat wil zeggen binding aan eiwit, enzyminductie), dan wel waargenomen gedurende (pre-)klinisch onderzoek, dienen de farmacokinetische veranderingen die aan dergelijke interacties zijn toe te schrijven te worden gemeten en moeten, waar mogelijk, de mechanismen worden opgehelderd (bij voorbeeld enzyminductie, wederzijdse beïnvloeding bij de uitscheiding door de nieren, enz.).

Sommige soorten ongewenste reacties zijn te wijten aan ongewone genetische farmacokinetische variaties; hoewel het slechts zelden mogelijk zal zijn dit afwijkende gedrag op een prospectieve wijze te onderzoeken, moet alles in het werk worden gesteld om achter het (de) farmacokinetische mechanisme(n) te komen indien ook maar enigszins wordt vermoed dat de ongunstige reactie door de veranderde farmacokinetica van het geneesmiddel wordt veroorzaakt.

II. METHODOLOGIE EN OMSTANDIGHEDEN VAN HET ONDERZOEK

1. **Toedieningsschema**

Zowel het onderzoek met betrekking tot de eenmalige toediening als dat met betrekking tot de herhaalde toediening moet binnen de aanbevolen doseringsspectra en doseringsintervallen worden uitgevoerd.

Onderzoek betreffende de herhaalde toediening dient voor zover mogelijk lang genoeg te worden voortgezet om de concentraties in vaste toestand van het geneesmiddel te kunnen vaststellen; met betrekking tot die niveaus moeten de afhankelijkheid van de dosis en de variabiliteit worden bepaald. De opstapelingskinetica van het geneesmiddel die is af te leiden uit de con-

stante kinetica verkregen bij het onderzoek na eenmalige toediening moet experimenteel worden gecontroleerd: één onderzoek moet verschillende doses omvatten, ten einde de afhankelijkheid van de dosis te bepalen en uit te maken of er veranderingen van lineair naar niet lineair optreden bij de doseringsniveaus die normaal worden gehanteerd. Na de afbreking van een voortgezette behandeling moet de mogelijkheid van een zeer trage eindafneming van de concentraties in plasma, die op het bestaan van een diep compartiment kan wijzen, worden nagegaan. Dit is misschien een verklaring voor de discrepantie tussen de langdurige werking van de stof en de schijnbaar korte uitscheidings-halveringstijd die na eenmalige toediening van het geneesmiddel wordt gemeten.

Hoewel deze principes normaal tot in de kleinste bijzonderheden in acht moeten worden genomen, wordt toegegeven dat dit niet altijd uitvoerbaar is.

2. **Proefpersonen**

a) *Eerste onderzoek*

Een eerste onderzoek wordt doorgaans bij een beperkt aantal gezonde volwassen vrijwilligers, die moeten vasten, en in duidelijk omschreven en gecontroleerde omstandigheden uitgevoerd. Indien aan de stof een al te groot risico voor gezonde vrijwilligers is verbonden (bij voorbeeld bij cytostatica), wordt dit onderzoek verricht bij patiënten die lijden aan een ziekte die tot de indicaties van het geneesmiddel behoort.

b) *Later onderzoek bij patiënten*

Later onderzoek moet worden uitgevoerd bij patiënten die lijden aan een ziekte die als indicatie voor het geneesmiddel wordt genoemd. De relatie tussen de dosis, de concentratie in plasma en de therapeutische werking moet waar mogelijk worden onderzocht. Met name dient vast te staan dat het farmacokinetische gedrag van het geneesmiddel bij patiënten in overeenstemming is met dat bij gezonde proefpersonen. De volledige serie kinetische proeven behoeft alleen bij patiënten te worden herhaald indien uit onderzoek blijkt dat de farmacokinetica bij deze groep verschilt van die bij gezonde vrijwilligers.

c) *Invloed van uiteenlopende pathofysiologische toestanden*

Het is zeer nuttig de kinetica van geneesmiddelen te kennen met betrekking tot een groot aantal pathofysiologische situaties; het is evenwel duidelijk dat voor het verwerven van deze kennis veel, lang en duur onderzoek nodig is, dat niet over de hele lijn kan worden uitgevoerd voordat de vergunning wordt verleend.

Het enige onderzoek waarvan de resultaten, wil men redelijk blijven, moeten worden overgelegd voordat het geneesmiddel in de handel wordt gebracht, is dan ook het onderzoek dat, gelet op de eigenschappen, de indicaties, de contra-indicaties, de uitscheidingswegen en het toedieningsschema van het geneesmiddel, noodzakelijk lijkt en dat vereist is om de noodzakelijke veranderingen in de dosering te bepalen die niet kunnen worden berekend aan de hand van de farmacokinetische parameters die beschikbaar zijn uit onderzoek bij vrijwilligers in gestandaardiseerde omstandigheden en bij patiënten zonder functionele stoornissen van de absorptie-, verspreidings- of uitscheidingssystemen.

Voor zover relevant op grond van de indicaties, dient de kinetica te worden onderzocht bij patiënten van extreme leeftijdsgroepen (jonge kinderen, kinderen en bejaarden). Bij geneesmiddelen die bestemd zijn om via de mond te worden toegediend, is het van belang de effecten van het voedsel op de absorptie na te gaan. Andere factoren, zoals het lichaamsgewicht, het moment van de dag, omgevingsfactoren, genetische verschillen, alcoholgebruik, rookgewoonten, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, seksualiteit, kunnen mede hun invloed doen gelden en indien er een bijzondere reden is om aan te nemen dat een en ander een grote invloed zou kunnen hebben op de resultaten en op de interpretatie van later klinisch onderzoek, dient het kinetische onderzoek dienovereenkomstig te worden uitgebreid.

