II

(Retsakter hvis offentliggørelse ikke er obligatorisk)

RÅDET

RÅDETS HENSTILLING

af 9. februar 1987

om undersøgelser med henblik på markedsføring af farmaceutiske specialiteter

(87/176/EØF)

RÅDET FOR DE EUROPÆISKE FÆLLESSKABER —

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

som henviser til forslag fra Kommissionen (1),

som henviser til udtalelse fra Europa-Parlamentet (2),

som henviser til udtalelse fra Det økonomiske og sociale Udvalg (3), og

som tager i betragtning, at Rådet i sin henstilling 83/571/EØF (4) om undersøgelser med henblik på markedsføring af farmaceutiske specialiteter har vedtaget en første serie af forklarende bemærkninger med henblik på at undgå forskelle i fortolkningen ved gennemførelse og vurdering af de undersøgelser af farmaceutiske specialiteter, der er omhandlet i Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af farmaceutiske specialiteter (5), ændret ved direktiv 83/570/EØF (6);

som tager i betragtning, at vedtagelse af nye forklarende bemærkninger, der supplerer dem, som er knyttet som bilag til henstilling 83/571/EØF, vil bidrage til at fremme den frie bevægelighed for farmaceutiske specialiteter ved at gøre det lettere for medlemsstaterne at tage hensyn til markedsføringstilladelser, der allerede er udstedt af andre medlemsstater;

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

HENSTILLER TIL MEDLEMSSTATERNE:

1. at de drager omsorg for, at ansøgere om markedsføringstilladelse for farmaceutiske specialiteter ved undersøgelserne og fremlæggelsen af resultaterne heraf respekterer de principper og den metodologi, som fremgår af de forklarende bemærkninger, der er knyttet som bilag til denne henstilling, og
2. at de behandler og vurderer ansøgninger om markedsføringstilladelse i overensstemmelse med disse forklarende bemærkninger.

Udfærdiget i Bruxelles, den 9. februar 1987.

På Rådets vegne
P. DE KEERSMAEKER
Formand

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

BILAG I

TOKSICITET VED ENKELTINDGIFT

Vejledende retningslinjer for anvendelse af bilaget til direktiv 75/318/EØF, 2. del, kapitel I B, punkt 1, med henblik på markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel.

1. INDLEDNING

Denne vejledning omfatter kvalitative og kvantitative undersøgelser af toksiske fænomener i relation til den tid, der forløber, inden de viser sig efter en enkelt indgift af stoffet eller af en blanding af stoffer.

Undersøgelserne kan give et fingerpeg om sandsynlige virkninger på mennesket af akut overdosering samt være nyttige ved planlægning af toksicitetsundersøgelser, hvortil der kræves gentagen indgift til relevante dyrearter.

Enkeltdosistoksicitetsprøver bør udføres således, at symptomerne på akut toksicitet samt dødsmåden kan fastslås. På egnede dyrearter bør der foretages beregning af den omtrentlige letale dosisstørrelse og indhentes oplysninger om forholdet mellem dosis og virkning, men stor nøjagtighed er ikke påkrævet.

Toksikologerne bør efter bedste skøn planlægge undersøgelserne således, at der opnås den størst mulige mængde relevante oplysninger med det mindst mulige antal forsøgsdyr.

2. PRODUKTSPECIFIKATION

a) **Lægemiddelstof**

Det aktive stof bør så vidt muligt udvise samme art og grad af urenheder som det produkt, der skal markedsføres. Hvis den endelige dosisform viser sig at indeholde urenheder, der kvantitativt eller kvalitativt afviger væsentligt fra prøvepartiets, skal man foretage det fornødne for at fastslå deres eventuelle toksicitet. I relation til indgiftsmåden bør de fysiske egenskaber af stofferne i præparatet tages i betragtning, f.eks. partikelstørrelsen i forbindelser, der indgives oralt.

b) **Det endelige produkt**

Såfremt store dyr anvendes i toksicitetsundersøgelsen, kan denne eventuelt gennemføres med det farmaceutiske præparat, der skal markedsføres. Dette er navnlig ønskeligt, når den farmaceutiske sammensætning sandsynligvis ændrer den (eller de) aktive bestanddeles biotilgængelighed væsentligt.

c) **Hjælpestoffer**

Når et nyt hjælpestof anvendes første gang, bør det betragtes som et nyt aktivt stof.

d) **Produkter med indhold af en blanding af aktive stoffer**

Hvis et produkt består af en blanding af aktive stoffer, undersøges hvert enkelt stof for sig; endvidere undersøges blandingen med de aktive stoffer i samme indbyrdes forhold som i det foreslåede endelige produkt med henblik på at afsløre, om der er øget toksicitet eller opstår nye toksiske virkninger. Fravigelser fra denne forskrift kan kun finde sted, hvis der er dokumenterede farmakokinetiske eller farmakodynamiske forskelle mellem den undersøgte dyreart og mennesket.

e) **Nedbrydningsprodukter**

Hvis der under opbevaring dannes nedbrydningsprodukter, bør disses eventuelle toksicitet tages i betragtning; det kan være mest hensigtsmæssigt indledningsvis at vurdere denne ved en undersøgelse af akut toksicitet.

3. DYR

a) Enkeltdosistoksicitetsprøver udføres på mindst to pattedyrarter af kendt stamme og med lige stort antal hanner og hunner. Gnavere, som f.eks. mus, rotter og hamstere, er velegnede til den kvalitative undersøgelse af toksiske symptomer og til bestemmelse af størrelsen af den omtrentlige letale dosis. Iagttages der ingen forskelle i reaktionerne mellem dyr af de to køn af den

første gnaverart, er der kun behov for at anvende dyr af det ene køn i de andre toksicitetsundersøgelser. For andre pattedyrs vedkommende bør toksiske symptomer ligeledes iagttages og registreres i detaljer for hvert enkelt dyr.

b) Uanset de udvalgte dyrs art og stamme er det afgørende, at følgende oplysninger foreligger: alder, køn, vægt, oprindelse, hvor længe de har været på laboratoriet inden prøve, om dyrene er klassificeret som fri for specifikke patogener, samt, om de er vaccineret eller behandlet på anden måde. Der bør gives detaljerede oplysninger om staldforhold og det øvrige miljø. Fodring, foderets art og vanding bør anføres. Det er velkendt, at alle ovennævnte faktorer har indflydelse på stoffers akutte toksicitet.

4. INDGIFT

a) **Indgiftsmåder**

For gnaveres vedkommende bør der normalt anvendes to indgiftsmåder, om muligt dem, der er foreslået anvendt for mennesker; endvidere bør mindst én indgiftsmåde give sikkerhed for, at hele præparatmængden kommer ind i blodomløbet uomdannet. Hvis mennesket skal have præparatet indgivet intravenøst, er det tilstrækkeligt, at kun denne indgiftsmåde anvendes ved dyreforsøg.

b) **Forhold vedrørende indgift**

Der bør foreligge nøjagtige oplysninger om indgift af produktet, herunder enkeltheder om, hvilket medium eller hvilke adjuvanser der er anvendt, hvordan opslæmningen tilberedes, hvis det drejer sig om uopløselige stoffer, samt den anvendte opløsnings koncentration og den indgivne mængde. Indgiftsvej og administrationsmåde skal angives tydeligt. Sammensætningen af det præparat, der skal indgives, skal være så neutral som muligt og svare så nær som muligt til fysiologisk pH og osmolaritet.

Der bør udvises særlig opmærksomhed, hvis præparatet er alkalisk, surt eller potentielt ætsende. Indgift af mængder, der overskrider det tolerable, bør undgås. Indgives præparatet intravenøst, angives infusionshastigheden (ml/min) samt den indgivne opløsnings pH og temperatur.

Hvis der ved parenteral indgift må benyttes mere end én indsprøjtningszone, bør dette angives.

c) **Dosisniveauer**

For alle anvendte arters vedkommende bør der være så mange dosisniveauer, at toksicitetsspektret kan afsløres. For gnaveres vedkommende bør der foretages en kvantitativ vurdering af den omtrentlige dødelighed og af forholdet mellem dosis og virkning.

5. OBSERVATIONER

Dyrene tilses med regelmæssige mellemrum, og alle symptomer på toksicitet, tidspunktet hvor de viser sig første gang, hvor alvorlige de er, deres varighed og deres udvikling registreres. Dødstidspunkt og -måde registreres i hvert enkelt tilfælde, og alle symptomer på toksicitet angives for hvert enkelt dyr for sig.

Observationsperioden bør normalt være 14 dage, men kan forlænges, så længe der er synlige symptomer på toksicitet, f.eks. fortsat vægttab eller hæmmet vækst.

6. OBDUKTION

Alle dyr, der overlever undersøgelsen, og alle dyr, der dør i observationsperioden, obduceres. Organer, der fremviser makroskopiske ændringer (heri ikke medregnet ændringer, der opstår i forbindelse med dødskampen), underkastes histopatologiske undersøgelser, medmindre disse ændringer er vel dokumenterede og kan forklares tilfredsstillende på grundlag af tidligere forsøg på samme dyrerace.

7. FREMLÆGGELSE AF DATA

Der gives nøjagtige oplysninger om de resultater, der danner grundlag for beregninger af enhver art; endvidere angives beregningsmetoderne.

De toksiske virkninger, herunder vurdering af morbiditet, beskrives for alle dosisniveauer, for hver enkelt dyreart og hver enkelt indgiftsmåde.

Undersøgelseslederen drager alle relevante konklusioner af de oplysninger, undersøgelserne har givet.

Væsentlige fravigelser fra disse retningslinjer skal begrundes.

BILAG II

UNDERSØGELSER AF LÆGEMIDLER MED HENSYN TIL MUTAGENT POTENTIEL

1. INDLEDNING

Mutagenese betegner de forandringer i det genetiske materiale hos individer eller i celler, som fremkaldes spontant eller af kemiske eller fysiske midler, og ved hvilke deres efterkommere afviger permanent og arveligt fra deres forgængere. Det aktuelle videnskabelige kendskab støtter i overvældende grad den opfattelse, at mange kemikalier besidder mutagene egenskaber, som udgør en potentiel genetisk fare for fremtidige generationer såvel som en potentiel kræftrisiko for den nuværende. Det er derfor nødvendigt at identificere kemikalier med sådanne egenskaber og at begrænse menneskelig udsættelse herfor. Positivt bevis for mutagene egenskaber må tages i betragtning ved vurdering af risikoen for kræftfremkaldende virkninger (direktiv 75/318/EØF). Det primære mål for disse retningslinjer er imidlertid at fastslå den mulige eksistens af en mutagen risiko.

Skade på det genetiske apparat kan forekomme på de enkelte gener (punktmutationer), eller virkningen kan være kraftigere, hvorved kromosomernes struktur (kromosommutationer) eller deres antal (genommutationer) ændres. Hvis strukturændringen er lille og medfører deletion af et eller nogle gener, kan nettovirkningen være vanskelig at skelne fra en punktmutation. Der er udtænkt en lang række forskellige fremgangsmåder for undersøgelse af et kemikalies evne til at fremkalde disse forskellige arter af mutationer i organismer, lige fra dem med den simpleste opbygning af deoxyribonukleinsyremolekylet (DNA) hos bakterier (prokaryoter) til dem, hvori DNA er ordnet i en yderst kompleks forening med proteiner og enzymsystemer (kromatin), hvorved der dannes det kromosomsystem, som findes i eukaryoter, strækkende sig fra simple organismer såsom svampe til insekter og sluttelig pattedyr.

2. FORMÅLET MED FREMGANGSMÅDE FOR UNDERSØGELSER AF MUTAGENE EGENSKABER

Direktiv 75/318/EØF fastsætter, at ethvert nyt stof, der skal anvendes i lægemidler, forud for markedsføring skal undersøges for mutagene egenskaber. Formålet med nærværende retningslinjer er at tilvejebringe en vis vejledning i udførelsen af sådanne undersøgelser. Ved opstillingen af en fremgangsmåde for undersøgelser af mutagene egenskaber er følgende punkter af primær betydning:

a) Kemikalier med mutagene egenskaber skal kunne bestemmes med størst mulig nøjagtighed og med rimelige omkostninger. Der skal derfor ud fra den lange række af forskellige prøver, som står til rådighed, foretages et velovervejet valg.

b) Hovedklasserne af relevant genetisk skade skal kunne opdages, især genmutation, kromosommutation samt — når dette er muligt — genommutation.

c) Fremgangsmåden skal tage i betragtning, at selv om DNA er universelt for både prokaryoter og eukaryoter, er ordningen af det genetiske materiale meget forskellig i disse to typer af organismer.

d) Evnen til at metabolisere xenobiotiske forbindelser afviger meget mellem forskellige organismer og mellem forskellige prøvesystemer. Ved in vitro-metoden simuleres pattedyrsstofskifte ved tilsætning af et eller flere antianæmiske stofskifteaktiverende systemer. Denne metode kan imidlertid på vigtige punkter svigte i efterligningen af in vivo-situationen. Det er derfor nødvendigt at medtage én in vivo-prøve. I alle prøverne bør de karakteristiske træk i stoffets metabolisme tages i betragtning.

3. FORESLÅEDE UNDERSØGELSER AF LÆGEMIDLER MED HENSYN TIL MUTAGENE EGENSKABER

Det er almindeligt anerkendt, at ovennævnte krav og hensyn ikke opfyldes af nogen enkelt prøve, men kun af en velvalgt kombination af forskellige fremgangsmåder; dog bør kombinationen af de anvendte prøver i hvert enkelt tilfælde afhænge af de specielle karakteristiske træk ved det stof, der skal undersøges.

På grundlag af den nuværende viden foreslås der et system, med anvendelse af fire kategorier af prøver som en hensigtsmæssig fremgangsmåde, der kan opfylde de i afsnit 2 (a til d) opstillede betingelser. Heri ligger imidlertid ikke, at andre prøver er uhensigtsmæssige, eller at resultater fra andre prøver ikke vil være acceptable som alternativer til en del af den samlede undersøgelse. Afvigelser fra disse fremgangsmåder kan evt. være nødvendige, f.eks. ved bestemte karakteristiske træk ved den forbindelse, som undersøges, eller ved et særligt træk ved dens metabolisme. Det kan f.eks.

anses for uhensigtsmæssigt at vurdere et stærkt virkende antibakterielt stof i en bakterieprøve. Omvendt kan brugen af kimceller under 3 (d) være på sin plads, når toksicitetsundersøgelser har afsløret en virkning på forplantningssystemet. I hvert tilfælde er det ansøgerens ansvar at begrunde valget af de forskellige prøver, der er anvendt, såvel som at forklare den overordnede undersøgelsesstrategi. Normalt bør der udvælges én prøve fra hver af de følgende fire kategorier.

a) **Prøve for gen-mutationer hos bakterier**

Disse prøver er de mest anvendte til vurdering af kemikaliers mutagene egenskaber. Prøverne gennemføres under anvendelse af flere forskellige veldefinerede bakteriestammer specielt frembragt til påvisning af forskellige typer af genetiske forandringer, bl.a. sekvensforskydning og baseforandringsmutationer. Undersøgelserne udføres med og uden antianæmisk stofskifteaktivering.

b) **Prøve for kromosomaberrationer i pattedyrceller in vitro**

Til denne fremgangsmåde kan der anvendes humane lymfocyter såvel som forskellige pattedyrcellelinjer. Skaden beregnes ved en mikroskopisk undersøgelse af kromosomerne i mitosismetafasen. Prøverne udføres med eller uden antianæmisk stofskifteaktivering.

c) **Prøve for genmutationen i eukaryotiske systemer**

Betydningen af denne prøve ligger i, at et positivt resultat, der er fundet hos bakterier, yderligere kan undersøges i et system, der har den komplekse eukaryotiske kromosomstruktur. Denne strukturelle kompleksitet muliggør også påvisning af mutationer, der opstår ved mekanismer, der ikke kan forekomme i det simple bakteriegenom. Egnede prøver indbefatter sådanne, som anvender pattedyrceller, der er frembragt med henblik på at påvise induktion af mutationer inden for specifikke loci såsom de, der koder for enzymerne hypoxan-thinguanin-phosphoribosyltransferase eller thymidierkinase. Andre eukaryoter, såsom svampe og insekter, vil kunne tages i betragtning. Efter behov vil antianæmisk stofskifteaktivering kunne inkorporeres i denne prøve.

d) **In vivo-prøve for genetisk skade**

Hovedrollen for in vivo-prøven i de fire kategorier af prøver er at konstatere, om en mutagen forbindelse er blevet overset ved in vitro-prøven som følge af, at der er anvendt uhensigtsmæssige systemer for stofskifteaktivering. De bedst underbyggede prøver er dem med »endpoint« i kromosomskade, f.eks. knoglemarvsmetafase, og mikronukleus-prøver samt dominant letal prøver. Som in vivo-prøve for somatiske gen-mutationer er spottesten i mus ved at finde bred anvendelse.