3. **Methodologie**

De kwaliteit van de farmacokinetische analyse kan niet beter zijn dan de kwaliteit van de experimentele gegevens die tot input voor dergelijke analyses dienen. Daarom dienen de volgende principes in acht te worden genomen:

a) *Monsterneming*

Het aantal bloedmonsters moet groot genoeg zijn en het tijdschema zodanig dat een adequate bepaling mogelijk is van de absorptie- en/of de verspreidings- en de uitscheidingsfase. De concentraties in plasma in de fase na de absorptie moet, waar mogelijk, worden bepaald over ten minste twee of drie halveringstijden om verwarring tussen verspreidings- en uitscheidings-halveringstijden te voorkomen. Indien enig verschijnsel op een zeer lange eindhalveringstijd wijst, moeten de concentraties in plasma over een veel langere periode worden genoteerd. Indien urinegegevens worden verkregen, moet de urine worden verzameld totdat er geen verdere aantoonbare uitscheiding van het moedergeneesmiddel of de metabolieten is binnen de grenzen van de toegepaste methode.

b) *Stabiliteit*

Aan de stabiliteit van de stof gedurende de monsterneming en de opslag moet de nodige aandacht worden besteed.

c) *Uitvoering van de analyse*

De specificiteit, de nauwkeurigheid (gevoeligheid en reproduceerbaarheid) en de nauwgezetheid (bij voorbeeld ten aanzien van het herstel) van de methoden dienen te worden vermeld. Zowel om veiligheidsredenen als om technische redenen moeten vaak koude analysemethoden boven technieken met radioactieve tracers worden verkozen. Indien gebruik wordt gemaakt van radioactieve isotopen, moet de tracerdosis altijd worden gecombineerd met een hoeveelheid niet gemerkt geneesmiddel binnen het therapeutische dosisspectrum. In de meeste gevallen zal het evenwel noodzakelijk zijn geschikte koude analysemethoden te ontwikkelen om de metabolieten en/of het moedergeneesmiddel af te scheiden en kwantitatief te bepalen.

d) *Interpretatie van de gegevens*

De toegepaste mathematische methoden (grafische voorstelling, computeranalyse, farmacokinetische formules) moeten worden aangegeven, met inbegrip van de betrouwbaarheidsgrenzen.

e) *Presentatie en evaluatie van de resultaten*

Bij de samenvatting van uit meer dan één proefpersoon verkregen gegevens verdient het doorgaans de voorkeur de individuele gegevens te analyseren en in een later stadium het gemiddelde van de aldus verkregen farmacokinetische constanten te bepalen.

Er dient een zorgvuldige statistische analyse van de verkregen gegevens te worden gemaakt; in ten minste enkele gevallen waarin het aantal proefpersonen groot genoeg is, moeten de inter- en intra-individuele variaties worden geraamd.

BIJLAGE XIII

GENEESMIDDELEN TEGEN ANGINA PECTORIS

1. ALGEMEEN

Het onderstaande is bedoeld als toelichting voor klinisch onderzoek ter bepaling van de bruikbaarheid van geneesmiddelen bij het voorkómen van aanvallen van angina pectoris, ongeacht de aard, het werkingsmechanisme of de wijze van toediening van deze geneesmiddelen.

Deze toelichting dient te worden gezien in het licht van de Normen en Voorschriften (Richtlijn 75/318/EEG) en is uitsluitend bedoeld als hulp voor aanvragers bij de interpretatie daarvan met betrekking tot de specifieke problemen die zich voordoen bij geneesmiddelen tegen angina pectoris.

De klinische eigenschappen van een dergelijk geneesmiddel dienen zowel in de acute (experimentele) situatie, dat wil zeggen bij inductie van aanvallen van angina pectoris of ischemie, als onder normale omstandigheden te worden bestudeerd. In beide gevallen worden betrouwbare gegevens alleen verkregen als voldoende rekening wordt gehouden met factoren als het geprononceerde placebo-effect bij angina pectoris, de aanzienlijke variatie in aard en hevigheid van de symptomen en het subjectieve karakter van „pijn op de borst". In alle stadia van het onderzoek moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat plotselinge onthouding van een werkzaam geneesmiddel een verheviging van de symptomen kan veroorzaken. Indien het gaat om een nieuw werkingsmechanisme, dient dit extra te worden onderzocht. Volledig onderzoek naar de kinetiek is zeer gewenst.

Er moet onderscheid worden gemaakt tussen angina pectoris door inspanning en spontane angina pectoris (angina pectoris in rust). De mechanismen kunnen verschillend zijn en zij dienen apart te worden onderzocht.

2. INSPANNINGS ANGINA PECTORIS

Angina pectoris door inspanning wordt gekenmerkt door voorbijgaande aanvallen van pijn in de borst waarvan het optreden wordt bevorderd door inspanning of door andere situaties die een toename van de zuurstofbehoefte van het myocard ten gevolge hebben.

2.1. **Karakterisering en selectie van patiënten**

Voor enig stadium van dit onderzoek geschikt bevonden patiënten dienen insufficiëntie van de kransslagaderen te vertonen met of zonder angina-achtige pijn en reproduceerbare ischemische veranderingen bij de inspanningstest.

a) In elk stadium van de klinische experimenten (zie 2.5: klinisch onderzoek) dienen de patiënten een stabiele inspanningsangina te vertonen: hun toestand dient nagenoeg stabiel te zijn; er mag bij voorbeeld gedurende een periode van ten minste één maand [1] geen duidelijke verslechtering of verbetering zijn opgetreden. De ernst van hun aandoening dient nauwkeurig bekend te zijn. Aangezien inspanningsangina gerelateerd is aan permanente occlusie van de kransslagader, is selectieve coronariografie die vaak bij deze categorie patiënten wordt uitgevoerd, in dit opzicht van veel waarde. Patiënten die om welke redenen dan ook afwijkingen in het elektrocardiogram in rust vertonen, waardoor interpretatie van ST-T-veranderingen moeilijk wordt, dienen van de experimenten te worden uitgesloten. Risicofactoren zoals roken, hypertensie of hypercholesterolemie dienen evenals het gebruik van geneesmiddelen, al of niet tegen angina, zorgvuldig te worden vastgelegd. Andere aspecten van de leefwijze die van belang kunnen zijn, bij voorbeeld lichaamsbeweging, dienen te worden vermeld en veranderingen daarin vastgelegd.

   De volgende categorieën patiënten dienen van het onderzoek te worden uitgesloten:

   (a) patiënten die gedurende de voorafgaande (ten minste drie) maanden een hartinfarct hebben gehad;

   (b) patiënten met een klinisch beeld dat wijst op een dreigend infarct;

   (c) patiënten die lijden aan angina pectoris in rust;

   (d) patiënten waarbij de angina pectoris geheel of gedeeltelijk een gevolg is van andere ziekten dan aandoeningen van de kransslagaderen;

   (e) patiënten die lijden aan een aandoening die de resultaten van een onderzoek ongeldig zou kunnen maken.

---

[1] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Circulation (1979), vol. 59, blz. 607-609.

Een aanloopperiode met enkelblinde toediening van placebo is noodzakelijk ten einde:

i) de stabiliteit van de aandoening van de patiënten vast te stellen of te controleren;

ii) de ernst van de aandoening van de patiënten vast te stellen, dat wil zeggen de mate van lichamelijke inspanning of de intensiteit van de inductieprikkel die nodig is om een positieve reactie te veroorzaken en/of het aantal angina-aanvallen per week: een zeker minimumaantal is noodzakelijk bij voor het onderzoek geselecteerde patiënten;

iii) informatie te verkrijgen over het vermogen van de patiënten om een dagelijks overzicht bij te houden van angina-aanvallen en het gebruik van trinitraat;

iv) patiënten te wennen aan de procedure en zodoende placebo-effecten tijdens het daaropvolgende onderzoek te minimaliseren;

v) resterende effecten van voorafgaande medicatie te elimineren.

De aanloopperiode dient enkele weken te duren (bij voorbeeld twee tot zes weken); de exacte duur is afhankelijk van de hevigheid en de frequentie van de angina-aanvallen en de aard van de voorafgaande behandeling; de periode moet uiteraard lang genoeg zijn om te voldoen aan de hierboven onder i) tot en met v) genoemde doelstellingen.

b) Voor de acute experimentele fase (zie 2.4), bij voorbeeld bij gekwantificeerde inspanning, kan een aanloopperiode van een paar dagen voldoende zijn om patiënten te doen wennen aan het inspanningsonderzoek, hun lichamelijke conditie vast te stellen en er zorg voor te dragen dat eerder toegediende geneesmiddelen tegen angina pectoris in voldoende mate uit het lichaam verwijderd zijn.

2.2. **Gebruik van placebo's**

Vanwege het aanzienlijke placebo-effect bij de behandeling van angina pectoris dienen bepaalde hieronder vermelde onderzoeken met een nieuw geneesmiddel op dit gebied te worden uitgevoerd in vergelijking met een placebo. Alle bij onderzoeken naar geneesmiddelen tegen angina pectoris betrokken patiënten dienen kort werkzaam trinitraat ter beschikking te hebben voor gebruik bij een eventuele aanval; het gebruik hiervan dient te worden vastgelegd.

2.3. **Vergelijkend onderzoek**

Om de effecten van een placebo en die van het geneesmiddel te kunnen onderscheiden dient het initiële (acute) onderzoek te worden opgezet als dubbelblind vergelijkend onderzoek, bij voorbeeld cross-over. Bij dit onderzoek is het nuttig het bestudeerde agens te vergelijken met een placebo. Bij elk initieel klinisch onderzoek moet vergelijking plaatsvinden met een placebo en/of met een geneesmiddel waarvan de werking bekend is. In het onderzoek als geheel dient het middel te worden vergeleken met enkele erkende anginamiddelen; dat is nuttig als het later in de kliniek wordt toegediend.

2.4. **Acuut (experimenteel) onderzoek**

Angina pectoris-achtige pijn of verschijnselen van acute ischemie dienen te worden opgewekt onder nauwkeurig bekende omstandigheden, met andere woorden, er bestaat behoefte aan reproduceerbare gekwantificeerde inspanningsonderzoeken, uitgevoerd onder streng toezicht en strikte controle. De onderzoeken dienen onder nauwkeurig vastgelegde omstandigheden te worden uitgevoerd, onder andere met betrekking tot de tijd van de dag, de na toediening van het middel of de placebo verstreken periode en de keuze van het tijdstip ten opzichte van de etenstijden. De wijze van toediening dient geschikt te zijn voor het voorgestelde gebruik van het middel.

De belangrijkste objectieve variabelen zijn de maximale en/of de totale belasting bij het optreden van:

a) voor angina pectoris karakteristieke pijn,

b) ST-T-veranderingen,

c) dyspnoë,

d) maximale hartfrequentie,

e) verstoring van het ritme en de geleiding,

f) onevenredig grote veranderingen in de bloeddruk,

g) buitensporige vermoeidheid.

De waarnemingen met betrekking tot a) en b) houden rechtstreeks verband met de ischemische toestand van het myocard en dienen afzonderlijk te worden beschouwd van de waarnemingen met betrekking tot c) tot g) die, hoewel belangrijk op zichzelf, niet kunnen worden beschouwd als specifieke criteria voor een werkzaamheid tegen angina pectoris.

De hartslag en de systolische bloeddruk dienen te worden geregistreerd. Nieuwe technieken voor het opsporen van ischemie en de bestudering van het zuurstofverbruik van het myocard komen beschikbaar (bij voorbeeld thallium scan en angiografie met behulp van isotopen); deze zouden nuttig kunnen blijken.

De opzet van de experimenten dient de bestudering van het verband tussen dosis en effect, de werkingsduur van één enkelvoudige dosis en indien mogelijk het verband tussen bloedspiegel en effect te omvatten. Wanneer een hemodynamisch effect wordt aangetoond, houdt dit niet automatisch in dat het geneesmiddel leidt tot verlichting van de bij angina pectoris optredende pijn. Indien een dergelijke parallel wordt geclaimd dient deze afdoend te worden aangetoond gedurende gebruik van het geneesmiddel op lange termijn.

2.5. **Klinisch onderzoek**

a) Onderzoek op korte termijn (bij voorbeeld enige weken) dient goed te worden opgezet en gecontroleerd om gegevens op te leveren over de werkzaamheid van het nieuwe geneesmiddel in vergelijking met een ander middel. Tenminste een gedeelte van dit onderzoek dient dubbelblind te worden uitgevoerd in vergelijking met een placebo. Dit eerste onderzoek moet voldoende gegevens opleveren over de dosering, de werkingsduur en de mogelijke bijwerkingen om het schema voor verder onderzoek vast te stellen.

b) Onderzoek op middellange termijn (bij voorbeeld maximaal zes maanden) dient te worden opgezet voor de bestudering van doeltreffendheid en veiligheid van het middel onder omstandigheden die zoveel mogelijk overeenkomen met de gebruiksomstandigheden, alsmede om een afname of een toename van het effect van het middel bij langdurig gebruik te constateren. Een gedeelte van dit onderzoek dient vergelijkend te worden uitgevoerd. Als criteria voor de doeltreffendheid kan het aantal aanvallen van angina pectoris, het gebruik van trinitraat en/of de inspanningstolerantie worden aangehouden. Gegevens over trinitraatgebruik dienen met enig voorbehoud te worden beschouwd, tenzij het gebruik tevoren gedurende een lange periode constant is geweest, hetgeen zelden voorkomt. Bij sommige onderzoeken dient de inspanningstolerantie systematisch te worden onderzocht. Het aantal uitvallers en de redenen daarvoor, bij voorbeeld bijwerkingen, hartinfarct en overlijden met indien mogelijk de oorzaak daarvan, dienen te worden vastgelegd. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat plotseling staken van de toediening van het geneesmiddel tot een verheviging van de symptomen kan leiden.