Alle prøver bør være godt underbygget og udført i overensstemmelse med anerkendte procedurer, der er beskrevet i den aktuelle internationale faglitteratur.

Der er en bemærkelsesværdig udeladelse i den anbefalede prøvepakke som beskrevet ovenfor derved, at den ikke indeholder en prøve, som primært er beregnet på at påvise genommutation (nondisjunction, aneuploidi). Specifikke metoder, som i øjeblikket er under udvikling, er ikke tilstrækkeligt validerede til at kunne tages med.

Disse retningslinjer er udarbejdet på baggrund af den nuværende viden. Det må påregnes, at der i fremtiden kan blive udviklet nye og ændrede prøvemetoder, som vil blive anvendt i praksis. For at tage hensyn til denne udvikling må disse retningslinjer derfor ajourføres med mellemrum.

4. FORTOLKNING AF RESULTATERNE

Formålet med prøveprocedurerne for mutagene egenskaber er at fastslå med rimelig vished, om et stof besidder mutagene egenskaber eller ej. Heraf følger et andet og helt særskilt spørgsmål, nemlig betydningen af de opnåede resultater udtrykt i genetisk risiko for mennesket. Hvis alle resultater overbevisende viser, at et stof ikke i nogen af disse prøver har nogen virkning, vil det synes rimeligt at konkludere, at muligheden for en genetisk risiko er af acceptabelt lav størrelsesorden (selv om det kan betragtes som utilstrækkeligt bevis på, at stoffet ikke rummer carcinogent potentiel). Hvis alle resultater, både in vitro og in vivo, viser, at forbindelsen har mutagene egenskaber, vil dette være et stærkt argument for, at der eksisterer en risiko for mennesker. En ofte forekommende situation er, at resultaterne er uensartede. Dette må påregnes, da prøverne er beregnet på at skulle have forskellige »endpoints« og/eller forskellige karakteristika for stofskifteaktivering. I sådanne tilfælde skal betydningen af positive og negative resultater ikke bedømmes efter deres antal, men efter deres art. Af de ovennævnte prøver fortjener f.eks. et positivt resultat i en in vivo-prøve mere vægt end en positiv bakterieprøve. Denne forskel gælder ikke for negative resultater, idet én negativ in vivo-prøve ikke nødvendigvis gør en række positive resultater, der er opnået i en in vitro-prøve, ugyldige. En bedre forståelse af stoffets genotoksiske potentiel vil kunne vindes ved at udføre supplerende undersøgelser. Producenten bør beslutte, om der skal udføres supplerende prøver, og hvilke, der bør

udvælges. Denne udvælgelse bør baseres på de allerede opnåede resultater såvel som på andre egenskaber ved stoffet samt dets tiltænkte anvendelse. Samråd med de tilsynsførende myndigheder kan være formålstjenligt.

5. BETRAGTNINGER VEDRØRENDE RISICI OG FORDELE

Når det er blevet påvist, at en forbindelse besidder mutagene egenskaber, viser dette stoffets potentiel for at frembyde en genetisk risiko for mennesket (og for samtidig at udgøre en mulig risiko for fremkaldelse af tumorer).

Pattedyrprøver, såsom prøven for arvelig translokation eller den specifikke locus-prøve, kan undertiden være nyttige til en sådan vurdering af den genetiske risiko hos mennesker. Disse prøver er dyre og kræver et stort antal dyr; deres anvendelse er kun berettiget i velbegrundede tilfælde.

I den generelle »risk/benefit« -vurdering af et mutagen skal ikke alene resultaterne af prøverne for mutagene egenskaber tages i betragtning, men også farmakokinetikken, stofskiftet og hele toksicitetsprofilen. Herudover skal den tiltænkte anvendelse af lægemidlet, dets ekspositionsgrad, patientens alder og forplantningsmæssige tilstand såvel som den potentielle risiko ved andre disponible stoffer tages i betragtning.

BILAG III

CARDIOGLYCOSIDER

1. GENERELT

Nedenstående vejledning er udformet med henblik på klinisk vurdering af cardioglycosider og kan også anvendes på lægemidler med samme farmakologiske virkninger på hjertet, det vil sige positive inotropiske og negative chronotropiske og dromotropiske virkninger.

Denne vejledning bør ses på baggrund af »Normer og Forskrifter« (direktiv 75/318/EØF) og er udelukkende tænkt som støtte for ansøgere ved fortolkningen af disse bestemmelser i henseende til de specifikke problemer, som cardioglycosider og tilsvarende lægemidler frembyder.

Behandling af hjertelidelser i klinisk praksis ved anvendelse af disse lægemidler (og følgelig vurderingen af sådanne midler til brug i denne situation) er forbundet med store vanskeligheder, f.eks. hidrørende fra:

— det lave terapeutisk/toksiske doseringsforhold i disse forbindelser;

— problemer med hensyn til deres farmakokinetik, såsom tendens til akkumulation;

— problemer vedrørende biotilgængelighed;

— det utal af ydre og indre faktorer, som påvirker deres terapeutiske effektivitet;

— den kendsgerning, at undersøgelserne af sådanne lægemidler uundgåeligt inddrager alvorligt syge patienter med ustabile sygdomsbilleder af skiftende ætiologi.

2. PROBLEMER SOM FØLGE AF DET LAVE TERAPEUTISK/TOKSISKE DOSISFORHOLD

a) **Almindelige bemærkninger**

Ofte forårsager en beskeden overdosis ekstrakardiale symptomer på toksicitet uden bevis på kardial toksicitet. Hertil kommer, at underbehandling kan være vanskelig at definere. Analysemetoder for plasmakoncentrationer har givet nogen indsigt, selv om sammenhængene mellem farmakokinetik, farmakodynamik samt terapeutiske og toksiske virkninger endnu ikke er fuldstændig klarlagt.

b) **Henstillinger**

Uanset ovennævnte problemer vedrørende plasmakoncentrationsanalyse bør sådanne analyser udføres, eftersom de kan give værdifulde oplysninger om, hvorvidt uventede bivirkninger er betinget af toksiske koncentrationer af midlet eller dets metaboliter på receptorstedet eller i andre receptororganer, og hvorvidt manglende virkning af behandlingen står i forbindelse med uventet lave værdier. Det vil, såfremt det er muligt, være nyttigt at tilvejebringe kvantitative informationer vedrørende det terapeutisk/toksiske plasmakoncentrationsforhold og dets korrelation til dosis.

3. TENDENS TIL AKKUMULATION

a) **Almindelige bemærkninger**

Cardioglycosider er i almindelighed karakteriseret ved en relativt langsom vævsoptagelse, omfattende vævsbinding og lang halveringstid med lang virkeperiode. Sådanne farmakokinetiske og farmakodynamiske faktorer skal derfor være veldefinerede.

b) **Henstillinger**

Der bør opnås klart bevis med hensyn til doseringsgrænsen, såfremt overdreven akkumulation skal undgås; der bør være kliniske, og om muligt farmakokinetiske, data til rådighed, som begrunder doseringsregimen under kronisk behandling, både med (såfremt dette skønnes nødvendigt) og uden belastningsdosis (-doser) hos patienter, for hvilke brugen af sådanne lægemidler er indiceret, tillige med data vedrørende det tidsrum, som forventes at forløbe mellem påbegyndelse af behandling og de første tegn på klinisk virkning. Selv indledende kliniske undersøgelser af lægemidlets virkning bør derfor fortsættes længere end den nødvendige tid til opnåelse af ligevægts-plasmaniveauer; varigheden af den grundlæggende undersøgelse afhænger følgelig af farmakokinetikken for det enkelte glycosid. Herudover bør man, som ved andre

lægemidler til langtidsbrug, over en længere periode undersøge effektivitet, ugunstige virkninger og især eventuelle kliniske tegn på akkumulation, og under en sådan undersøgelse bør der søges efter yderligere bevismateriale til udelukkelse af risikoen for akkumulation. Kliniske faktorer af den art, der er opført i afsnit 4, og som helt igennem kan ændre lægemidlets farmakokinetiske adfærd, bør tages i betragtning ved analysering af data.

4. PROBLEMER I FORBINDELSE MED BIODISPONIBILITET

a) **Almindelige bemærkninger**

Relativt ubetydelige forskelle i den farmaceutiske formulering kan medføre markante variationer i plasmakoncentrationerne fra det ene individ til det andet som følge af forskelle i hastighed og grad af absorptionen af cardioglycosider efter oral absorption. I betragtning af deres snævre terapeutiske indeks kan sådanne variationer i plasmakoncentrationer være farlige. Det er blevet klart påvist, at denne faktor er af største vigtighed for de fleste cardioglycosider; man kan i klinisk praksis komme ud for enhver mulig grad af biodisponibilitet, varierende fra ca. 3 % for oral ouabain til ca. 90 % for digitoxin. Variationer i plasmakoncentrationen, både fra individ til individ og hos det enkelte individ, tiltager efterhånden som biotilgængeligheden aftager.

Den orale absorption afhænger af glykosidets farmakokemiske egenskaber og dets farmaceutiske formulering.

b) **Henstillinger**

Hvis lægemidlet forefindes både til intravenøs og oral brug, bør den procentvise biotilgængeligheden af den orale tablet, kapslen eller opløsningen ideelt vurderes ved at sammenligne de farmakokinetiske data efter oral indgift med de data, der opnås efter intravenøs indgift. Der bør gives en fuldstændig beskrivelse af de radiokemiske eller andre biokemiske metoder, der er anvendt i sådanne undersøgelser for at vurdere plasma- eller urinkoncentrationer af midlet og/eller dets metaboliter, og metodens nøjagtighed, sensitivitet og specificitet anføres. Ved beregning af arealet under kurven (A.U.C.) bør cardioglykosiders relativt lange fordelingsfase tages i betragtning og arealet beregnes ved ekstrapolation af eliminationsfasen mod uendelig.

Biotilgængeligheden af en størrelsesorden på under 50 % er sandsynligvis ikke acceptabel for noget cardioglykosid. Individuelle variationer bør bestemmes og bør være så små som muligt.

For ethvert nyt glykosid bør in vitro opløsningshastigheden bestemmes. Alle senere ændringer i den farmaceutiske formulering eller forarbejdningen gør det nødvendigt at fremlægge nye og tilstrækkelige undersøgelser af in vitro opløsningshastigheden. I visse sådanne tilfælde bør der, afhængigt af fundene in vitro og ændringens omfang, tilvejebringes in vivo sammenligning af den nye formulerings absorptionshastighed og -omfang med den gamle formulerings, idet der anvendes enten enkeltdosis- eller multipeldosis plasmakoncentrationsundersøgelser.

Det er tiltrådeligt at fremlægge undersøgelser af ligevægts-plasmakoncentrationer under vedvarende oral indgift (multiple dosisundersøgelser).

Hvis det er blevet påvist, at en kendt og væsentlig del af midlet er udskilt umetaboliseret i urinen, kan urinanalyser være acceptable til sammenlignende biotilgængelighedsundersøgelser.

5. KLINISKE UNDERSØGELSER OG FAKTORER, DER PÅVIRKER EFFEKTIVITET OG SIKKERHED

a) **Almindelige bemærkninger**

Den kliniske effektivitet af et glycosid skal påvises på tilstrækkeligt store patientgrupper, med kliniske syndromer som udgør den vigtigste indikation for anvendelse af cardioglycosider, f.eks. venstre ventrikelsvigt og hurtig atrieflimren. Den kliniske effektivitet og sikkerhed afhænger af mange individuelle patientfaktorer, og data opnået hos raske forsøgspersoner gælder måske ikke under en eller flere af disse faktorers tilstedeværelse. Medens indflydelsen af faktorer som alder, kompromitteret nyre- og leverfunktion sædvanligvis kan vurderes rimeligt godt ved farmakokinetiske undersøgelser, vil dette ikke være tilfældet for faktorer med inflydelse på farmakodynamikken, såsom hypokaliæmi og sygdomme i gl. thyreoidea.

b) **Henstillinger**

Det er nødvendigt at tilvejebringe en fuldstændig vurdering af et glycosids klinisk relevante virkninger på patienter med atrieflimren sammen med et skøn over plasmakoncentrationerne.

Selv om det er vanskeligere, er det i høj grad ønskeligt og kan endog være af væsentlig betydning at få kvantitative data vedrørende hjertefunktionen (f.eks. cardialtindeks) hos i det mind-

ste nogle patienter med hjertesvigt og regelmæssig sinusrytme, og hos hvem hjerteglycosider bruges til at fremkalde en positiv inotropisk effekt eller til at forebygge forekomst af tachyarrytmier. Plasmakoncentrationsdata bør, hvis de kan opnås, noteres ned. For nye lægemidler bør det søges konstateret, om der er en korrelation mellem plasmaniveauer og forekomsten af uønskede virkninger.

Bivirkninger, som forekommer under disse undersøgelser, bør omhyggeligt overvåges; selv om de fleste bivirkninger over for cardioglycosider er symptomer på overdosis, bør både de ekstrakardiale og de kardiale uønskede reaktioner (arrytmier) beskrives klart. Det antal patienter, som undersøges, behøver ikke nødvendigvis at være stort, men undersøgelserne bør tilrettelægges, udføres og opnoteres omhyggeligt. Kliniske undersøgelser bør fortrinsvis udføres på patienter uden de ovenfor omtalte komplicerende faktorer (punkt 5, litra a), men data, der er opnået hos patienter med komplikationer vil ikke blive udelukket per se.

6. VANSKELIGHEDER VED AT OPSTILLE TILSTRÆKKELIGE DOSERINGSANVISNINGER

Doseringsanvisninger (herunder indledningsdoseringer (loading dose)) bør baseres på et omhyggeligt farmakokinetisk bevismateriale. Påstande om doseringsskema, som ikke er i overensstemmelse med normal brug, bør baseres på veldokumenterede iagttagelser ved relevante kliniske syndromer såsom hurtig atrieflimren, abnorm nyre-, lever- eller thyreoideafunktion eller under hjerteoperation og kardioversion. Hvis der fremsættes specifikke påstande om sikkerhed eller effektivitet under visse kliniske betingelser, skal der være udført relevante farmakokinetiske og farmakodynamiske undersøgelser.

7. HENSTILLINGER MED HENSYN TIL DATAARK OG BRUGSANVISNINGER

a) **Doseringsanvisninger**

Retningslinjer for dosering hos børn, ældre patienter og andre grupper, der kræver særlige doseringsskemaer, bør altid gives. Eftersom talrige interne og externe samt farmakokinetiske og farmakodynamiske faktorer (hvoraf de fleste forekommer i belastede kliniske situationer) kan påvirke cardioglycosiders terapeutiske effektivitet, bør der altid gives anvisninger på dosering (ændring af dosis eller dosisinterval eller andre terapeutiske foranstaltninger), hvad enten de er baseret på kliniske data eller ej, for følgende tilstande:

— nedsat nyrefunktion,

— leversvigt,

— hypo- og hyperthyreose,

— børn og høj alder.

Behørige advarsler bør gives vedrørende brugen af cardioglycosider ved følgende tilstande:

— hypokaliæmi,

— hypercalcæmi,

— hypomagnesæmi,

— cardioversion,

— hjertekirurgi.

b) **Interaktioner**

Hvis noget tyder på interaktioner med andre lægemidler, og at disse kan være klinisk relevante, bør de undersøges i enkeltheder og omtales i brugsanvisningen.

c) **Forholdsregler**

Alle tilgængelige oplysninger om terapeutiske foranstaltninger i tilfælde af utilsigtet overdosering eller forsætlig (selv-) forgiftning bør gives.

8. KOMBINATIONSPRÆPARATER

I betragtning af cardioglycosiders lave terapeutiske indeks og behovet for omhyggelig individuel titrering af dosis er det yderst usandsynligt, at kombinationspræparater af cardioglycosider med andre lægemidler vil kunne opfylde de standarder, der er opstillet i Normer og Forskrifter (jf. »Vejledende bemærkninger« vedrørende kombinationspræparater).

BILAG IV

KLINISK UNDERSØGELSE AF PERORALE ANTIKONCEPTIVA

1. GENERELT

Disse vejledende bemærkninger bør læses i lyset af normerne og forskrifterne i direktiv 75/318/EØF og 65/65/EØF (1) og har alene til formål at støtte ansøgerne i fortolkningen af disse dokumenter for så vidt angår de specifikke kliniske problemer, der er forbundet med fastlæggelse af risiko og virkning af perorale antikonceptiva.