   Er dienen ook gegevens beschikbaar te zijn voor een evaluatie van bij eerder onderzoek verkregen resultaten (bij voorbeeld met betrekking tot bijwerkingen), van bijzondere claims van de fabrikant (onder andere inzake het werkingsmechanisme) en van mogelijke interacties met andere vaak door deze categorie patiënten gebruikte geneesmiddelen.

c) Onderzoek op lange termijn (zie ook het richtsnoer voor „geneesmiddelen bestemd voor langdurig gebruik")

   Bepaalde klinische onderzoeken (bij voorbeeld bij 100 patiënten) dienen te worden uitgevoerd gedurende tenminste een jaar om veranderingen in het klinisch effect gedurende deze periode te constateren en ongewenste effecten vast te stellen. Onderzoek op lange termijn behoeft niet vergelijkend te zijn. Redenen voor het optreden van uitvallers dienen te worden gedocumenteerd.

Het is duidelijk dat bij de opzet van een onderzoek, waarbij angina pectoris of veranderingen in het elektrocardiogram worden geïnduceerd, rekening moet worden gehouden met de noodzaak onnodige gevaren voor de patiënt te vermijden (zie bij voorbeeld American Heart Journal (1978), vol. 95, nr. 1, blz. 102 – 114).

3. SPONTANE ANGINA PECTORIS (ANGINA PECTORIS IN RUST)

Spontane angina pectoris (angina pectoris in rust) wordt gekenmerkt door in rust en vaak enigszins atypisch optredende pijn op de borst en/of perioden van ischemie zonder enige duidelijke aanleiding. Dit wordt gewoonlijk veroorzaakt door een spasme van de kransslagaderen (vasospastische angina). Veel patiënten vertonen een mengvorm van angina pectoris waarbij spasmen samengaan met permanente stenose van de kransslagaderen; deze patiënten dienen afzonderlijk te worden bestudeerd. Spasmen kunnen worden veroorzaakt door agentia die de tonus van de kransslagaderen verhogen, zoals ergonovinemaleaat en in mindere mate alfa-adrenoceptor-agonisten of kou; dergelijke experimenten zijn echter riskant en worden onder normale omstandigheden niet vereist. Als de onderzoeker zelf dergelijk werk noodzakelijk acht voor de diagnose en/of de behandeling, kunnen de resultaten van dergelijke procedures niettemin als bewijsmateriaal worden aanvaard, mits uitgevoerd in een hartbewakingseenheid met gebruikmaking van standaardmethoden om de risico's te beperken. Somige voor angina door inspanning gebruikte diagnostische methoden kunnen op dit gebied waardevol zijn zoals een thallium scan of angiografie met behulp van isotopen.

Aan de volgende specifieke punten dient aandacht te worden geschonken:

a) fluctuaties over een etmaal;

b) extreme spontane veranderlijkheid van het ziektebeeld;

c) frequent optreden van voorbijgaande, voor ischemie van het myocard karakteristieke veranderingen in het elektrocardiogram in afwezigheid van pijn op de borst;

d) problemen bij het stellen van de diagnose en frequentie van ernstige complicaties die opname van de patiënt in een hartbewakingseenheid noodzakelijk maken;

e) ethische overwegingen ten gevolge van de ernstige aard van de ziekte.

Hoewel in de toekomst waarschijnlijk nieuwe evaluatiemethoden ter beschikking komen, vormen de volgende algemene principes van onderzoek een richtsnoer in overeenstemming met de huidige praktijk.

3.1. **Selectie van patiënten**

Patiënten vertonen aanvallen van angina pectoris in rust zonder complicaties, in combinatie met veranderingen in het elektrocardiogram ten gevolge van ischemie en angiografische verschijnselen die duiden op vasospastische angina.

Patiënten met ten minste driemaal per dag een al dan niet pijnlijke aanval van ischemie zijn het meest geschikt voor onderzoek met de huidige beschikbare technieken.

3.2. **Klinisch onderzoek**

Alle proefpersonen dienen te beschikken over kortwerkend trinitraat voor gebruik bij een eventuele aanval van angina; het gebruik hiervan dient te worden geregistreerd.

a) *Onderzoek op zeer korte termijn* (enkele dagen) dient onder streng toezicht in gespecialiseerde afdelingen te worden uitgevoerd. Bij de beoordeling van de doeltreffendheid wordt uitgegaan van een of meer van de volgende criteria:

— optreden van spontane of geïnduceerde ST-T-veranderingen, waargenomen door continue registratie van het elektrocardiogram;

— frequentie van spontane of geïnduceerde aanvallen van angina pectoris;

— gebruik van kortwerkende trinitraten.

Dubbelblind cross-over-onderzoek met placebo is zeer gewenst en uitvoerbaar. Men heeft zich nogal bezorgd gemaakt over het gebruik van dubbelblind gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek, voornamelijk tegenover placebo, bij patiënten met vasospastische angina. Acuut hartinfarct en plotseling overlijden bij dergelijke patiënten werden gesignaleerd. Indien echter gedurende deze experimenten persistente angina pectoris met uit het elektrocardiogram af te leiden aanwijzingen voor ischemie optreedt, dient de patiënt uit de proefgroep te worden genomen en naar behoren te worden behandeld.

b) *Onderzoek op middellange termijn* (enkele weken tot enkele maanden)

Nieuwe verbindingen dienen in het algemeen te worden onderzocht in vergelijking met erkende geneesmiddelen. De belangrijkste objectieve criteria bij de beoordeling zijn:

— de frequentie van pijn op de borst;

— het gebruik van kortwerkende trinitraten;

— het aantal malen dat een voorbijgaande verschuiving van het ST-segment optreedt, waargenomen bij ambulante elektrocardiogramregistratie (bij voorbeeld maandelijks);

— instabiliteit van de angina pectoris of dreigend hartinfarct ten gevolge van het falen van de behandeling;

— plotseling overlijden;

en eventueel periodieke reacties op provocatietests.