Disse bemærkninger er primært udarbejdet med henblik på de antikonceptiva, der har hormonale virkninger og indgives peroralt til kvinder. Det er klart, at der for andre antikonceptive midler henhørende under lægemiddellovgivningen må anvendes lignende, men ikke nødvendigvis identiske undersøgelsesmetoder til konstatering af virkning og risici (sikkerhed).

Et antikonceptivt præparat, der består af to eller flere komponenter, bør også undersøges med hensyn til de punkter, der er anført i de vejledende bemærkninger vedrørende kombinationspræparater, dvs. at de enkelte komponenters egenskaber og deres bidrag til den samlede virkning bør være klarlagt.

Hvis et nyt antikonceptivt præparat kan betragtes som en ændring af et, der allerede er anerkendt som værende effektivt og uskadeligt (specielt hvis det kun drejer sig om en mindre ændring i doseringen, eller hvis et østrogen erstattes med et andet anerkendt østrogen), kan undersøgelserne muligvis forenkles, forudsat at det teoretiske grundlag for det nye præparats formulering må anses tilstrækkeligt velfunderet.

2. KLINISK-FARMAKOLOGISKE UNDERSØGELSER

Der er størst sandsynlighed for, at klinisk-farmakologiske undersøgelser af et peroralt antikonceptivt middel (og i tilfælde af et kombinationspræparat også af dets komponenter) vil opfylde de betingelser, der er fastsat i normerne og forskrifterne, 3. del, kapitel II, afsnit A, stk. 1 til 4, hvis de giver oplysninger om:

a) De farmakologiske virkninger hos mennesket, hvorved en antikonceptiv effekt opnås.

b) Andre farmakologiske virkninger på reproduktionssystemet og -processen, herunder virkninger på hypothalamus- og hypofyseaktivitet, ovariernes endokrine sekretion, ovulation, endometrielle histologi og biokemiske aktivitet, cervixslim og vaginal cytologi og sekretion. Virkninger på tubafunktionen, som for tiden ikke kan undersøges på mennesker, kan undersøges på dyr.

c) Omfanget af præparatets og dets komponenters gestagene, østrogene, androgene, kortikosteroide og andre hormonale eller antihormonale virkninger hos mennesket. Det erkendes, at en kvantitativ undersøgelse af nogle af disse virkninger (specielt androgenicitet og antiandrogenicitet) kan være vanskelig i den klinisk-farmakologiske fase, men konklusioner vedrørende disse punkter kan også drages af dyreundersøgelser og af bivirkninger, der viser sig under effektivitetsundersøgelser.

d) Arten af de vigtigste metabolitter og deres hormonale virkninger.

e) Formodede lægemiddelinteraktioner, der måtte kunne nedsætte præparatets effektivitet.

f) De bivirkninger, der selv hos en begrænset population må formodes at kunne påvises med præparater af denne type, herunder påvirkninger af leverfunktionen, binyreaktiviteten, lipid- og carbohydratmetabolismen, thyreoideafunktionen og den hæmostatiske mekanisme.

3. KLINISKE UNDERSØGELSER AF EFFEKTIVITET OG SIKKERHED (risiko)

Der er størst sandsynlighed for, at kliniske undersøgelser af et peroralt antikonceptivt middel vil opfylde de betingelser, der er fastsat i normerne og forskrifterne, 3. del, kapitel II, afsnit B, hvis følgende principper tages i betragtning:

(1) EFT nr. 22 af 9. 2. 1965, s. 369/65.

a) **Forsøgspopulation**

Den undersøgte gruppe bør være rimeligt sammenlignelig med befolkningen i det eller de lande, hvor produktet tænkes markedsført. Det bør erkendes, at kostvaner, endemiske sygdomme, legemsvægt, analfabetisme osv. i betydelig grad kan påvirke de resultater, der opnås med en given kontraceptiv metode.

b) **Forsøgenes omfang**

Den kliniske undersøgelse bør være tilstrækkelig omfattende til at muliggøre en pålidelig beregning af effektiviteten (jf. Pearl Index og Life Table-metoden) og af incidensen af bivirkninger. Når det drejer sig om et helt nyt præparat (f.eks. et præparat med et nyt gestagen), vil det i praksis være ønskeligt at undersøge ca. 20 000 behandlingscykler. Ved unersøgelse af en ændring af et eksisterende præparat, kan der undertiden drages gyldige konklusioner på basis af et mere begrænset materiale.

Da såvel præparatets virkning som den præcision, hvormed det anvendes, kan ændre sig under langtidsbrug, bør en betydelig del af den undersøgte gruppe have brugt det kontraceptive middel i en periode på mindst tolv måneder, dvs. at ca. en fjerdedel af de foreliggende data bør vedrøre langvarig brug.

Selv om enhver større undersøgelse af et peroralt kontraceptivt middel som regel må udføres på basis af flere centre, bør kun data fra de centre, der har opnået betydelig erfaring med præparatet, indgå i den samlede analyse.

c) **Undersøgelser ved forsøgenes start**

Anamnese og klinisk undersøgelse på det tidspunkt, personerne indtræder i undersøgelsen, skal give detaljerede oplysninger om eventuelle risikofaktorer, relative kontraindikationer og andre elementer, der senere kan blive af betydning for vurderingen af effektiviteten og formodede bivirkninger, f.eks.:

— alder,

— fedme,

— rygevaner,

— alkoholisme,

— cardiovasculær lidelse,

— psykiske lidelser eller symptomer,

— migræne,

— endokrine og metaboliske sygdomme,

— epilepsi,

— anæmi,

— sygdomme i det hæmostatiske system,

— nyrelidelser,

— leverlidelser,

— tumorer.

Den obstetriske, gynækologiske og antikonceptive anammese bør være oplyst og nylig eller aktuel medicinindtagelse registreres. Undersøgelsesresultaterne vedrørende visse af ovenstående punkter kan naturligvis medføre, at enkelte personer udelukkes fra forsøget.

d) **Registrering af data**

Det anbefales ved undersøgelse af anticonceptiva at registrere individuelle patientdata i en alment anerkendt form, f.eks. den af Verdenssundhedsorganisationen anbefalede. Forsøgspersonerne bør tilses af undersøgerne med højest tre måneders mellemrum.

For samtlige personer, der deltager i sådanne undersøgelser, bør der foretages regelmæssige gynækologiske undersøgelser inklusive cervix-smear samt undersøgelse af mammæ, vægt og blodtryk, en glykosuri-prøve samt en nøje registrering af menstruationsanammesen og eventuelle formodede bivirkninger. Interkurrente sygdomme samt usædvanlige tilstande, patienten har bemærket, bør noteres og eventuelle libidoforandringer registreres.

For en undergruppe bør der udføres detaljerede laboratorieundersøgelser med henblik på at påvise eventuelle forandringer i den normale livmoderslimhinde, leverfunktionen, lipidmetabolismen, de hæmatologiske parametre, proteinspektret, serumelektrolytterne, urinsammensæt-

ningen, nyrefunktionen, carbohydratmetabolismen og eventuelle andre parametre, der som følge af de farmakologiske og toksikologiske resultater kan forudses påvirket. Hvis der påvises klare abnormiteter, bør patienten undersøges klinisk og resultaterne registreres, uanset om patienten fortsat deltager i undersøgelsen.

Under forsøget bør patienten, der deltager trods tilstedeværelsen af visse risikofaktorer eller funktionelle lidelser, da de indtrådte i forsøget, undersøges regelmæssigt med hensyn til disse problemer.

I tilfælde af manglende antikonceptiv virkning bør data vedrørende svangerskab og den nyfødtes eller fostrets tilstand registreres og muligheden for patientfejl vurderes.

Udgår en patient af undersøgelsen, bør årsagerne hertil registreres, og der bør om muligt ske en opfølgning af patienten for at konstatere tidspunktet for menstruationens og fertilitetens genindtræden og eventuelle virkninger for et senere svangerskab.

Opfølgning. I alle tilfælde, hvor der har kunnet konstateres væsentlige ændringer i patientens stofskiftefunktioner, bør der foretages en opfølgning for at konstatere, om og hvornår disse funktioner igen bliver normale efter forsøgets afslutning.

e) **Analyse af data**

i) *Generelt*

Data vedrørende effektivitet, cyklus-kontrol, bivirkninger og laboratorieresultater bør forelægges for undersøgelsesprogrammet som helhed og for de enkelte undersøgelser og også analyseres med henblik på konstatering af eventuelle korrelationer med faktorer, der måtte kunne påvirke resultaterne.

ii) *Effektivitet*

Hvis der er forekommet svangerskaber under undersøgelsen, bør der fremlægges en detaljeret analyse af hvert enkelt tilfælde.

iii) *Cyklus-kontrol*

Data vedrørende cyklus-kontrol bør registreres og forelægges på en sådan måde, at incidensen og sværhedsgraden af menstruationsforstyrrelser, pletblødning, gennembrudsblødning eller amenorré er klar, og således at variationer deri mellem individer eller over en periode kan konstateres. Det er nyttigt af anføre, i hvilket omfang sådanne virkninger er blevet betragtet som acceptable af forsøgspersonerne og undersøgerne.

iv) *Laboratorieresultater*

Abnorme laboratorieresultater bør analyseres, bl.a. med hensyn til eventuelle korrelationer med kliniske resultater for de pågældende individer.

f) **Absolut og relativ effektivitet og risiko** (sikkerhed)

Et peroralt antikontraceptivum kan forventes at blive anerkendt som effektivt, hvis den antikonceptionelle virkning, der opnås, når en normal befolkning anvender præparatet i praksis, ikke er mindre end den, der på det pågældende tidspunkt opnås med andre antikonceptionelle metoder, som er almindeligt anerkendte. En mindre effektivitetsgrad kan være acceptabel, hvis den opvejes af fordele med hensyn til sikkerhed og tolerabilitet, og forudsat at risikoen for manglende kontraceptiv virkning kan kvantificeres og klart fremgår af de tekster, der stilles til rådighed for brugeren.

Et peroralt antikontraceptivt middel kan forventes at blive betragtet som *ikke* skadeligt, hvis dets bivirkninger ikke er alvorlige eller længerevarende end bivirkningerne ved de på det pågældende tidspunkt almindeligt anvendte perorale kontraceptiva, og forudsat at det ikke resulterer i vedvarende forstyrrelser af menstruationsmønstret ved langtidsbrug eller vedvarende ændringer efter ophørt brug.

g) **Undersøgelser efter markedsføring**

Selv om direktiverne 65/65/EØF og 75/318/EØF ikke påbyder, at der skal udføres undersøgelser efter markedsføringen, opfordres ansøgere, der påtænker at markedsføre nye typer af perorale antikonceptiva, indtrængende til at overveje muligheden af at fortsætte med langsigtede kliniske undersøgelser og kontrol efter markedsføringen af de pågældende præparater; det vil i høj grad lette vurderingen af rapporter om formodede bivirkninger.

BILAG V

BRUGERINFORMATION VEDRØRENDE PERORALE KONTRACEPTIVA

1. GENERELT

Formålet med denne tekst er at gøre opmærksom på, hvilke oplysninger vedrørende perorale antikonceptiva der bør gives brugere af disse præparater, f.eks. i indlægssedlen (artikel 6 i direktiv 75/319/EØF).

Følgende må især understreges:

a) Denne tekst tager udelukkende sigte på de kvinder, der anvender præparatet, og er derfor selektiv og skrevet på et ikke-teknisk sprog. Hvis en indlægsseddel også skal indeholde oplysninger til læger eller apotekere, bliver den betydeligt mere omfattende; i så fald er det tilrådeligt at adskille sådanne tekniske oplysninger fra oplysningerne til brugeren.

b) Teksten er udarbejdet på basis af den nuværende viden og vedrører perorale antikonceptiva indeholdende gestagener og østrogener, som anvendes til hæmning af ovulationen. For andre typer af antikonceptive midler kan en vis tilpasning af denne tekst være påkrævet.

c) Teksten kun kan siges at udgøre en generel norm; i visse tilfælde kan det forekomme hensigtsmæssigt at give mere detaljerede eller flere oplysninger, eller at udelade punkter, som i betragtning af den nationale situation er irrelevante.

d) Teksten bør udformes på en sådan måde, at gennemsnitsbrugeren ikke har besvær med at forstå den.

e) Oplysningerne skal ikke nødvendigvis gives i den rækkefølge, der fremgår af disse vejledende bemærkninger.

2. PRÆPARATETS ART

Præparatets art og det eller de formål, hvortil det er beregnet, bør anføres. Det vil sige, at hvis et præparat er beregnet til at blive anvendt både som peroralt antikonceptiv middel og til gynækologisk behandling, bør dette klart fremgå.

3. AT RÅDFØRE SIG MED SIN LÆGE

Dette afsnit bør indeholde erklæringer af følgende art:

a) »De bør rådføre Dem med en læge, inden De begynder at anvende dette præparat, for kun han kan afgøre, om det er egnet til Dem. De bør også rådføre Dem med Deres læge, inden De skifter fra ét peroralt svangerskabsforebyggende middel til et andet.

b) I visse tilfælde er det normalt ikke tilrådeligt at anvende perorale svangerskabsforebyggende midler.

Det er specielt vigtigt, at De fortæller Deres læge, om De på noget tidspunkt har lidt af nogen af følgende sygdomme:

— blodpropper i ben eller lunger,

— apopleksi, hjerteanfald eller angina pectoris,

— konstaterede eller formodede kræftsvulster eller andre svulster,

— unormal skedeblødning af ukendt årsag,

— gulsot.

Af samme grund bør De også fortælle Deres læge det, hvis de kan være grund til at antage, at de allerede er gravid.

c) I visse tilfælde kan lægen finde det ønskeligt at tage særlige forholdsregler eller råde Dem til at anvende et andet svangerskabsforebyggende middel. De bør fortælle Deres læge det, hvis De på noget tidspunkt har lidt af:

— sygdomme i brystet eller brystudflåd,

— sukkersyge,

— forhøjet blodtryk,

— forøget blodfedtindhold,

— migræne,

— hjertesygdomme,

— nyresygdomme,

— epilepsi,

— døvhed,

— depressioner,

— godartede bindevævssvulster i livmoderen,

— galdeblæresygdomme.

De bør derfor også oplyse lægen om deres rygevaner (specielt da overdreven rygning kan øge risikoen for visse bivirkninger) og om eventuel medicin, De ofte må tage, herunder også smertestillende midler«.

4. BRUGSANVISNING

Dette afsnit bør indeholde:

a) Tydelige anvisninger vedrørende:

— den dag, på hvilken den første tablet tages,

— det tidspunkt på dagen, på hvilket tabletten skal tages (hvis relevant),

— varigheden af tabletindtagelsen i hver cyklus,

— den rækkefølge, hvori tabletterne skal anvendes (hvis de er anbragt i en bestemt rækkefølge i pakningen),

— den dag, på hvilken den anden og de efterfølgende behandlingscykler skal påbegyndes.

b) Tydelige råd med hensyn til, hvad brugeren skal gøre:

— hvis en tablet (eller mere end én tablet) er glemt,

— hvis der ikke kommer bortfaldsblødning.

c) Der bør gives advarsler med hensyn til, under hvilke forhold præparatets pålidelighed formindskes. De vil variere alt efter præparatets art og doseringen, men kan omfatte den første behandlingscyklus (specielt hvis der tidligere har været anvendt et præparat med en højere dosis), samtidig anvendelse af andre præparater og opkastning eller svær diarré.

5. GENERELLE OPLYSNINGER OG RÅD

a) Præparatets pålidelighed bør omtales generelt.

b) Det bør tilrådes brugeren at oplyse enhver anden læge, hun af en eller anden grund måtte konsultere, om, at hun tager perorale antikonceptiva, da dette kan have betydning for diagnose eller behandling.

c) Det bør anbefales brugeren igen at konsultere den læge, der har foreskrevet præparatet, med regelmæssige mellemum, som aftalt med lægen, og desuden:

— hvis der viser sig alvorlige symptomer af nogen art under brugen af det,

— hvis hun har grund til at formode, at hun er blevet gravid,

— før behandlingen genoptages efter en afbrydelse,

— før behandlingen genoptages efter svangerskab eller under laktering.

d) Brugeren bør underrettes om, hvad der kan forventes at ske, hvis hun ophører med at tage præparatet (f.eks. tidspunktet for den næste menstruations begyndelse og genindtrædelse af fertiliteten og rådes til igen at konsultere sin læge, hvis der forekommer noget unormalt på dette tidspunkt.

e) En kvinde, der ønsker at blive gravid, bør tilrådes at vente med dette indtil tre måneder efter, at hun er ophørt med at bruge præparatet, således at reproduktionsfunktionen helt kan vende tilbage til sit tidligere mønster.

6. BIVIRKNINGER

a) Almindeligt forekommende bivirkninger bør anføres, eventuelt med oplysning om, hvorvidt der er mere almindelige ved behandlingens begyndelse. Sådanne bivirkninger bør omfatte symptomer fra mave-tarmkanal, let hovedpine, brystubehag eller -hævelse, nogen vægtstigning, leverpletter og let depression. Virkningerne på menstruationscyklen bør beskrives efter, hvad der gælder for vedkommende præparat.

b) Mindre almindelige, men alvorlige bivirkninger bør omtales, herunder specielt thromboser og cholestase, og det bør anføres, hvilke advarselstegn der straks bør få kvinden til at søge læge, f.eks.:

— brystudflåd og knudedannelse i brystet,

— større forandringer i det månedlige blødningsmønster,

— stærk skedesekretion,

— svimmelhed, besvimelsesanfald,

— gulsot,

— pludselig forringelse af synsevnen,

— pludselige smerter i bryst eller underliv,

— smerter eller hævelser i ben,

— stærk hovedpine eller migræne,

— ethvert andet uventet symptom.

BILAG VI

ANTIINFEKTIVA

1. GENERELLE BEMÆRKNINGER

Da der findes en lang række antiinfektiva, og da oplysningerne om hver enkelt er meget komplekse — hvilket er nødvendigt, hvis det mest egnede middel skal vælges og anvendes optimalt i et givet tilfælde — er det hensigtsmæssigt i et vist omfang at standardisere den måde, hvorpå tekniske oplysninger om midler af denne type præsenteres.

Hensigten med nærværende vejledning er ikke at erstatte eller ændre eksisterende eller fremtidige nationale eller internationale retningslinjer for udformingen af »beskrivelsesblade«, »tekniske blade« eller »indlægssedler«, men blot at anføre, hvilke områder, der bør ofres særlig opmærksomhed på, når der udarbejdes oplysninger om antiinfektiva, og hvorledes disse oplysninger bedst kan formuleres.

Denne vejledning gælder alle antiinfektiva, uanset administrationsmåde og lægemiddelform.

Blandt oplysningerne om et antiinfektivum kan sammenligning med andre antiinfektiva, som bør angives med deres fællesnavn, kun tillades, når en sådan sammenligning er af afgørende betydning for forståelsen af hvorledes midlet anvendes korrekt.

Da der kan ske ændringer i mikroorganismernes resistens, bør beskrivelsesblade for antiinfektiva være dateret, og de bør revideres, når det er påkrævet.

2. GENEREL UDFORMNING

Teksten bør omfatte følgende afsnit, opstillet og benævnt i overensstemmelse med artikel 4 A i direktiv 65/65/EØF:

— sammensætning,

— mikrobiologi,

— farmakokinetik,

— indikationer,

— kontraindikationer,

— anvendelse under graviditet,

— anvendelse under diegivning,

— advarsler,

— forsigtighedsregler,

— interaktioner,

— dosering og andre anvisninger med hensyn til brugen,

— bivirkninger,

— human toksikologi og behandling ved overdosis,

— opbevaring og stabilitet,

— pakninger og emballering.

Ikke alle afsnittene i dette dokument gælder nødvendigvis samtlige typer antiinfektiva og dispenseringsformer. For visse lægemidler til udvortes brug eller peroral indgift, som absorberes i ringe grad, vil det f.eks. være tilstrækkeligt at nævne dette i stedet for at give detaljerede farmakokinetiske oplysninger; hvis absorptionen af denne type lægemidler imidlertid er væsentligt højere, hvis f.eks. huden eller tarmen er læderet, bør dette anføres.

Følgende afsnit er særlig relevante for antiinfektiva:

a) **Mikrobiologi**

Lægemidlets klassificering, art og virkemåde bør anføres, tillige med de mikroorganismer, lægemidlet er virksomt overfor. Disse data bør baseres på forsøg med flere nyligt isolerede, epidemiologisk adskilte stammer af hver af de arter, det påstås at være virksomt overfor. Mikroorganismer, som er særlig følsomme eller resistente, kræver særlig opmærksomhed, især når dette er uventet i betragtning af lægemidlets art. Det bør anføres, i hvilken udstrækning der kan udvikles resistens, og hvor hurtigt og under hvilke forhold dette sker. Eventuel krydsresistens med andre antiinfektiva bør nævnes. Knækpunkter bør om muligt anføres.

Hvis der gives data om MIC (mindste hæmmende koncentration), bør sådanne oplysninger for at give mening opfylde følgende krav:

— de følsomme mikroorganismer opstilles gruppevis i en tabel efter stigende MIC-værdier;

— der gives en kort beskrivelse af de mikrobiologiske metoder, der er benyttet til bestemmelse af MIC-værdierne, f.eks. inoculums størrelse, organismernes oprindelse, antal af undersøgte stammer, substrat samt tidspunkt for undersøgelsen;

— hvis der er meget stor eller meget lille forskel mellem værdierne for MIC og MBC (mindre baktericide koncentration), bør dette anføres. Dersom der ved terapeutisk brug nås koncentrationer, der er baktericide in vitro, kan dette anføres, forudsat at det er klinisk relevant; de pågældende mikroorganismer og det sted, hvor disse koncentrationer nås, bør angives.

Hvis der er fundet en væsentlig grad af synergisme eller antagonisme med andre antiinfektiva, bør dette specificeres.

b) **Farmakokinetik**

Det tilrådes at opdele oplysningerne om human farmakokinetik i afsnit om henholdsvis absorption, fordeling, biotransformation og ekskretion.

i) *Biotilgængelighed og absorption*

Det aktive stofs biotilgængelighed bør anføres.

Der bør opstilles en liste over de faktorer, der har væsentlig indflydelse på absorptionsgraden og -hastigheden.

ii) *Distribution og plasmakoncentration*

For antiinfektiva bør der gives klinisk relevante oplysninger om fordelingen.

Følgende punkter er særlig vigtige:

— Den gennemsnitlige maksimale og minimale serum- eller plasmakoncentration efter indgift på behørig vis bør anføres, idet den indgivne dosis, doseringsskemaet og de tidsintervaller, hvormed den maksimale koncentration nås, specificeres. Hvis lægemiddelkoncentrationen svinger meget, bør dette anføres.

— Halveringstid i plasma.

— Udbredning i andre legemsvæsker, for så vidt som det er relevant for indikationerne og/eller toksiciteten.

— Hvis lægemidlet trænger ind i cellerne, bør dette anføres.

— Hvis fordelingen overvejende er ekstracellulær, er det tilstrækkeligt at angive koncentrationen af frit lægemiddel i plasmaet.

— For så vidt som det er relevant for den terapeutiske anvendelse, bør de organer eller væv, hvori lægemidlet udbredes i mindre grad, angives (f.eks. øjne, prostata og centralnervesystem).

— Hvis dyreforsøg viser, at lægemidlet akkumuleres i særlige organer eller væv, og dette er klinisk eller toksikologisk relevant, bør det anføres.

iii) *Biotransformation*

Biotransformationsmønstret bør anføres; for antiinfektiva er det særlig vigtigt at medtage foreliggende data om de metabolitter, der har relevant antiinfektiøs eller toksisk virkning.

iv) *Ekskretion*

Lægemidlets og dets vigtige metabolitters ekskretionsmønstre bør anføres. Udskillelse i urin, galde og afføring bør opgives som en procentdel af den samlede indgivne dosis, og de sandsynlige koncentrationer bør anføres, hvis dette er klinisk relevant. Dersom det er relevant for indikationerne, bør udskillelsen i spyt angives.

c) **Indikationer**

Det bør klart fremgå, at lægemidlet kun er indiceret ved sygdomme, der er fremkaldt af de mikroorganismer, det er virksomt overfor. Selv inden for disse grænser et det ønskeligt at begrænse indikationerne for et nyt antimikrobielt lægemiddel af hensyn til at bevare dets brugbarhed så længe som muligt.

Det kan accepteres, at der gives en oversigt over de organer og væv, man effektivt kan behandle infektioner i. Det er ikke ønskeligt at nævne specifikke sygdomme, undtagen hvis lægemidlets kliniske anvendelse kun kan defineres ved en bestemt sygdom, eller hvis det er nødvendigt at fremhæve, at lægemidlet er uegnet til behandling i bestemte situationer. Hvis der anføres profylaktiske indikationer, vil det være korrekt at give en generel eller specifik beskrivelse af de pågældende sygdomme, forudsat at lægemidlets værdi i dette øjemed er tilstrækkeligt underbygget.

Generelle indikationer som f.eks. »operationsinfektioner« eller »børneinfektioner« kan ikke godtages.

Hvis det i visse situationer er bedre at benytte en anden indgiftsform, bør dette anføres.

d) **Anvendelse under diegivning**

Det bør anføres, om lægemidlet udskilles i mælken, og om der er risiko for sensibilisering af spædbarnet.

e) **Advarsler**

Andre antiinfektiva, hvormed der kan forekomme krydsallergi og/eller krydsresistens, bør angives.

Mulighed for superinfektion med ikke-følsomme mikroorganismer bør nævnes, hvis det er relevant.

f) **Dosering og andre anvisninger med hensyn til brugen**

De sædvanlige doser i de forskellige kliniske situationer, hvori lægemidlet kan benyttes, bør anføres; de kan være vidt forskellige.

Det bør udtrykkelig anføres, om doseringen skal tilpasses ved nyrelidelser eller andre sygdomme, og om lægemidlet kan bruges til meget unge og meget gamle patienter.

Hvis lægemidlet kan bruges til børn, nyfødte og for tidligt fødte, skal doseringen til børn under tre år opgives med dosen udtrykt pr. kg pr. dag. For større børn og voksne kan en samlet dosis anføres.

I givet fald bør en særlig doseringsplan for ældre anføres, især hvis den fysiologisk nedsatte nyrefunktion kræver dette.

Hvis den maksimale sikre samlede dosis for hele behandlingsforløbet kendes, bør den anføres. Forenelighed med infusionsvæsker bør angives, hvis der er sandsynlighed for, at lægemidlet anvendes på denne måde.

BILAG VII

KRAV TIL KLINISKE FORSØG MED LÆGEMIDLER TIL LANGVARIG BRUG

INDLEDNING

De generelle betingelser for kliniske forsøg er anført i direktiv 75/318/EØF, 3. del. Nærværende vejledning vedrører sådanne kliniske forsøg, som normalt kræves ved langvarig brug. I planlægningen og udformningen af langvarige undersøgelser inden markedsføring bør der tages hensyn til de specifikke problemer ved hver lægemiddeltype og sygdom; vejledningen nedenfor er generel og udelukker ikke specifikke retningslinjer for særlige terapeutiske grupper.

1. DEFINITION AF »LANGVARIG BRUG«

a) CPMP har allerede i de vejledende retningslinjer for carcinogenicitetsundersøgelser defineret langvarig brug således: »Lægemidlet gives over et længere tidsrum, dvs. konstant i mindst seks måneder eller med hyppige mellemrum, der giver en tilsvarende samlet eksposition«.

b) Medicinsk behandling kan derfor klassificeres som:

i) Lejlighedsvis, f.eks. sjælden brug af et analgetisk middel ved lejlighedsvis tandpine eller hovedpine, ordinering af et antibiotikum i enkelttilfælde, eller brug af anæstesigas. Dette er ikke langvarig brug.

ii) Regelmæssig brug, f.eks. regelmæssig ordinering af et antibiotikum ved kronisk bronchitis eller regelmæssig anvendelse af et analgetisk middel ved dysmenorrhoea.

iii) Vedholdende brug
iv) Livslang brug

} f.eks. behandling af epilepsi, forhøjet blodtryk; rheumatoid arthritis eller hjerteinsufficiens.

Kategori (iii) og (iv) betragtes som langvarig brug og gælder for ethvert lægemiddel, såfremt det er sandsynligt, at det ved almindelig lægepraksis vil henhøre under en af disse kategorier, uanset særlige retningslinjer fra det pågældende firma. Hvorvidt ii) udgør langvarig brug som defineret i nærværende vejledning, afhænger af de nærmere omstændigheder ved de enkelte tilfælde, navnlig sygdommens art, men også formodede risici og præparatets karakter af nyhed. De anførte eksempler er kun vejledende og skal ikke opfattes som udtømmende.

2. LANGTIDSUNDERSØGELSER AF LÆGEMIDLERS EFFEKTIVITET

a) Når der kræves bevis på langvarig effektivitet, forudsættes det sædvanligvis, at effektiviteten ved kortvarig brug er blevet fastslået for hver foreslået anvendelse i forsvarligt kontrollerede undersøgelser med den påtænkte præparatsammensætning og dosering. Der bør også fremskaffes bevis for, at effektiviteten bevares ved langvarig brug eller gentagen brug med afbrydelser.

b) Foreligger der relevante objektive kriterier for effektivitet, bør disse anvendes frem for subjektive kriterier.

c) Patienter, der deltager i forsøgene, skal defineres klart med hensyn til diagnose og forekomst af risikofaktorer og bør såvidt muligt være repræsentative for den befolkningsgruppe, som senere vil blive behandlet med det pågældende lægemiddel. Navnlig de højeste og de laveste aldersgrupper (ældre og børn) bør være repræsenteret i et passende forhold.

Ligesom for effektiviteten generelt bør der for hver foreslået anvendelse fremlægges bevis for effektivitet på grundlag af forsvarligt kontrollerede undersøgelser, som hver er gennemført med et tilstrækkeligt antal sammenlignelige patienter til sikring af videnskabelig gyldighed samt med egnede og veldefinerede resultater som kriterier for effektivitet.

Patientmaterialet skal være tilstrækkeligt omfattende til, at tilstrækkelig signifikante forskelle kan påvises. Foreligger der ikke signifikante forskelle i forhold til de anvendte kontrollægemidler, skal det ved beregning af styrke eller konfidensintervaller påvises, at forsøget har været tilstrækkelig fintmærkende til at vise relevante forskelle.

Der bør sædvanligvis udføres kontrollerede randomiserede forsøg, idet placebo anvendes i egnede tilfælde.

Andre typer af undersøgelser kan give yderligere bevis på effektivitet, hvis de planlægges og gennemføres omhyggeligt.

Undersøgelsernes varighed kan variere afhængigt af formålene med forsøgene og lægemidlets art. Det er normalt tilstrækkeligt at tage hensyn til spontane svingninger i sygdomsforløbet, mulige virkninger af lægemidlet på sygdomsforløbet og de mulige ændringer i patienternes tolerans, som vil kunne indtræde.

Hvis sæsonbetingede svingninger formodes at kunne indvirke på sygdomsforløbet eller på forsøgspersonernes reaktioner på behandlingen, skal dette tages i betragtning ved tilrettelæggelsen af forsøgene og ved fortolkningen af resultaterne.

Bedømmelsen af resultaterne bør altid omfatte mindst én analyse af alle medvirkende patienter og kontrolgrupper, herunder patienter, der udgår af forsøget uanset årsag. Årsagerne til, at patienter ikke fuldfører undersøgelsesperioden, skal så vidt muligt registreres. Der kræves fuldt dokumenteret beskrivelse af alle kritiske tildragelser, uanset om disse indtræder efter afslutning af behandlingen.

d) Såfremt et lægemiddels effektivitet er blevet påvist i korttidsundersøgelser ved højere dosisniveauer end foreslået for langtidsundersøgelser, skal beviser for effektivitet baseres på et passende antal patienter, der undersøges med den gængse dosis eller inden for det påtænkte dosisområde.

3. LANGTIDSUNDERSØGELSER AF SIKKERHED

a) Som det er tilfældet med lægemidler til kortvarig brug, er det vigtigt, at der forelægges bevis for, at et passende antal patienter er blevet kontrolleret, for at udelukke forekomsten af hyppige alvorlige bivirkninger og for at fastslå hyppigheden af mindre alvorlige komplikationer. Påstande om relativ sjælden forekomst af bivirkninger skal underbygges med sammenlignende undersøgelser.

Det samlede kliniske forsøg skal almindeligvis omfatte oplysninger om en stor og repræsentativ gruppe af patienter (f.eks. 100), der behandles med lægemidlet i mindst 12 måneder, uanset indikationer. Ansøgeren vil i visse tilfælde kunne forsvare, at et større antal patienter (200 til 300) undersøges i en kortere periode (seks måneder). Dette kan navnlig være relevant for lægemidler til regelmæssig brug. Når en sjælden sygdom anføres som eneste indikation for et lægemiddel, kan et mindre antal patienter accepteres.