Bijwerkingen dienen zorgvuldig te worden genoteerd. In het bijzonder dient te worden gelet op een mogelijke rebound bij het staken van de toediening van het geneesmiddel.

c) *Onderzoek op lange termijn*

De behandeling van patiënten die lijden aan vasospastische angina kan maanden of jaren duren; daarom is evenals bij angina pectoris door inspanning onderzoek op lange termijn over een duur van ten minste één jaar gewenst.

Wanneer van een nieuwe verbinding wordt beweerd dat deze werkzaam is bij angina pectoris bij inspanning en in rust dient klinisch onderzoek (met bij voorbeeld 100 patiënten: zie B, 5 c)) te worden uitgevoerd met homogene en representatieve groepen voor beide vormen van angina pectoris.

Wanneer alleen angina pectoris in rust wordt onderzocht kan, gezien de moeilijke uitvoerbaarheid van dergelijk onderzoek, een aantal van minder dan 100 patiënten volstaan; het aantal patiënten dient echter voldoende te zijn voor de observatie van de klinische werkzaamheid en de vaststelling van bijwerkingen op lange termijn.

BIJLAGE XIV

OP DE HUID AAN TE BRENGEN CORTICOSTEROÏDEN

1. INLEIDING

De volgende toelichting voor klinisch onderzoek is in principe van toepassing op alle op de huid aan te brengen lokaal werkzame corticosteroïden. De effecten met inbegrip van lokale bijwerkingen zijn in principe gelijk voor alle corticosteroïden omdat zij dezelfde eigenschappen hebben, namelijk anti-inflammatoire werking, reductie van de mitose en remming van de collageensynthese. Schijnbare verschillen tussen verbindingen zijn in feite het gevolg van verschillen in werkzaamheid, concentratie en absorptie- en eliminatiesnelheid.

Deze toelichting dient te worden gezien in het licht van de Normen en Voorschriften (Richtlijn 75/318/EEG) en is uitsluitend bedoeld als hulp voor aanvragers bij de interpretatie daarvan met betrekking tot de specifieke problemen die zich voordoen bij lokaal gebruikte corticosteroïden. Behandeld worden:

— algemene kenmerken van lokaal werkzame corticosteroïden (zie 2) en

— specifieke punten die voor ieder nieuw produkt met een corticosteroïde als werkzaam bestanddeel bij de mens dienen te worden onderzocht (zie 3).

Het document is niet specifiek van toepassing op onderzoek van combinatiepreparaten; de in deze toelichting met betrekking tot combinatiepreparaten opgestelde algemene principes zijn echter volledig van toepassing op dergelijke produkten; met name dienen de voordelen van dergelijke combinaties en de significante bijdrage van elk van de actieve bestanddelen tot de klinische werking te worden aangetoond.

2. ALGEMENE KENMERKEN VAN LOKAAL WERKZAME CORTICOSTEROÏDEN

2.1. **Penetratie in de huid en lokale werking**

Om lokaal werkzame te zijn moeten corticosteroïden in de huid penetreren. Aangetoond werd dat de mate van absorptie en dus van de klinische werking, alsmede de meeste bijwerkingen afhankelijk zijn van zowel de stof zelf als, bij één bepaald corticosteroïde, van verschillende factoren:

a) *De concentratie van het geneesmiddel*

Boven een zekere concentratie in een bepaald medium resulteert een verdere verhoging van de concentratie niet in een proportioneel groter effect maar in een toenemend aantal bijwerkingen.

b) *De farmaceutische bereiding*

De penetratie van het actieve bestanddeel in de huid hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de drager. Door de aanwezigheid van andere componenten of excipiëntia kunnen de penetratie via het stratum corneum en/of het effect (bij voorbeeld salicylzuur, ureum, propyleenglycol, antibiotica, antiseptica en teer) worden gewijzigd.

c) *De plaats van applicatie*

Een dik stratum corneum is de oorzaak van een geringe penetratie op plaatsen zoals de voetzolen en de handpalmen. Een zeer snelle en aanzienlijke absorptie kan optreden in het tegenovergestelde geval, bij voorbeeld bij de slijmvliezen, de huid van het scrotum, van de oogleden en in iets mindere mate de huid van het voorhoofd en het behaarde gedeelte van het hoofd.

d) *De conditie van de huid*

De penetratie is verhoogd bij een beschadigde huid (bij voorbeeld ontvelling of pathologische situaties zoals parakeratose). Een beschadigd stratum corneum herstelt echter bij behandeling dikwijls binnen een paar dagen.

e) *De omstandigheden van applicatie*

Penetratie in de huid wordt bevorderd door occlusie: dit kan onopzettelijk worden veroorzaakt door luiers bij baby's of kan het gevolg zijn van applicatie op intertrigineuze gebieden of bij flexuren.

Tijdens de klinische experimenten dient rekening te worden gehouden met de invloed van deze verschillende factoren.

2.2. **Werkzaamheid en indicaties**

De werkzaamheid van een produkt wordt bepaald door de mate waarin penetratie in de huid optreedt (2.1), de intrinsieke activiteit van de verbinding en de eliminatiesnelheid ervan. Afhankelijk van de verbinding en de concentratie worden de bekende corticosteroïden gewoonlijk ingedeeld in vier groepen, van zwak werkzaam via vrij sterk en sterk oplopend tot zeer sterk werkzaam. De gegevens in de in bijlage opgenomen tabel I zijn in aangepaste vorm overgenomen van J. A. Miller en D. D. Munro (Drugs, 1980, vol. 19, blz. 119-134).