Sådanne patienter bør kontrolleres fuldt ud med hensyn til kliniske, biokemiske og hæmatologiske bevirkninger. For visse lægemidlers vedkommende vil det endvidere være nyttigt at kende virkningen på immunsystemet. De nøjagtige krav vil nødvendigvis afhænge af lægemidlets og sygdommens art og af kendte bevirkninger ved beslægtede lægemidler. Denne fuldt kontrollerede gruppe vil naturligvis som regel kun omfatte en del af det samlede kliniske forsøg vedrørende langvarig brug. Der bør om muligt fremlægges oplysninger om enkeltpatienter, der har modtaget lægemidlet i længere perioder.

b) For alle lægemidler til langvarig brug bør der endvidere gøres opmærksom på følgende:

i) Undersøgelser forud for markedsføring vil formodentlig aldrig kunne give et fuldstændigt billede af bivirkninger på lang sigt; producenterne henstilles derfor til at foretage passende kontrol efter markedsføringen.

ii) Der skal fremlægges dokumentation vedrørende akkumulering af lægemidlet ved den foreslåede dosering og for at denne dosering er sikker og passende. Denne dokumentation skal suppleres med klinisk bevismateriale vedrørende sikkerhed.

iii) I forbindelse med langvarig brug er der naturligvis øget sandsynlighed for sideløbende anvendelse af andre lægemidler, og man bør især være opmærksom på problemet med interaktioner mellem lægemidler.

iv) Hvis der kan optræde sæsonbetingede bivirkninger, f.eks. fotosensibilitet, skal der fremlægges passende bevismateriale for sikkerhed. Kan der indtræde bivirkninger for særlige patientkategorier (f.eks. ældre eller børn), hvortil lægemidlet vil kunne ordineres, skal der fremskaffes bevis for sikkerhed for denne patientgruppe.

v) Såfremt der optræder bivirkninger hos en særlig patientkategori, og såfremt lægemidlet hævdes at være sikkert i brug undtagen for disse patienters vedkommende, skal beviset for sikkerhed baseres på undersøgelser af et passende antal patienter i de kategorier, for hvilke lægemidlet er påtænkt.

vi) Undersøgelserne bør om muligt udføres således, at det registreres, hvorvidt der optræder abstinenssymptomer eller tilbagefald, når behandlingen indstilles. Disse virkninger bør om muligt skelnes fra en simpel genopblussen af de oprindelige symptomer.

vii) Såfremt der er indtrådt bivirkninger ved højere dosis end den foreslåede dosis, skal bevis for sikkerhed baseres på undersøgelse af et passende antal patienter inden for det foreslåede dosisområde.

4. KOMBINATIONSPRÆPARATER

(jf. EF-vejledning vedrørende kombinationspræparater)

Disse vejledende retningslinjer gælder i princippet for nye kombinationspræparater såvel som for helt nye forbindelser. I de konkrete tilfælde vil kravene imidlertid afhænge af forbindelsernes art, kombinationspræparatets nyhedskarakter og dets påtænkte anvendelse.

BILAG VIII

NON-STEROIDE ANTI-INFLAMMATORISKE PRÆPARATER TIL BEHANDLING AF KRONISKE LIDELSER

INDLEDNING

Disse retningslinjer bør læses på baggrund af de generelle krav som fastsat i »Normer og forskrifter« (direktiv 75/318/EØF).

1. DEFINITION

Dette dokument omhandler ansøgninger om registrering af non-steroide antiinflammatoriske præparater, der hovedsagelig skal anvendes til langtidsbehandling af lidelser såsom rheumatoid arthritis og osteorthrosis samt andre lidelser i led, muskler og sener. Termer som »anti-rheumatisk« og »anti-flogistisk« er almindeligt anvendt på forskellige sprog til at karakterisere disse lægemidler.

Disse retningslinjer tager ikke først og fremmest sigte på lægemidler, der anvendes til at frembringe remission.

2. STADIER I DEN KLINISKE UNDERSØGELSE

a) **Indledende kortvarige undersøgelser på patienter (tre til 14 dage)**

De indledende kliniske undersøgelser på patienter skal tjene dels til at bestemme præparates anti-inflammatoriske virkninger og de bivirkninger, der forekommer ved korttidsbrug, dels til at vurdere den omtrentlige dosisskala. I hvert fald nogle af disse undersøgelser bør gennemføres med placebo.

b) **Længerevarige undersøgelser på patienter (to til otte uger).**

Ved de efterfølgende kontrollerede undersøgelser er det tilrådeligt at sammenligne præparatets anti-inflammatoriske egenskaber ved forskellige dosisniveauer med egenskaberne ved mindst ét andet forsvarligt undersøgt lægemiddel af samme art, der gives i fuldt effektive doser.

c) **Langvarige kliniske undersøgelser (se også retningslinjer for »Lægemidler til langvarig brug«)**

Da disse præparater i hvert fald for visse indikationers vedkommende skal anvendes over meget lange tidsrum, er det af største vigtighed, at virkningerne heraf undersøges i forbindelse med langvarig brug, med hensyn til både præparaternes sikkerhed og deres virkninger.

i) *Effektivitet*

Mønsteret for denne type lægemidlers effektivitet på lang sigt kan sædvanligvis bestemmes tilstrækkelig sikkert i kontrollerede undersøgelser på op til seks måneder for hver af de angivne hovedindikationer.

Når rheumatoid arthritis udgør den primære indikation for lægemidler af denne type, bør langtidsundersøgelsen udføres ved denne lidelse. Ved tilrettelæggelsen af sådanne undersøgelser og ved tolkningen af resultaterne bør de kendte årstidbetingede variationer ved rheumatoid arthritis tages i betragtning.

Når osteoarthrose eller spondylarthritis auchylopoelica (Mb. Bechterew) angives som indikationer, bør der også gennemføres langtidsundersøgelser ved disse tilstande, men undersøgelsernes omfang og varighed vil afhænge af det samlede kliniske bevismateriale, der er til rådighed vedrørende lægemidlet, f.eks. forekomsten af lignende undersøgelser ved rheumatoid arthritis.

Ved kliniske langtidsundersøgelser skal der ofres særlig opmærksomhed på alle andre faktorer, der kan indvirke på resultaterne, f.eks. andre behandlingsformer. På grund af denne fases lange varighed vil de fleste patienter modtage en anden behandling samtidig hermed, hvilket bør registreres. Navnlig kan et analgetisk lægemiddel uden væsentlig anti-inflammatorisk virkning anvendes som supplerende behandling, hvis der opstår behov derfor, uanset undersøgelsestype (punkt b til c). En sådan behandling skal der redegøres for særskilt.

ii) *Sikkerhed*

Hvad angår antal af patienter og behandlingens varighed, henvises til retningslinjerne vedrørende »lægemidler til langvarig brug«. De nøjagtige krav vil til en vis grad variere fra land til land på grund af klimatiske forskelle; i tempereret klima gives disse lægemidler sædvanligvis hele året, medens behandlingen ofte indstilles om sommeren i varmere klimaer. Undersøgelserne bør ikke desto mindre tilrettelægges således, at der tages hensyn til mulige sæsonbetingede variationer i bivirkningerne.

Dosering og brugmønster bør svare til den sandsynlige anvendelse i praksis. En betydelig del af de undersøgte patienter bør være ældre mennesker.

3. ANALGETISK OG ANTIPYRETISK AKTIVITET

Hvis et lægemiddel hævdes eller formodes at have specifik analgetisk virkning, skal dette være undersøgt direkte i kontrollerede undersøgelser, der også omfatter et dobbelt-blindt korttidsforsøg med placebo og sammenligninger med andre præparater.

4. KLINISKE PARAMETRE

De kliniske parametre skal i alle undersøgelser kunne give et klart billede af, i hvilket omfang lidelsen, symptomerne og den fysiske funktion påvirkes. Eksisterende sæt af kriterier for diagnose og klassificering af rheumatoid arthritis kan betragtes som grundlag.

5. EKSTRAPOLATION AF RESULTATERNE

Eftersom de forskellige lidelser i led, sener, bursae osv., der sædvanligvis behandles med antiinflammatoriske og analgetiske midler, har forskellig patologi, er det vigtigt at undersøge et lægemiddels terapeutiske virkninger under forskellige typer veldefinerede og omhyggeligt diagnosticerede kliniske forhold. Ekstrapolation af resultaterne til en anden lidelse er kun tilladelig, hvis de to lidelser er patologisk og klinisk nært beslægtede. Når juvenil rheumatoid arthritis angives som indikation for midlet, må dette begrundes med undersøgelser på børn med denne sygdom.

6. BIVIRKNINGER

En omhyggelig undersøgelse af bivirkninger (deres art, hyppighed og styrke) er nødvendig. Enhver påstand om, at hyppigheden af visse bivirkninger er mindre end for andre præparater af denne type, må underbygges med passende bevismateriale, der bygger på indgift af fuldt effektive doser. Ved vurdering af dette materiale vil der blive lagt særlig vægt på gastro-intestinal tolerans, virkninger på blod og bloddannende væv, virkninger og aggregation af blodplader, og de bivirkninger, der kan forventes på baggrund af dyrefarmakologi, samt på, i hvilket omfang alvorligere bivirkninger er dosis-relaterede.

Oplysninger om årsagerne til patientfrafald i kliniske undersøgelser bør være til rådighed, da de kan kaste lys over bivirkningers styrke.

Hvis de farmakologiske og/eller toksikologiske data lader formode, at et lægemiddel kan stimulere eller undertrykke immunreaktionen eller gribe væsentligt ind i immunsystemet, bør det under anvendelse af terapeutiske doser bestemmes, om disse virkninger er af klinisk betydning.

7. INTERAKTIONER

Under kliniske forsøg bør der søges efter interaktioner med andre lægemidler, der, som det ofte er tilfældet med ældre mennesker, ordineres sideløbende, og der bør føres omhyggelig journal over enhver samtidig medicinsk behandling.

Der bør foretages specifikke undersøgelser af eventuelle interaktioner med særlige lægemidler, der kan ventes anvendt sideløbende, når der er grund til at tro, at disse interaktioner er til stede.

BILAG IX

ANTIEPILEPTIKA/ANTIKONVULSIVA

1. GENERELT

Følgende retningslinjer drejer sig først og fremmest om den kliniske vurdering af lægemidler, der påtænkes anvendt på lang sigt ved epileptiske lidelser. Behørigt tilrettelagte, langsigtede kliniske undersøgelser er af væsentlig betydning og bør fremlægges sammen med kortsigtede undersøgelser af specielle aspekter vedrørende effektivitet, tolerans og sikkerhed. De hidtidige erfaringer viser, at det er tilrådeligt, at fabrikanter og læger, uanset om de juridisk er forpligtet dertil, fortsætter med at undersøge præparater af denne type, efter at de er blevet registreret og markedsført, for at påvise usædvanlige virkninger, langsigtede bivirkninger eller ændringer i den terapeutiske virkning over en længere periode (jf. også de vejledende retningslinjer for lægemidler til langvarig brug).

2. UNDERSØGELSES LEDERE

Med undtagelse af den allertidligste fase i toleransundersøgelser er det almindeligvis ønskeligt, at den kliniske vurdering af antiepiliptika foretages af klinikere med erfaring i medicinsk vurdering og behandling af epilepsi.

3. UDVÆLGELSE AF PATIENTER

Især på de tidlige stadier af terapeutiske undersøgelser er det tilrådeligt at udvælge individer, som lider af én eller flere typer anfald, der er veldefinerede og af kendt hyppighed. Patienter, der udvælges til de terapeutiske hovedundersøgelser, skal helst have en stabil form for epilepsi, og hvis de allerede har fået lægemidler, skal deres terapeutiske reaktion på tidligere behandling være kendt. Nogle undersøgelser bør også omfatte undersøgelser af det terapeutiske resultat hos patienter med forskellige sværhedsgrader af epilepsi.

Det erkendes, at i patientens interesse må vurderingen af nye antiepileptika ofte ske i kombination med andre etablerede lægemiddelbehandlinger, og under de første faser i vurderingen vil dette almindeligvis være væsentligt. Patienter, der med eksisterende lægemidler ikke er under fuldstændigt kontrol, udgør en vigtig undergruppe til undersøgelse med henblik på at definere det nye lægemiddels aktivitetsspektrum. I sådanne tilfælde er det vigtigt, at de tidligere præparater har været ordineret i så lang tid, at ligevægt (steady state) er opnået. Plasmakoncentrationen for disse tidligere behandlinger skal være kendt og stabil, og den bør fortsat undersøges, efter at det nye præparat er taget i anvendelse. Når den nye forbindelses effektivitet i kombination med andre er fastslået, er det ligeledes vigtigt at vurdere lægemidlets effektivitet, når det gives alene. Medens de indledende terapeutiske undersøgelser sædvanligvis kun vil blive udført på hospitalsindlagte patienter, er det i de senere faser også at undersøge prøvepræparatets effektivitet og sikkerhed, når det bruges på ikke-indlagte patienter, herunder dem, der er beskæftiget med normal daglig aktivitet.

4. FARMAKOKINETIK OG BIOTILGÆNGELIGHED

Blandt de eksisterende antiepileptika findes der adskillige eksempler på kinetiske problemer, som er af betydning med hensyn til terapeutisk kontrol (ikke-lineær kinetik, ændringer i proteinbinding, aktive metabolitter osv.). Grundig kinetisk udforskning er derfor særlig nødvendig for sådanne lægemidler og bør omfatte oplysning om graden af individuel variation i klinisk relevante kinetiske parametre. Af denne grund bør data vedrørende sådanne parametre fremlægges for et tilstrækkeligt antal patienter. Disse undersøgelser er ofte nært forbundne med dem, der vedrører interaktioner mellem lægemidler (se nedenfor). Eksisterende antiepileptika har visse karakteristika (såsom snæver terapeutisk bredde og/eller komplekse sammenhænge mellem dosis- og serumniveau), som rejser biotilgængelighedsproblemer: Hvis det nye stof kemisk set ligner eksisterende præparater, må man i særlig grad være opmærksom på disse problemer (jf. vejledende retningslinjer vedrørende biotilgængelighed).

5. EFFEKTIVITETSKRITERIER

Ved de tidlige undersøgelser er kontinuerlig observation ønskelig. På dette og det efterfølgende stadium er formindskelse af anfaldenes hyppighed den vigtigste kliniske parameter for effektivitet. Ved vurdering af ambulante, og specielt petit mal-tilfælde, kan brug af telemetri være tilrådelig. Virkninger på EEG og på adfærd bør registreres systematisk i det mindste i nogle undersøgelser, uanset om de korrelerer med lægemidlets antikonvulsive potentiel. Ved de senere undersøgelser bør formindskelsen af såvel anfaldenes hyppighed som deres sværhedsgrad måles og kvantificeres under kontrollerede forhold. Det er vigtigt, samtidig at vurdere patientens arbejdsevne og evne til at fungere socialt. Som et mål for gavnligheden bør også en formindskelse af bivirkningerne af mere end et dosisniveau, og at der anvendes kontrol med serumkoncentrationen (jf. punkt 7 nedenfor).

6. SAMMENLIGNENDE UNDERSØGELSER

Anvendelse af placebo alene på patienter med konvulsioner bør undgås, men brugen af placebo skulle være mulig (og er af værdi) ved vurdering af fordelen ved et nyt lægemiddel som tilskud til et kendt, men utilstrækkeligt behandlingsskema. Ved vurdering af effekten på visse andre former for epilepsi (f.eks. petit mal) kan et nyt lægemiddel også afprøves i forhold til placebo. Da en fuldstændig placebo-sammenligning ikke altid er gennemførlig eller etisk acceptabel ved konvulsiv epilepsi, er det vigtigt i de senere vurderingsfaser at udføre kontrollerede (randomiserede) kliniske forsøg, hvor præparatet sammenlignes med andre præparater eller andre kombinationer af præparater, der sædvanligt anvendes ved de pågældende anfald.

7. SERUMKONCENTRATIONER

En dosis/respons vurdering (både virkning og dosisafhængige bivirkninger) bør ikke betragtes som værende fuldstændig, førend man har et klart billede af lægemidlets terapeutiske og toksiske bredde, herunder undersøgelser af serumkoncentration. Sidstnævnte er særlig vigtige for at afgøre, hvorvidt overvågninger af serumkoncentrationen i den terapeutiske situation har mening, og kan anbefales i praksis.

Hvis der foreslås maniterering ved hjælp af andre parametre, f.eks. spytkoncentration, skal deres betydning og pålidelighed undersøges tilstrækkeligt.