Deze leidraad is onnauwkeurig, aangezien er geen rechtstreekse vergelijking heeft plaatsgevonden tussen al deze preparaten. De scheidslijn tussen de groepen, met name tussen de middelste groepen „vrij sterk" en „sterk", is niet gemakkelijk te trekken. Sommige corticosteroïden zijn beschikbaar in verschillende concentraties zodat ze op grond daarvan qua klinische werking kunnen thuishoren in een andere categorie. Bovendien kan de werkzaamheid onder invloed van het medium veranderen zodat indeling in een andere klasse noodzakelijk is (2.1, b)). Met het oog op deze variabelen zou het in principe wenselijk zijn te beschikken over een objectieve vergelijking van alle bestaande specialiteiten van dit soort volgens een methode waarvan de geldigheid algemeen erkend is. Gezien het grote aantal specialiteiten en het ontbreken van een algemeen aanvaarde methode is dit echter nog niet uitvoerbaar.

De correlatie tussen bepaalde indicaties van corticosteroïd-gevoelige dermatose en de werkzaamheid van het preparaat zoals in de als bijlage opgenomen tabellen I en II vermeld is algemeen aanvaard; deze lijst dient slechts als leidraad en kan aan de nationale situaties worden aangepast.

2.3. **Bijwerkingen**

Bij de meeste corticosteroïden richt de bezorgdheid zich bij normaal gebruik niet in de eerste plaats op de mogelijke systemische bijwerkingen ten gevolge van de resorptie door de huid, maar op de vaak irreversibele plaatselijke bijwerkingen op de huid zoals huidatrofie.

2.3.1. *Locale bijwerkingen*

Hoe sterker de preparaten, hoe groter de kans op het ontstaan van bijwerkingen, zoals:

a) huidatrofie die dikwijls irreversibel wordt en een klinische verdunning van de huid, teleangiectasie, purpura en striae veroorzaakt;

b) rosacea-achtige en periorale dermatitis met of zonder huidatrofie;

c) rebound-effect, dat kan leiden tot afhankelijkheid van steroïden;

d) remming van het genezingsproces;

e) effecten op het oog: toename van de vatbaarheid voor glaucoom en staar en verergering van mycose en herpes simplex;

f) diversen: depigmentatie, hypertrichosis, enz.

De kans op het ontstaan van huidtoxiciteit neemt ook toe naarmate de behandeling langer duurt en wanneer applicatie plaatsvindt bij occlusie of op bepaalde plaatsen zoals het gezicht (2.1, c)).

Ook kan contactallergie optreden, veroorzaakt door bestanddelen van het medium of een in het preparaat verwerkte verbinding, maar zelden door het corticosteroïd zelf. Ten gevolge van de onderdrukking van de immunologische afweer kan bij het onjuiste gebruik van corticosteroïdepreparaten bij fungeuze, virale of bacteriële huidziektes verhulling en/of verergering van de infectie worden waargenomen.

2.3.2. *Systemische effecten*

Bij volwassenen kan ten gevolge van een remming van het hypothalamo-pituitiar-adrenaal (HPA)-systeem een daling van de plasmaconcentratie van cortisol in het algemeen gedurende de eerste dagen van de behandeling worden waargenomen. Deze systemische effecten treden zelden op. Ze komen vaker voor bij kinderen (bij voorbeeld acute insufficiëntie van de bijnieren bij het staken van de toediening van het geneesmiddel, hypercorticisme, groeistilstand en intracraniale hypertensie) vanwege het grote lichaamsoppervlak in verhouding met het gewicht en ongewilde occlusie door luiers.

Deze systemische effecten treden op ten gevolge van de sterke penetratie van een sterk werkzame verbinding (of van de werkzame metaboliet(en) ervan); de oorzaak hiervan is het optreden van een of meer van de penetratiebevorderende factoren (2.1). Er is een toenemende kans op systemische effecten bij applicatie op grote oppervlakten, gebruik van grote hoeveelheden en langdurige toediening.

Bij goed onderzochte en goed beschreven produkten kunnen lokale en systemische bijwerkingen in het algemeen worden vermeden wanneer bij de keuze van de sterkte van het preparaat en de aard van de farmaceutische vorm rekening wordt gehouden met het type dermatose, de plaats van applicatie, de behandelingsduur en de leeftijd van de patiënt en wanneer bij de toepassing van de produkten de door klinisch onderzoek bekrachtigde gebruiksaanwijzing wordt gevolgd.

3. TOELICHTING VOOR KLINISCH ONDERZOEK

Met het oog op de bij punt 2 genoemde karakteristieken is het noodzakelijk dat een nieuw produkt van dit type op een zodanige manier wordt onderzocht dat de plaats van het betreffende corticosteroïd (gebruikt in de concentratie en het medium zoals gespecificeerd in de aanvraag) in het spectrum van corticosteroïdpreparaten kan worden bepaald en een gebruiksaanwijzing kan worden vastgesteld.

3.1. **Farmacodynamisch onderzoek**

De plaats van een nieuw produkt in het spectrum van corticosteroïdpreparaten en de optimale concentraties voor het klinisch gebruik kunnen grotendeels worden voorspeld op basis van de resultaten van een aantal farmacologische tests (anti-inflammatoir effect, remming van de mitose) bij dieren of in vitro.

Door corticosteroïden geïnduceerde vasoconstrictie bij de mens kan een voorlopige, ruwe maar nuttige richtwaarde opleveren voor de plaatselijke anti-inflammatoire werking. Van McKenzie en Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, vol. 86, blz. 608-610) afgeleide vasoconstrictietests met het in het bijbehorende medium opgenomen middel dienen daarom te worden vergeleken met het effect van erkende corticosteroïdpreparaten, niet alleen met ongeveer even werkzame, maar ook met sterkere en zwakkere preparaten.

Andere methoden kunnen eveneens worden gebruikt of worden momenteel ontwikkeld. Het wordt niet wenselijk geacht bepaalde onderzoekmethoden verplicht te stellen; de bevoegde instanties zullen bereid zijn nieuwe methoden in overweging te nemen mits de klinische relevantie van deze methoden wordt aangetoond. De aan de hand van deze onderzoeken bepaalde mate van werkzaamheid moet altijd worden bevestigd door klinisch onderzoek (zie 3.2.1).

3.2. **Klinisch onderzoek**

3.2.1. *Werkzaamheid*

De in de onder 3.1 genoemde onderzoeken vastgestelde mate van werkzaamheid moet klinisch worden bevestigd.

a) Het produkt dient te worden onderzocht in gerandomiseerd dubbelblind onderzoek; enkelblind onderzoek dient alleen te worden toegestaan als het vrijwel onmogelijk is dubbelblind onderzoek uit te voeren. Parallelle onderzoeken zijn waarschijnlijk in de meeste gevallen optimaal, maar de meningen zijn verdeeld over de vraag of parallelle groepen te prefereren zijn boven onderzoek op de twee lichaamshelften van één proefpersoon (links-rechts-vergelijkingen). Als echter van het laatste type onderzoek gebruik wordt gemaakt, dient te worden gelet op mogelijke interacties tussen de behandelingen ten gevolge van systemische overdracht van de ene lichaamshelft naar de andere, met name wanneer op grote oppervlakten aangebrachte produkten met verschillende werkzaamheid worden vergeleken. Een produkt dient in principe te worden onderzocht in vergelijking met het medium ervan maar ook in vergelijking met bekende produkten met een verschillende werkzaamheid. Wanneer het produkt kan worden beschouwd als een geringe wijziging van een bestaand produkt, zal het vaak mogelijk zijn af te gaan op een vergelijking met dit laatste produkt als referentie, ten minste door middel van een aan de eisen voldoende vasoconstrictietest.

   Voor nieuwe corticosteroïden moet de optimale concentratie voor klinisch gebruik worden bevestigd door vergelijkend onderzoek van verschillende concentraties. Dit is van belang vanwege de mogelijkheid van een toename van het optreden van bijwerkingen boven een bepaalde concentratie (2.1, a)) zonder merkbare verbetering van de therapeutische werkzaamheid. In de rapporten dient de applicatiefrequentie duidelijk te worden beschreven, met name in de beginperiode van de behandeling. Indien de frequentie afwijkt van de gewoonlijk aanbevolen frequentie (dat wil zeggen één of hoogstens twee keer per dag) is het wenselijk dat de aanvrager hiervoor een verklaring geeft. De rapporten dienen ook een duidelijke omschrijving te bevatten van de plaats van applicatie, de behandelde oppervlakten en de per week gebruikte hoeveelheid van het produkt.

   Als het de bedoeling is dat het preparaat wordt gebruikt onder occlusie, dient de invloed hiervan op het effect bij klinisch onderzoek te worden onderzocht.

b) Slechts behandelingen voor dezelfde aandoening kunnen op een correcte manier met elkaar worden vergeleken. Een produkt dient te worden getest voor een reeks aandoeningen waarvan de eisen wat betreft de intensiteit van de behandeling voor elk op een verschillend niveau dienen te liggen.

De linkerkolom van tabel III bevat een lijst van huidziekten die worden aanbevolen voor klinische experimenten. Ze worden verdeeld in twee groepen: voor de ene groep zijn zeer sterk en sterk werkzame preparaten nodig en voor de andere kunnen matig sterk werkzame en zwak werkzame produkten worden gebruikt; psoriasis respectievelijk atopische dermatitis zijn de meest geschikte aandoeningen voor onderzoek. Op grond van de waargenomen werkzaamheid bij de verschillende klinische vormen van deze huidziekten kunnen de indicaties worden gepreciseerd en kan de plaats van het nieuwe produkt in het spectrum van corticosteroïdpreparaten definitief worden vastgesteld (zie de indeling van tabel II). Extrapolatie van de resultaten tot huidaandoeningen in de rechterkolom van tabel III is mogelijk mits produkten van dezelfde categorie nodig zijn voor de behandeling ervan. Klinische experimenten kunnen ook worden uitgevoerd bij de huidaandoeningen in de rechterkolom maar daarbij is extrapolatie tot andere huidziekten niet toegestaan. Andere indicaties dan in de tabel opgenomen kunnen ook worden voorgesteld mits positieve resultaten zijn verkregen bij specifiek klinisch onderzoek dat is uitgevoerd volgens een aan de eisen voldoende methodologie.

In het algemeen is het niet correct te veronderstellen dat een bij een bepaald doseringsniveau actieve verbinding bij andere doseringsniveaus even bruikbaar zal zijn voor meer of minder ernstige ziekten. Wanneer de behandeling met een bepaald produkt geen succes heeft, is het echter onder normale omstandigheden een aanvaardbare handelwijze om gedurende slechts enkele dagen een sterker preparaat te gebruiken en daarna een onderhoudsdosering van een zwakker produkt. Deze gebruiksaanwijzing dient op informatiebladen te worden vermeld.

c) Soms kunnen ook andere onderzoeken dan kortdurend onderzoek gedurende één of twee weken relevant zijn voor de klinische vergelijking van twee lokaal werkzame steroïden. In de praktijk worden deze soms gedurende lange tijd toegepast en verschillen in klinische werkzaamheid en veiligheid kunnen pas na behandeling gedurende verschillende weken of maanden zichtbaar worden. Daarom zullen soms bepaalde onderzoeken naar zowel de werkzaamheid als de veiligheid bij gebruik op lange termijn (bij voorbeeld gedurende een periode van drie maanden) nodig zijn, naar gelang het produkt afwijkt van bestaande produkten en afhankelijk van de opgegeven indicaties.

3.2.2. *Veiligheid*

Aangezien de intensiteit van bijwerkingen niet noodzakelijk parallel loopt met de klinische werking, dient de mogelijkheid van het optreden daarvan gedurende het klinisch onderzoek te worden bestudeerd. Wanneer wordt opgegeven dat een produkt minder, of minder ernstige, bijwerkingen veroorzaakt dan een erkend geneesmiddel met dezelfde mate van werkzaamheid, dient dit te worden gestaafd met gecontroleerd onderzoek.

a) Plaatselijke bijwerkingen

— *Mate van atrofie*

De mate waarin het produkt atrofie veroorzaakt moet na applicatie daarvan worden vastgesteld. De gebruiksaanwijzing dient met inbegrip van de plaatsen van applicatie te worden gespecificeerd. De veranderingen ten gevolge van een verdunning van de epidermis en verandering van de dermis kunnen met verschillende methoden worden geregistreerd, zoals meting van de dikte van de huid (radiografische technieken, ultrasonografie), histologie, meting van collagene vezels en stereomicroscopie. Deze kunnen pas worden waargenomen nadat plaatselijke behandeling bij normaal gebruik gedurende vier weken is uitgevoerd. Wanneer echter onder experimentele omstandigheden applicatie bij occlusie plaatsvindt, kan de blootstelling van kortere duur zijn.