8. BIVIRKNINGER

Særlige forhold, der viser sig under behandlingen, bør omhyggeligt registreres, herunder specielt neurologiske og psykologiske ændringer (f.eks. med hensyn til tænkeprocesser, gang, tale, koordination, nystagmus eller letargi) og eventuelle problemer, der kan opstå ved langtidsbrug; de kliniske observationer bør suppleres med passende laboratorieprøver.

9. INTERAKTIONER

Ved antiepileptisk farmakoterapi anvendes der ofte en kombination af to eller flere lægemidler, og det er derfor af særlig vigtighed, at der foretages undersøgelser til påvisning af klinisk betydningsfulde interaktioner. Sådanne undersøgelser bør omfatte de kombinationer af antiepileptika, der sandsynligvis vil blive brugt i praksis, samt dem, der kan forventes at ville give anledning til interaktioner.

Mange eksisterende antiepileptika (f.eks. fenytoin, barbiturater, karbamazipin) er også kendt for deres interferens med andre lægemidlers metabolisme, medførende enzyminduktion eller -hæmning; det er derfor tilrådeligt at udføre undersøgelser med henblik på at påvise sådanne virkninger, især hvor det drejer sig om lægemidler, hvis dosering er kritisk (f.eks. kardiolglykosider, antikoagulantia, perorale antikonceptiva), og hvis der er tale om interaktione med alkohol.

10. FORSØGENES VARIGHED

De principper, der er opstillet i de vejledende retningslinjer for lægemidler til langvarig brug, gælder naturligvis også for antiepileptika/antikonvulsiva. Der bør foreligge veldokumenterede observationer af patienter, der behandles gennem 12 måneder, således at disse lægemidlers sikkerhed og effektivitet ved langvarig brug kan vurderes. Der bør foreligge sikkerhedsdata for mindst 100 sådanne patienter.

11. SPECIELLE PÅSTANDE

Nye antiepileptika påstås undertiden at have særlige egenskaber; f.eks. psykostimulerende virkninger. Sådanne påstande skal være dokumenteret ved kontrollerede kliniske forsøg specielt udformet til dette formål.

12. KOMBINATIONSPRÆPARATER

Nogle epilepsipatienter behandles med to eller flere antikonvulsiva. Imidlertid er den indledende individuelle tilpasning af dosis af hvert enkelt lægemiddel særlig vigtig i sådanne tilfælde på grund af individuelle variationer i midlernes dosis/responskurve, deres varierende kinetik og deres undertiden snævre terapeutiske bredde. Medmindre der foreligger en særlig begrundelse, er kombinationspræparater, der anvendes til krampelidelser, generelt uønskede, og det er usandsynligt, at de vil blive godkendt, førend eller medmindre omfattende erfaring under brug gennem nogle år har vist, at en bestemt blanding faktisk er af værdi og vel tolereret i praksis (se vejledende retningslinjer vedrørende kombinationspræparater).

13. BØRN

På baggrund af direktiv 75/318/EØF, 3. del, kapitel III, sidste stykke, kan et epilepsimiddel ikke formodes at blive godkendt til ubegrænset brug til børn, før der er indvundet tilstrækkelig erfaring med forskellige aldersgrupper og patienttyper (f.eks. infantile spasmer, akinetiske anfald) for at bestemme dosering, serumkoncentration og effektivitet. Der bør om muligt foretages langtidsundersøgelser for at afsløre, om der er nogen mulig virkning på intelligens, vækst og pubertet. Som anført i punkt 1 kan det være nødvendigt at gennemføre sådanne undersøgelser efter markedsføringen.

BILAG X

UNDERSØGELSE AF BIOTILGÆNGELIGHED

1. GENERELLE BEMÆRKNINGER

Ved undersøgelser af biotilgængelighed vurderes betydningen af administrationsformerne for lægemidlernes skæbne og effektivitet in vivo. Generelt kræves hertil kendskab til lægemidlets farmakokinetik. Groft set findes der to former for biotilgængelighedsundersøgelser, nemlig

a) undersøgelser under udviklingen af et nyt middel og

b) sammenligninger mellem eksisterende og nye formuleringer.

Det vil bemærkes, at mens EØF-direktiv nr. 75/318/EØF både i afsnittet om farmakologi (2. del, kapitel I, afsnit G) og i afsnittet om klinisk farmakologi (3. del, kapitel II, stk. 2 A, 1 c) omtaler behovet for farmakokinetiske undersøgelser, stilles der ingen krav med hensyn til undersøgelse af biotilgængelighed. Det skyldes den kendsgerning, at når et lægemiddel har været underkastet de forskellige farmakologiske, farmakokinetiske og terapeutiske undersøgelser, der er nævnt i direktivet, vil rapporterne fra disse undersøgelser normalt indeholde nøjagtige data vedrørende præparatets absorption og skæbne, hvoraf der kan drages klare konklusioner med hensyn til tilstrækkeligheden og pålideligheden af dets biotilgængelighed fra den lægemiddelform, der skal markedsføres. Der forekommer imidlertid en række specifikke tilfælde, hvor spørgsmålet om biotilgængelighed er af særlig stor betydning, og hvor det kan være nødvendigt at undersøge det nøjere. Nogle af disse tilfælde er anført i det følgende.

Det skal bemærkes, at en række spørgsmål, der ofte behandles som aspekter af biotilgængelighed, egentlig henhører under farmakokinetikken; for så vidt angår disse spørgsmål henvises til de særskilte vejledende retningslinjer for farmakokinetiske undersøgelser på mennesker.

2. DEFINITIONER

Ved biotilgængelighed forstås her, hvor hurtigt og i hvilken udstrækning en aktiv præparatbestanddel eller terapeutisk del når frem til virkningsstedet, når et lægemiddel administreres i en bestemt dispenseringsform. Biotilgængelighed er en egnskab ved denne form og er ikke nødvendigvis parallel med bestemte farmakologiske eller terapeutiske virkninger. Biotilgængelighed bestemmes generelt ved et præparats absorptionsgrad og -hastighed fra dets dispenseringsform, men der kan være andre vigtige faktorer såsom førstepassage metabolisme. Det kan være nyttigt at sondre mellem en given dispenseringsforms »absolutte« biotilgængelighed, dvs. sammenlignet med den (100 %), der opnås ved intravenøs administration, og den »relative« biotilgængelighed, dvs. sammenlignet med en anden form, der administreres på en anden måde end intravenøst (f.eks. tabletter kontra kapsler). Koncentrationen ved virkningsstedet vil naturligvis sjældent kunne måles direkte, og det vil ofte være nødvendigt at anvende indirekte parametre (se afsnittet om parametre).

3. PARAMETRE

Spørgsmål om biotilgængelighed opstår oftest i forbindelse med midler, der administreres peroralt, og nærværende retningslinjer er udarbejdet med henblik på sådanne midler. I disse tilfælde er det mest hensigtsmæssige mål for biotilgængelighed som regel den aktive bestanddels og/eller dens aktive dels eller metabolitters koncentrations/tids-kurve i blodet, da denne må formodes at afspejle koncentrationen ved virkningsstedet. Andre administrationsmåder vil naturligvis undertiden rejse tilsvarende problemer, der kræver en sammenlignelig (men anden) fremgangsmåde. Undersøgelser af blodkoncentrationer er undertiden ikke mulige, og i andre tilfælde er de ikke direkte relevante for et præparats virkninger; i så fald kan det være acceptabelt og til tider mere realistisk at foretage målinger af koncentrationer andre steder (f.eks. i urinen), af farmakologiske virkninger eller af terapeutisk effektivitet ved anvendelse af fintmærkende og reproducerbare metoder.

Det forekommer ikke ønskeligt her at opstille detaljerede regler for, hvordan biotilgængelighed skal undersøges, men generelt kan det bemærkes:

a) Absorptionen af et medikament hos forskellige individer kan være påvirket af genetiske, miljømæssige og ernæringsmæssige faktorer samt af alder og tidligere anvendelse af samme præparat; for at fjerne eller i hvert fald mindske indflydelsen fra de faktorer, der er uafhængige af

formuleringen, er det nødvendigt at foretage sammenlignende undersøgelser under veldefinerede og kontrollerede forhold. Sådanne undersøgelser tager sædvanligvis for af krydsundersøgelser, som kræver færre personer end parallelle undersøgelser. Ved anvendelse af stabile isotopmærkede og umærkede præparater er det muligt at benytte forskellige administrationsmåder samtidig, hvilket forenkler forsøgsplanen.

b) Foruden biotilgængelighedsundersøgelser, der som regel udføres fastende, vil der undertiden være grund til at foretage kinetiske undersøgelser for at klarlægge et præparats skæbne, under et måltid, hvad ofte vil være tilfældet, når det anvendes i praksis.

4. ANSØGNINGER MED FULD KLINISK DOKUMENTATION

For så vidt angår lægemidler, der er baseret på nye kemiske stoffer, og nye former for administration af kendte stoffer, må det formodes, at alt det materiale, der er anført i direktiv 75/318/EØF, vil blive forelagt. Som tidligere nævnt kan dette materiale vel tænkes at indeholde alle de oplysninger om biotilgængelighed fra den endelige dispenseringsform, der er nødvendige for at drage konklusioner. Nøjere undersøgelse af biotilgængelighed kan imidlertid være påkrævet i visse tilfælde, f.eks.

a) hvis resultaterne af undersøgelser på dyr eller mennesker er stærkt varierende og der er mulighed for, at variationerne kan skyldes en særlig udtalt virkning af den farmaceutiske præparation på absorptionen;

b) hvis det er specielt vigtigt at sikre en nøjagtig dosering, f.eks. fordi præparatet har en stejl dosis-responskurve, eller fordi der kun er en snæver margin mellem terapeutisk og toksisk dosis, og/eller hvis patienten bringes i fare, hvis midlet ikke virker;

c) hvis stoffet er nært beslægtet med et stof, der vides at give problemer med biotilgængelighed;

d) hvis et præparats fysisk-kemiske eller farmakokinetiske egenskaber er af en sådan art, at eventuelle senere ændringer i den farmaceutiske formulering eller forarbejdning må formodes at ændre biotilgængeligheden;

e) hvis den anvendte farmaceutiske proces er usædvanlig eller af en sådan art, at en konstant biotilgængelighed næppe kan forudses. Dette kan f.eks. være tilfældet, hvis tabletter har et beskyttende overtræk, hvis der er tale om retard-tabletter, eller hvis det aktive stof kun udgør en meget lille del af præparatet som helhed;

f) hvis præparatet indeholder mere end en aktiv komponent og det på teoretisk eller forsøgsmæssigt grundlag må formodes, at en af disse komponenter kan øge eller formindske de øvriges biotilgængelighed.

5. ANSØGNINGER UDEN FULD DOKUMENTATION

Nogle ansøgninger vedrører nye specialiteter, som med hensyn til sammensætning svarer nøje til eller endog er identiske med eksisterende specialiteter. Andre ansøgninger vedrører ændring af eksisterende præparater. Det er klart, at det i sådanne tilfælde ikke vil være nødvendigt at gentage alle de undersøgelser, der er udført med den oprindelige specialitet. Det vigtigste spørgsmål, der skal besvares, er, om den gamle og den nye formulering er bioækvivalente (se tillæg), og om eventuelle forskelle mellem dem med hensyn til biotilgængelighed kan tænkes at medføre, at virkningen og risikoen ændres væsentligt.

Herfor gælder følgende principper:

a) Hvis det drejer sig om en større afvigelse fra den oprindelige formulering eller hvis der vides at være sådanne problemer med hensyn til medikamentet, som dem, der er anført i afsnittet »ansøgninger med fuld klinisk dokumentation«, vil klinisk og statistisk tilstrækkelige biotilgængelighedsundersøgelser omfattende en direkte sammenligning af de to formuleringer hos mennesket være påkrævet for, at der kan drages konklusioner. Det kan være nyttigt at supplere med farmakokinetiske undersøgelser eller terapeutiske forsøg.

b) I de øvrige tilfælde, hvor der kun er tale om en meget lille ændring af et eksisterende præparat, bør der foretages en passende in vitro sammenligning mellem den gamle og den nye formulering, f.eks. med hensyn til deres opløsningstid eller frigørelsen af den aktive komponent.

6. TILFÆLDE, HVOR UNDERSØGELSE AF BIOTILGÆNGELIGHED ER UNØDVENDIG

Undersøgelse af biotilgængelighed er generelt ikke nødvendig,

a) når præparatet udelukkende er beregnet til intravenøs brug;

b) når præparatet er beregnet til lokal terapeutisk brug (dette udelukker dog ikke nødvendigvis behovet for undersøgelse af dets passage ind i det almindelige kredsløb);

c) når præparatet er et peroralt middel, der ikke skal absorberes (dette udelukker dog ikke nødvendigvis behovet for undersøgelse af dets passage ind i det almindelige kredsløb);

d) når præparatet kun med hensyn til det aktive stofs mængde adskiller sig fra et andet præparatet med samme dispenseringsform og samme forhold mellem aktiv komponent og hjælpestoffer, som er fremstillet af samme fabrikant, forudsat at sidstnævnte præparats biotilgængelighed er påvist og begge præparater opfylder kravene ved en passende *in* vitro afprøvning;

e) når præparatet, selv om formlen er blevet ændret, er identisk (bortset fra farvestof, sødemiddel eller konserveringsmiddel) med det præparat, der tidligere er fremstillet af samme fabrikant, forudsat at sidstnævnte præparats biotilgængelighed er kendt, og at de to varianter opfylder kravene ved en in vitro afprøvning.

Tillæg

FDA's definition af bioækvivalens

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

Ved »bioækvivalente lægemidler« forstås farmaceutiske ækvivalenter eller farmaceutiske alternativer, hvis absorptionshastighed og -grad ikke er væsentligt forskellige, når de under samme forsøgsbetingelser administreres i samme molære dosis med hensyn til terapeutisk del, ved enten enkelt eller gentagen indgift. Visse farmaceutiske ækvivalenter eller farmaceutiske alternativer kan være ækvivalente med hensyn til absorptionsgrad men ikke med hensyn til absorptionshastighed og dog anses for bioækvivalente, såfremt sådanne forskelle i absorptionshastighed er tilsigtede og fremgår af etiketten, ikke er afgørende for, at der ved vedholdende brug nås en virksom lægemiddelkoncentration i legemet, eller fra et lægeligtsynspunkt betragtes som uden betydning for det pågældende lægemiddel.

BILAG XI

KLINISK UNDERSØGELSE AF LÆGEMIDLER TIL BEHANDLING AF KRONISKE LIDELSER I PERIFERE ARTERIER

1. INDLEDNING

Lægemidler, der indvirker på den perifere hæmodynamik gennem påvirkning af karvæggen, blodet selv eller på anden måde, bliver almindeligvis markedsført for at lindre intermitterende halten (claudicatio intermittens), smerter i hvile eller symptomer på vasospasmer. Værdien af de lægemidler, der fås til dette formål, er omstridt, og pålideligheden og relevansen af mange af de kliniske undersøgelser, der er gennemført med disse midler, er tvivlsom.

2. GENERELLE PRINCIPPER

Den kliniske del af ansøgningerne vedrørende lægemidler af denne type skal opfylde de normer, der normalt betragtes som gældende for god undersøgelsespraksis, men i øvrigt kan følgende fremhæves:

a) De påståede indikationer bør bygge på undersøgelser, der direkte viser en klinisk relevant og statistisk signifikant virkning på patienternes symptomer og sygdommens forløb, og ikke udelukkende på farmakodynamiske resultater eller laboratoriedata.

b) Resultater, der er opnået med specifikke patologiske enheder, patienttyper eller indgiftsformer, bør ikke uden begrundelse ekstrapoleres til andre situationer.

c) Årsagerne til, at patienter ikke har gennemført hele undersøgelsesperioden, anføres, hvis det overhovedet er muligt.

d) Der bør lægges særlig vægt på disse midlers effektivitet og sikkerhed på lang sigt og på virkninger, der måtte optræde efter behandlingens ophør.

3. SPECIFIKKE ANBEFALINGER

Ved planlægning og analyse af kliniske undersøgelser, der skal udgøre en del af en ansøgning, henstilles det indtrængende til ansøgerne at have følgende punkter in mente. De har særlig adresse til undersøgelser med claudecativ intermittens, men enkelte punkter gælder endvidere for undersøgelser af andre tilstande med perifer iskæmi.

a) **Definition af patienter**

For at kunne foretage valide sammenligninger og sammensætte homogene undergrupper til analyse er det yderst vigtigt at beskrive forsøgspersonerne på indlæggelsestidspunktet ved en række variable, især:

i) Den perifere karlidelses art, lokalisering og omfang, beskrevet så objektivt som muligt. I denne henseende vil angiografi, som ofte foretages på denne patienttype, være af stor værdi.

ii) De kliniske symptomers varighed og styrke. Ved undersøgelser af underekstremiteterne kan kun patienter, som er tydeligt gangbesværede, komme i betragtning som forsøgspersoner.

iii) Relevante spisevaner og legemsvægt.

iv) Alkoholindtagelse og rygevaner.

v) Brug af andre lægemidler.

vi) Tilstedeværelsen af en eventuel relevant samtidig sygdom (f.eks. diabetes melletus eller hypertension).

vii) Sædvanlig fysisk aktivitet.

Ændringer med hensyn til iii, iv), v), vi) og vii) under undersøgelsen bør registreres.

b) **Brug af kontroller**

Da symptomerne på perifer iskæmi kan svinge spontant og kan påvirkes stærkt af faktorer såsom optræning og andre forholdsregler, der griber ind i patientens levevis, må de behandlede patienter sammenlignes med en parallel kontrolgruppe. Eftersom værdien af alle kendte lægemidler på dette område er stærkt omstridt, kan der ikke foreslås noget egnet referencestof, hvilket vil sige, at sammenligningen på nuværende tidspunkt bør omfatte et placebo.

c) **Valg af patienter**

Oppegående ambulante patienter i stabil fase af claudicativ intermittens og god almentilstand og generelt sådanne, hvis kroniske arterielidelse ikke er fremskreden, vil blive foretrukket. Ved stabil forstås her, at symptomernes styrke ikke har ændret sig væsentligt gennem de foregående tre måneder.

En lang observationsperiode er nødvendig for at beskrive symptomernes svingninger og for at patienternes tilstand kan blive stabil ved hjælp af generelle forholdsregler såsom motion, begrænset nydelse af tobak og alkohol, hensigtsmæssig kost og behandling af ledsagesygdomme; disse forholdsregler bør holdes så konstante som muligt under hele forsøget.

Før påbegyndelse af den egentlige undersøgelse skal patienter, hvis tilstand betragtes som stabil under ovennævnte forhold, gennemgå en placeboindkøringsperiode med henblik på at kontrollere deres stabilitet og bestemme deres starttilstand. I denne indledende periode bør der regelmæssigt (f.eks. hver anden uge) gennemføres passende standardiserede muskelanstrengelsesprøver, indtil der opnås tilstrækkeligt reproducerbare resultater. Erfaringen har vist, at en periode på fire til seks uger ofte vil være tilstrækkelig til dette formål.

Tilfældig fordeling (randomisering) af patienterne i en behandlingsgruppe og en placebogruppe bør foretages efter denne indkøringsperiode.

d) **Parametre**

De vigtigste parametre er dem, der beskriver den påståede kliniske virkning.

Påståede virkninger over for claudicativ intermittens bør undersøges ved standardiserede muskelanstrengelsesprøver, f.eks. ved hjælp af en trædemølle. Sådanne prøver bør gennemføres ved kontrolleret temperatur og med en længere akklimatiseringsperiode. Disse undersøgelser kan suppleres med anførelse af patienternes egne vurdering af den opnåede forbedring.

Skønt lægemidler på dette område kan have indflydelse på resultatet af forskellige rent objektive målinger (f.eks. veneokklusionspletysmografi, xenon-clearance som mål for musklernes gennemblødning, Doppler-blodtryksmålinger, oscillometri, kalorimetri og bestemmelse af pO_2 i musklerne), findes der endnu ikke en metode, som både er helt pålidelig og i væsentlig grad er korreleret til de tilstræbte kliniske virkninger. Sådanne metoder kan have en vis værdi ved screening af nye midler, men hvis en ansøger vil påstå, at en sådan teknik faktisk påviser midlets kliniske værdi, må dens relevans bevises.

e) **Sammenlignende undersøgelser**

i) For at tage spontane svingninger i sygdommens forløb i betragtning og for at konstatere mulig udvikling af tolerance og visse forsinkede bivirkninger, bør behandlingens dobbeltblinde fase strække sig over en længere periode (seks til 12 måneder).

ii) Ved indskrivningen af patienterne bør der tages hensyn til årstidens indflydelse på sådanne lidelsers udvikling og til forekomsten af bivirkninger.

iii) Der bør tages hensyn til alle relevante hændelser, der optræder efter behandlingens ophør, under eller efter forsøget.

f) **Analyse af resultater**

En eventuel opnået klinisk virkning vil sandsynligvis ikke findes hos alle de behandlede patienttyper, og der kræves en omhyggelig analyse af resultaterne fra i forvejen definerede undergruppe (se afsnit a)) for at få et klart indtryk.

BILAG XII

FARMAKOKINETISKE UNDERSØGELSER PÅ MENNESKER

INDLEDNING

Formålet med disse retningslinjer er at vejlede og bistå ansøgeren i fortolkningen af prækliniske og kliniske farmakokinetiske undersøgelser af et nyt lægemiddel, uanset dettes art, virkningsmåde eller indgiftsvej.

Disse vejledende retningslinjer bør læses på baggrund af de i direktiv 75/318/EØF fastsatte normer og forskrifter og har kun til formål at bistå ansøgerne i fortolkningen af disse forskrifter med hensyn til de specifikke problemer i forbindelse med farmakokinetiske undersøgelser, herunder lægemidlets metabolisme, på raske frivillige personer og patienter.

Vejledningen berører kun generelle regler; alle de nævnte punkter er ikke nødvendigvis relevante for hvert stof; de enkelte undersøgelser bør derfor planlægges og udføres under hensyntagen til det pågældende lægemiddels egenskaber og indikationer.

Forholdet mellem dosis, plasmakoncentrationer og terapeutiske eller toksiske virkninger bør om muligt undersøges. Farmakokinetiske undersøgelser er sædvanligvis en betingelse for at kunne anvende lægemidler under de bedst mulige vilkår med hensyn til effektivitet og sikkerhed. De er af væsentlig betydning for tilrettelæggelse af behandlingsforløb, vurdering af behandlingens relevans og for gennemførelse af doseringstilpasninger hos individuelle patienter. Dette gælder navnlig for lægemidler med lille terapeutisk bredde og for lægemidler, for hvilke der kan påvises eller forventes en nær sammenhæng mellem plasmakoncentrationer og terapeutiske og/eller toksiske virkninger.

I visse tilfælde kan farmakokinetiske undersøgelser ikke gennemføres eller kun i begrænset omfang, f.eks. hvis gennemførelsen heraf medfører uoverstigelige vanskeligheder eller indebærer fare for forsøgspersonerne; i disse tilfælde baseres anvendelsen af lægemidler helt eller delvis på farmakodynamiske og kliniske undersøgelser.

Vejledningen er opdelt i to afsnit:

I. Farmakokinetiske faktorer, der skal undersøges:

   1. absorption,

   2. distribution,

   3. elimination,

   samt interaktioner og bivirkninger.

II. Metoder og undersøgelsesvilkår:

   1. valg af indgift (måde, dosering, doseringsintervaller),

   2. valg af forsøgspersoner (raske frivillige personer, patienter med relevante lidelser, patienter i anden relevant helbredstilstand),

   3. valg af metodik: indsamling af prøver, analyse, behandling af data og statistik.

I. FARMAKOKINETISKE FAKTORER, DER SKAL UNDERSØGES

1. **Absorption**

Absorptionen af lægemidlets aktive eller terapeutiske bestanddel bør kendes både med hensyn til *hastighed* og *omfang*.

Der bør fremskaffes data om biotilgængelighed, som er omhandlet i EF-vejledningen for undersøgelser af *biotilgængelighed*.

a) *Stoffer, der er bestemt til at frembringe systemiske virkninger*

Uanset indgiftsmåde (f.eks. peroral, sublingual, parenteral, rektal, perkutan, pulmonal) skal der fremskaffes direkte eller indirekte data om absorptionsomfanget; der foretages om muligt sammenligning med en intravenøs dosis. Der skal helst foretages en nøjagtig farmakokinetisk analyse af hele plasmaprofilen, herunder absorption, distribution og elimination, eftersom disse forskellige trin i forløbet kan være stærkt indbyrdes afhængige. Dette gælder navnlig for særlige doseringsformer, som hævdes at have forsinket afgivelse af det aktive stof eller langvarig virkning. Er dette ikke muligt, bør der i hvert fald fremlægges data om lægemidlets maksimale koncentration (C_{max}), tiden indtil den maksimale koncentration nås (t_{max}), og arealet under kurven for koncentration-tid (A.U.C.). Såfremt der er grund til at tro, at visse fysiologiske eller patologiske faktorer, såsom tilstedeværelsen af føde eller visse fødemidler (f.eks. mejeriprodukter) i ventriklen eller visse funktionelle eller anatomiske sygdomme i mavetarmkanalen, vil kunne ændre absorptionen betydeligt, bør der gennemføres særskilte farmakokinetiske undersøgelser på passende frivillige personer eller patienter.

b) *Stoffer, der ikke er bestemt til at frembringe systemiske virkninger*

Ved lægemidler med høj intrinsic aktivitet (dvs. lokalt applikerede kortikosterioder, visse aerosoler til åndedrætssygdomme) er det ofte ønskeligt at undersøge deres passage ind i blodcirkulationen, eftersom de kan frembringe betydelige systemiske virkninger. Det samme princip gælder ved lokal applikation af lægemidler på patienter, der lider af sygdomme i hud eller slimhinder. Der bør derfor fremlægges data om systemiske virkninger eller direkte farmakokinetiske data.

2. **Distribution**

Der bør fremlægges oplysninger om passende matematiske analyser (deskriptive og/eller forklarende analyser eller modeller), herunder data vedrørende model-uafhængige parametre.

Procentdel og karakteristika med hensyn til lægemidlets binding til serumproteiner skal undersøges under anvendelse af egnede ex vivo- eller in vitro-metoder. Faktorer, der kan ændre proteinbindingen og derved den terapeutiske respons, bør navnlig undersøges ved lægemidler eller deres aktive metabolitter, hvoraf en stor procentdel bindes til plasmaproteiner. Bindingen til røde blodlegemer og andre blodbestanddele bør også kendes.

Visse sygdomstilstande kan ændre et lægemiddels distributionsmønster betydeligt. Hvis sådanne ændringer (f.eks. mindsket distributionsvolumen ved reduceret nyrefunktion, ændringer i antibiotikas gennemtrængen til cerebrospinalvæsken ved meningitis, ændringer i koncentrationen af enkelte proteiner, hvortil et lægemiddel er bundet osv.) kan medføre ændringer i doseringsskemaer eller indikationer, skal de untersøges på egnede patienter.

Distributionen til legemsvæsker, hvor lægemidlet kan trænge ind (cerebrospinalvæske, synovial), bør undersøges, såfremt det er relevant for det pågældende lægemiddel.

Det er kun sjældent muligt at måle lægemidlets koncentration i væv; ikke desto mindre bør sådanne oplysninger forelægges, når kendskab hertil er særlig ønskelig eller endog nødvendig til løsning af visse vigtige problemer i forbindelse med effektivitet eller sikkerhed, og når sådanne målinger er mulige.

3. **Elimination**

Eliminationshastigheden for selve forbindelsen (f.eks. clearance fra hele legemet, halveringstid) bør undersøges på frivillige personer med normale eliminationsmekanismer og om muligt tillige på patienter med funktionelle forstyrrelser i eliminationsmekanismerne. Der bør haves kendskab til arten af de vigtigste eliminationsveje og deres relative betydning for fuldstændig elimination.

a) *Metabolisme*

Lægemidler er med få undtagelser i større eller mindre grad udsat for metabolisk nedbrydning i det menneskelige legeme. Farmakokinetiske undersøgelser bør vise, hvorvidt biotransformationshastigheden er væsentligt anderledes ved genetiske forskelle i den enzymatiske lægemiddelomsætning, og hvorvidt der inden for de normalt anvendte dosisniveauer kan optræde mætning af de involverede enzymer, hvilket kan medføre ikke-lineær kinetik. Muligheden for enzyminduktion bør også undersøges, såfremt den metaboliske clearance er stor i forhold til den systemiske clearance. Hvis der er tegn på, at der dannes farmakologisk aktive metabolitter (hvis aktivitet kvalitativt også til tider kan adskille sig fra det oprindelige lægemiddels aktivitet), bør dette fastslås, og såfremt der er grund til at formode, at de bidrager betydeligt til den terapeutiske aktivitet og/eller bivirkninger hos mennesker, bør det undersøges gennem egnede dyreforsøg eller om nødvendigt gennem egnede klinisk-farmakologiske undersøgelser på mennesker. Der bør haves kendskab til de farmakokinetiske data vedrørende sådanne metabolitter, den hastighed, hvormed de dannes og elimineres, samt karakteristika ved deres distribution og clearance.

b) *Ekskretion i urinen bør defineres ved parametre såsom:*

— den samlede akkumulerede mængde af uomdannet og metaboliseret lægemiddel i urinen efter en enkelt dosis,

— renal clearance af lægemidlet.

Halveringstiden for ekskretion og omfanget af forskelle mellem enkeltindivider skal bestemmes. Med hensyn til lægemidler, der fremviser høj renal udskillelse eller i signifikant grad danner farmakologisk aktive metabolitter med hovedsagelig renal udskillelse, og som vil kunne tænkes anvendt til patienter med nedsat nyrefunktion, bør eliminations- og akkumulationskarakteristika om muligt undersøges hos patienter med forskellige grader af reduceret glomerulær filtration.

Yderligere kvantitative data vedrørende forholdet mellem eliminationshastighed og glomerulær filtrationshastighed bør fremskaffes, eller der bør forelægges bevis for, at sådanne data kan udledes ved måling af den del af den absorberede dosis, der udskilles uomdannet i urinen hos patienter eller raske frivillige personer med normal nyrefunktion.

Hvis renal udskillelse udgør en væsentlig del af den systemiske udskillelse (f.eks. mere end 30 %), skal der foretages, en undersøgelse af forekomsten af tubulær sekretion og/eller tilbagediffusion samt ekskretionens pH-afhængighed. Hvis det er relevant for de påståede virkninger (dvs. forlænget virkning forårsaget af enterohepatisk recirkulation), bør andre ekskretionsveje (galde, mælk) undersøges. Det kan være nyttigt at vide, hvorvidt stoffet kan dialyseres og/eller fjernes ved hæmoperfusion.

4. **Interaktioner og Bivirkninger**

Farmakokinetiske interaktioner kan opstå i absorptionsfasen såvel som i distributions- og eliminationsfasen. Hvis der næres formodning om sådanne interaktioner på basis af data fra dyreforsøg, på basis af lægemidlets eller tilsvarende forbindelsers fysisk-kemiske eller farmakologiske egenskaber (dvs. proteinbinding, enzyminduktion), eller hvis sådanne interaktioner er iagttaget under (præ-)kliniske undersøgelser, skal de farmakokinetiske ændringer som følge af sådanne interaktioner måles, og mekanismen skal om muligt forklares (f.eks. enzyminduktion, konkurrencehæmning ved anvendelse af samme ekskretionsvej i nyrerne osv.).

Visse typer af bivirkninger skyldes usædvanlige genetisk betingede farmakokinetiske variationer; skønt det kun sjældent vil være muligt at undersøge denne form for afvigende adfærd systematisk, bør der gøres den størst mulige indsats for at belyse den eller de farmakokinetiske mekanismer, såfremt der er grund til at formode, at bivirkningen forårsages af lægemidlets ændrede farmakokinetik.

II. UNDERSØGELSESMETODER OG -BETINGELSER

1. **Administrationsmåder**

Undersøgelser vedrørende såvel enkeltdosis som gentagen dosis bør udføres inden for det dosisområde og de dosisintervaller, der anbefales.

Undersøgelser af gentagen indgift bør om muligt fortsættes, indtil ligevægtskoncentration af lægemidlet er opnået, og disse ligevægtskoncentrationers dosisafhængighed og variabilitet bør fastslås. Lægemidlets akkumulationskinetik som beregnet ud fra de kinetiske konstanter, der er bestemt ved undersøgelser af enkeltindgift, bør efterprøves eksperimentelt:

den samme undersøgelse bør omfatte forskellige doser med henblik på at bestemme dosis-afhængighed og afgøre, hvorvidt overgang fra linearitet til ikke-linearitet sker ved normalt anvendte dosis-niveauer. Ved ophør af en langvarig behandling, bør der foretages undersøgelse af muligheden for en meget langsom afsluttende reduktion i plasmakoncentrationerne, hvilket kan være udtryk for, at der findes et dybtliggende »reservoir«. Dette kunne forklare en uoverensstemmelse mellem stoffets langvarige virkning og den tilsyneladende korte eliminations-halveringstid som målt efter en enkelt indgift.