— Bij elk onderzoek moet de tolerantie zowel voor het complete produkt als voor het medium worden bepaald (uitdrogen van de huid, irritatie, sensibilisatie). Na afloop van het experiment dienen huidtests te worden uitgevoerd met het farmaceutisch preparaat en het medium.

b) Systemische effecten

Bruikbaar en uitvoerbaar is de directe bepaling van het effect op het HPA-systeem. Bepaling van de plasmaconcentratie van cortisol geeft dienaangaande meer informatie dan onderzoek naar metabolieten van cortisol in de urine. Bij de uitvoering van de bepaling van de plasmaconcentratie van cortisol moet rekening worden gehouden met de dagelijkse variaties daarvan en met factoren die invloed hebben op deze concentratie, zoals stress, sekse, seizoeninvloeden, gebruik van orale contraceptiva enz. Aangezien bij de genezing van beschadigd stratum corneum, hetgeen vaak optreedt gedurende de eerste acht dagen van de behandeling, een afname van de systemische passage optreedt, is het noodzakelijk gedurende de blootstellingsperiode herhaaldelijk bepalingen te doen. Het is ook gebruikelijk de plasmaconcentratie van cortisol te bepalen bij normale en extreem hoge applicatie; onder laatstgenoemde omstandigheden wordt een maximale absorptie bevorderd. Daarom is het wenselijk de plasmaconcentratie van cortisol bij voorbeeld onder de volgende omstandigheden te bepalen:

— op de vijfde en de twintigste dag van de behandeling zonder occlusie en bij occlusie op de vijfde dag bij normale en aangetaste huid;

— verschillende malen bij een aantal langdurig behandelde patiënten.

Bepaling van de plasmaconcentratie van cortisol na toediening van een stimulus (ACTH) is ook een bruikbare methode bij de vaststelling van het vermogen van het HPA-systeem om op een stimulus te reageren.

Vergelijkbare gegevens over één of meerdere onder dezelfde omstandigheden gebruikte referentieprodukten zijn in principe noodzakelijk om volledig de mate van systemische absorptie vast te kunnen stellen.

Aangezien de opname in de bloedsomloop afhankelijk is van verschillende factoren (2.3.2) dienen de exacte omstandigheden (dat wil zeggen behandelde plaatsen en percentages van het lichaamsoppervlak en gebruikte hoeveelheid van het produkt) en de gebruiksaanwijzing voor iedere behandelde patiënt te worden vermeld. Voor produkten die door de fabrikant worden aangemeld voor de behandeling van chronische aandoeningen in een gebied met een hoge absorptie moet een onderzoek worden uitgevoerd naar de absorptie na applicatie op deze plaats. Als het produkt wordt aanbevolen voor gebruik bij jonge kinderen dienen ook de systemische effecten bij deze leeftijdsgroep te worden geregistreerd maar er dient extra aandacht te worden besteed aan de ethische aspecten van dergelijk onderzoek.

TABEL I

WERKZAAMHEID VAN BEKENDE CORTICOSTEROÏDEN

(aangepast naar J. A. Miller en D. D. Munro, Drugs, 1980, vol. 19, blz. 119 – 134)

Corticosteroïd	Zeer sterk	Sterk	Vrij sterk	Zwak
Beclometasondipropionaat	0,5 %	0,025 %	—	—
Betamethasonbenzoaat	—	0,025 %	—	—
Betamethasondipropionaat	—	0,05 %	—	—
Betamethasonvaleraat	—	0,1 %	—	—
Clobetasolpropionaat	0,05 %	—	—	—
Clobetasonbutyraat	—	—	0,05 %	—
Desonide	—	0,05 %	—	—
Desoxymethason	—	0,25 %	—	—
Dexamethason	—	—	—	0,01 %
Diflorasondiacetaat	—	0,05 %	—	—
Diflucortolonvaleraat	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolonacetonide	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortide (flurandrenolon)	—	0,05 %	0,0125 à 0,025 %	—
Flumetasonpivalaat	—	—	0,02 %	—
Fluocinolonacetonide	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Fluocortinebutylester	—	—	0,25 %	—
Fluocortolon	—	0,5 %	0,2 %	—
Fluoprednideenacetaat	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Hydrocortison	—	—	—	0,1 – 1 %
Hydrocortisonbutyraat	—	0,1 %	—	—
Methylprednisolon	—	—	—	0,25 %
Triamcinolonacetonide	—	0,1 %	—	—

TABEL II

INDICATIES VOOR LOKAAL WERKZAME CORTICOSTEROÏDEN GERELATEERD AAN DE MATE VAN WERKZAAMHEID

ZEER STERKE WERKZAAMHEID	Gelokaliseerde en resistente vlekken veroorzaakt door: psoriasis lichenificatie lupus erythematosus discoides hypertrofische lichen Hypertrofie van littekens
STERKE WERKZAAMHEID	Psoriasis Lichenificatie Lichen planus Lichen sclerosus et atrophicus Granuloma annulare Lupus erythematosus discoides Pustulosis palmaris et plantaris Mycosis fungoides
VRIJ STERKE WERKZAAMHEID	Atopische dermatitis Contactdermatitis door irritatie en/of allergie Dermatitis nummularis Pompholyx („dyshydrose")
ZWAKKE WERKZAAMHEID	Seborroïsche dermatitis Stasis dermatitis Anogenitale pruritus

TABEL III

AANBEVOLEN HUIDAANDOENINGEN VOOR HET KLINISCH ONDERZOEK VAN PLAATSELIJK WERKZAME CORTICOSTEROÏDEN

AANBEVOLEN	NIET-AANBEVOLEN
ZEER STERKE EN STERKE CORTICOSTEROÏDEN	
— Psoriasis — Lichen planus — Lichen sclerosus et atrophicus (genitaal) — Pustulosis palmaris et plantaris — Gelokaliseerde lichenificatie	— Granuloma annulare — Lupus erythematosus discoïdes — Mycosis fungoïdes
VRIJ STERKE EN ZWAKKE CORTICOSTEROÏDEN	
— Atopische dermatitis — Seborrhoïsche dermatitis — Dermatitis nummularis	— Contactdermatitis door irritatie en/of allergie — Stasis dermatitis — Pompholyx („dyshidrose") — Anogenitale pruritus