Skønt disse principper sædvanligvis bør følges nøje, erkendes det, at dette ikke altid er muligt.

2. Forsøgspersoner

a) *Indledende undersøgelser*

De indledende undersøgelser gennemføres sædvanligvis på et begrænset antal fastende raske voksne frivillige under veldefinerede og kontrollerede betingelser. Hvis stoffet indebærer for alvorlig risiko for raske personer (f.eks. cytostatika), gennemføres undersøgelserne på patienter, der lider af sygdomme, for hvilke det pågældende lægemiddel betragtes som velegnet.

b) *Yderligere undersøgelser på patienter*

Yderligere undersøgelser skal gennemføres på patienter, der lider af sygdomme, for hvilke lægemidlet vil blive indiceret. Forholdet mellem dosis, plasmakoncentration og terapeutisk virkning bør om muligt undersøges. Det bør navnlig påvises, at lægemidlets farmakokinetiske opførsel hos patienter svarer til dets opførsel hos raske personer. Der er kun behov for at gentage hele rækken af kinetiske undersøgelser på patienter, såfremt det af undersøgelserne fremgår, at denne gruppe afviger fra raske personer med hensyn til lægemidlets farmakokinetik.

c) *Indflydelsen fra forskellige pato-fysiologiske tilstande*

Det er særdeles nyttigt at have kendskab til lægemidlers kinetik i et meget stort antal pato-fysiologiske situationer; det er imidlertid klart, at der til opnåelse af et sådant kendskab kræves mange langvarige og kostbare undersøgelser, som ikke alle kan gennemføres inden registrering af lægemidlet.

De eneste undersøgelser, der derfor med rimelighed bør kræves inden markedsføring, er sådanne, der forekommer nødvendige som følge af lægemidlets egenskaber, indikationer, kontraindikationer, eliminationsveje og doseringsskema, og som er nødvendige til at definere de doseringsændringer, der ikke kan beregnes på grundlag af farmakokinetiske parametre, som er undersøgt på frivillige under standdardiserede betingelser og på patienter uden funktionelle forstyrrelser i absorptions-, distributions- eller eliminationssystemerne.

Lægemidlers kinetik bør, så vidt indikationerne kræver det, undersøges på patienter i de ældre og unge aldersgrupper (småbørn, børn og ældre). Ved lægemidler, der skal indgives peroralt, er det vigtigt at undersøge fødens indvirkning på absorptionen. Andre faktorer, såsom legemsvægt, tidspunkt på dagen, miljøfaktorer, genetiske forskelle, alkohol, rygevaner, anden samtidig lægemiddelbehandling samt køn, kan have betydning, og hvis der er særlig grund til at formode, at disse faktorer kan indvirke væsentligt på resultaterne og fortolkningen af senere kliniske undersøgelser, bør de kinetiske undersøgelser udvides tilsvarende.

3. **Metoder**

Kvaliteten af farmakokinetiske analyser kan ikke blive bedre end kvaliteten af de forsøgsdata, der ligger til grund for sådanne analyser. Følgende principper bør derfor holdes for øje:

a) *Prøveudtagning*

Der skal være et tilstrækkelig stort antal blodprøver udtaget på passende tidspunkter til, at absorptions-, og/eller distributions- og eliminationsfasen kan bestemmes med tilstrækkelig nøjagtighed. Plasmakoncentrationerne i post-absorptionsfasen bør om muligt bestemmes over mindst to eller tre halveringstider for at undgå sammenblanding af distribution og halveringstid ved elimination. Hvis der er tegn på en meget lang afsluttende halveringstid, skal plasmakoncentrationerne undersøges over en meget længere periode. Hvis der indsamles oplysninger om urinen, bør der tages urinprøver, indtil der ikke længere kan påvises ekskretion af lægemidlet eller af metabolitter inden for grænserne af den anvendte metode.

b) *Stabilitet*

Den bør omhyggeligt drages omsorg for stoffets stabilitet under prøveudtagning og opbevaring.

c) *Fremgangsmåder ved analyse*

Metodernes specificitet, præcision (følsomhed og reproducerbarhed) og nøjagtighed (f.eks. med hensyn til genfindelse) skal anføres. Både af sikkerhedsmæssige og tekniske grunde bør der ofte foretrækkes andre analysemetoder end metoder med radioaktive isotoper. Hvis der anvendes radioaktive isotoper, skal dosis af sporingsstoffet altid kombineres med en mængde ikke-mærket lægemiddel inden for den terapeutiske dosisområde. I de fleste tilfælde vil det imidlertid være nødvendigt at udvikle egnede ikke-radioaktive analysemetoder til kvantitativ separation og bestemmelse af metabolitterne og/eller moderstoffet.

d) *Fortolkning af data*

De anvendte matematiske metoder (grafisk fremstilling, edb-analyse, farmakokinetiske formler) skal anføres, herunder konfidensgrænserne.

e) *Fremlægning og vurdering af resultaterne*

Ved sammenfatning af data fra mere end en forsøgsperson, bør det sædvanligvis foretrækkes at analysere enkeltdata og på et senere stadium beregne gennemsnittet af de således fremkomne farmakokinetiske konstanter.

Der bør foretages grundig statistisk analyse af de indhentede data, og inter- og intraindividuelle variationer bør vurderes, i hvert fald i nogle af de undersøgelser, hvor der er tilstrækkelig mange forsøgspersoner.

BILAG XIII

LÆGEMIDLER IMOD ANGINA

1. GENERELT

Disse retningslinjer er udformet til at give vejledning vedrørende kliniske undersøgelser til bestemmelse af lægemidlers værdi med hensyn til at forebygge anfald af angina pectoris, uanset disse lægemidlers art, virkningsmekanisme eller applikationsmåde.

Denne vejledning bør læses i lyset af »Normer og Forskrifter« (direktiv 75/318/EØF) og er udelukkende tænkt som støtte for ansøgere ved fortolkningen af disse i henseende til de særlige problemer, som lægemidler til anvendelse mod angina frembyder.

Den kliniske profil af et sådant lægemiddel bør undersøges i både den akutte (eksperimentelle) situation, dvs. med fremkaldelse af anginaanfald eller iskæmiske episoder samt under betingelserne for normal praksis. I begge situationer er der kun sandsynlighed for at opnå gyldige resultater, hvis der tages tilstrækkeligt hensyn til sådanne faktorer som den udtalte placeboeffekt ved angina pectoris, den væsentlige variation i symptomernes art og styrke samt den subjektive karakter af »brystsmerter«. I alle faser af undersøgelsen skal muligheden af, at et pludseligt ophør med anvendelsen af et effektivt lægemiddel vil kunne bevirke en forværring af symptomerne, tages i betragtning. I de tilfælde, hvor virkningsmekanismen synes at være ny, bør man bestræbe sig særligt på at undersøge denne. Fuldstændige undersøgelser af kinetikken er i høj grad ønskelige.

Der må skelnes mellem angina ved anstrengelser og spontan angina (angina i hvile). Mekanismen i disse to tilfælde kan være forskelling, hvorfor separate undersøgelser er påkrævet.

2. ANGINA VED ANSTRENGELSE

Angina ved anstrengelse karakteriseres ved forbigående perioder med brystsmerter, fremkaldt ved anstrengelse eller ved andre situationer, der medfører øget iltbehov i myokardiet.

2.1. **Definition og udvælgelse af patienter**

Patienter, der anses for egnede til alle faser af disse undersøgelser, bør have koronar-insufficiens med eller uden anginasmerter samt reproducerbare iskæmiske forandringer ved anstrengelse (provokationsprøve).

a) Til alle faser i de kliniske undersøgelser (se 5: studier i marken) bør patienterne lide af stabil anstrengelsesangina: deres tilstand bør være tilnærmelsesvis stabil, f. eks. over en periode på mindst en måned (1), hvor der ikke bør have været nogen tydelig forværring eller bedring. Sværhedsgraden af deres lidelse bør kendes nøjagtigt. Eftersom anstrengelsesangina er forbundet med fikseret koronararterieokklusion, er selektiv koronararteriografi, som ofte udføres på denne type patienter, af stor værdi i denne henseende.

Patienter med abnormt hvile-EKG, som, hvilken årsag dette end har, vanskeliggør fortolkningen af ST-T forandringer, bør udelukkes fra undersøgelserne. Risikofaktorer såsom tobaksrygning, hypertension eller hypercholesterolæmia såvel som brugen af antianginøse midler og andre lægemidler, bør omhyggeligt registreres. Andre relevante aspekter vedr. livsførelsen, f. eks. motionsvaner, bør noteres, og forandringer registreres.

Følgende kategorier af patienter bør udelukkes fra undersøgelsen:

a) myokardieinfarkt indenfor de foregående måneder (mindst tre måneder);

b) klinisk billede af en truende infarkt;

c) hvileangina i hviletilstand;

d) angina, der helt eller delvis skyldes andet end koronararterie-lidelse;

e) enhver tilstand, der vil kunne gøre undersøgelsens resultater uholdbare.

(1) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Circulation (1979), 59, 607 – 609 (Nomenklatur og kriterier for diagnose af iskæmisk hjertelidelse; 1979, bind 59, s. 607 til 609).

En enkelt-blind placeboindkøringsperiode er nødvendig for at:

i) fastslå eller verificere stabiliteten af patientens tilstand;

ii) vurdere sværhedsgraden af patientens lidelse, dvs. hvilken grad af fysisk anstrengelse eller intensiteten af provokationsprøve, der er påkrævet for at fremkalde en positiv reaktion, og/eller antallet af anginaanfald pr. uge: et vist minimum er nødvendigt for at lade patienterne indgå i undersøgelsen;

iii) få oplysninger om patienternes evne til at føre dagbog over anginaanfald og brugen af nitritpræparater;

iv) vænne patienterne til forsøgsrutinen og mindske efterfølgende placeboreaktion i løbet af undersøgelsen;

v) eliminere virkninger af tidligere behandling (»carry-over« virkning).

Indkøringsperioden bør være flere uger (f. eks. to til seks uger), idet den nøjagtige varighed afhænger af styrken og hyppigheden af anginaanfald samt arten af tidligere behandling; perioden skal være klart lang nok til at opfylde formålene i) til v) ovenfor.

b) Til den akutte forsøgsfase (se 4), f. eks. kvantificerede anstrengelsesprøver, kan en indkøringsperiode på nogle få dage være tilstrækkelig til at gøre patienterne fortrolige med prøver til vurdering af deres fysiske præstation, men det skal påvises, at denne periode er lang nok til at sikre en tilstrækkelig udskillelse af tidligere indgivne midler mod angina.

2.2. **Brug af placebo**

På grund af den betydelige placebo-effekt i behandlingen af angina pectoris, må nogle undersøgelser af et nyt lægemiddel på dette område gennemføres i sammenligning med placebo, hvilket vil blive omtalt nedenfor. Alle forsøgspersoner, der indgår i undersøgelser af lægemidler mod angina, bør have kortvirkende nitritpræparater til rådighed i tilfælde af et anginaanfald, og et sådan brug må registreres.

2.3. **Sammenlignende undersøgelser**

Med henblik på at skelne placebo-reaktioner fra lægemiddeleffekter bør de indledende undersøgelser planlægges som sammenlignende dobbelte blindforsøg, f. eks. som overkrydsningsforsøg. I disse undersøgelser er det nyttigt at sammenligne det aktive stof, som undersøges, med placebo. Hver enkelt af de indledende kliniske undersøgelser bør omfatte sammenligning med enten placebo og/eller et lægemiddel med anerkendt virkning. I undersøgelsen som helhed bør der forekomme et antal sammenligninger med lægemidler mod angina, hvis værdi er erkendt, idet sådanne sammenligninger er nyttige for den fremtidige kliniske anvendelse af præparatet.

2.4. **Den akutte (eksperimentelle) fase**

Anginasmerter eller tegn på en akut iskæmisk tilstand bør fremkaldes under kontrollerede betingelser, f. eks. er reproducerbare kvantificerede motionsundersøgelser påkrævet, udført under omhyggeligt tilsyn og overvågning. Prøverne bør udføres under veldefinerede betingelser, f. eks. med hensyn til tidspunkt på dagen, den tid, der er for løbet efter indgivelse af lægemiddel eller placebo samt tidsfastsættelse med hensyn til måltider. Indgiftsmåden skal være hensigtsmæssig for den foreslåede lægemiddelanvendelse.

De vigtigste variable i målsætningen er den maksimale arbejdsbelastning og/eller den samlede arbejdsbelastning, som er opnået på tidspunktet for:

a) smerter karakteristiske for angina;

b) ST-T forandringer;

c) dyspnøe;

d) maksimal hjertefrekvens;

e) rytme- og ledningsforstyrrelser;

f) betydende blodtryksændringer;

g) ekstraordinær træthed.

Observationerne vedrørende a) og b) vedrører direkte den iskæmiske myokardietilstand og skal betragtes separat fra observationerne vedrørende c) til g), der, uanset de er vigtige, ikke i sig selv kan anses som specifikke kriterier for anti-angina virkning.

Hjertefrekvens og systolisk blodtryk bør registreres. Man er nu ved at have teknikker til rådighed, hvormed man kan opdage iskæmi og undersøge myokardieiltforbruget; disse kan vise sig at være af værdi (f. eks. thalliumscanning, isotopangiografi).

Udformningen af forsøgene bør omfatte undersøgelse af dosis/effekt-sammenhænge, varighed og virkningerne af enkelt dosis, samt om muligt, sammenhængen mellem blodniveauer og virkninger. Påvisningen af en hæmodynamisk effekt indebærer ikke automatisk, at lægemidlet vil være effektivt m. h. t. behandling af anginasmerter. Hvis en sådan parallel postuleres, bør den påvises adækvat under langtidsanvendelse af lægemidlet.

2.5. **Kliniske undersøgelser**

a) Kortvarige undersøgelser (f. eks. af nogle ugers varighed) bør være omhyggeligt udformede og kontrollerede for at tilvejebringe data vedrørende effektiviteten af det undersøgte lægemiddel i forhold til et andet aktivt stof. I det mindste en del af disse undersøgelser bør udføres som dobbelte blindforsøg over for placebo. Disse indledende undersøgelser skal tilvejebringe tilstrækkelige data vedrørende dosering, varighed af virkningen samt mulige uønskede reaktioner således at strukturen af yderligere undersøgelser kan tilrettelægges.

b) Længerevarige undersøgelser (f. eks. af en varighed på indtil seks måneder) bør være udformede til undersøgelse af lægemidlets effektivitet og sikkerhed under forhold så nær som muligt op ad dem, under hvilke det skal bruges, såvel som til at opdage forøgelse eller aftagen i præparatets virkning ved fortsat brug. Nogle af disse undersøgelser bør være sammenlignende. Effektivitetskriterier kan være antallet af anginaanfald, forbrug af nitritpræparater og/eller tolerance m. h. t. anstrengelser. Data vedrørende forbrug af nitritpræparater bør betragtes med et vist forbehold, medmindre det tidligere har været konstant over en lang periode, hvilket sjældent er tilfældet. I nogle undersøgelser bør anstrengelsestolerancen udforskes systematisk. Frafaldsraten samt grundene til frafald, dvs. bivirkninger, hjerteinfarkt, død med diagnose når muligt, skal registreres. Den mulighed, at pludselig seponering af præparatet vil kunne bevirke forværring af symptomerne, bør tages i betragtning.

Der bør også foreligge data til vurdering af resultater, som er opnået tidligere i undersøgelsesrækken (f. eks. med hensyn til uønskede reaktioner), særlige påstande som fabrikanten ønsker at anføre (f. eks. med hensyn til virkningsmekanismen) og eventuelle interaktioner med andre lægemidler, der almindeligvis indtages af patienter i denne kategori.

c) Langvarige undersøgelser (se også retningslinjer for »Lægemidler til langvarig brug«).

Der bør være foretaget nogle kliniske observationer (f. eks. på 100 personer) over en periode på mindst et år for at afsløre alle ændringer i den kliniske effekt i løbet af denne periode og for at definere uønskede virkninger. Langtidsundersøgelser behøver ikke at være sammenlignende. Årsager til frafald skal beskrives.

Det er indlysende, at der i planlægningen af enhver undersøgelse, hvor i der fremprovokeres angina eller EKG-forandringer, skal tages hensyn til nødvendigheden af at undgå unødvendige risici for patienter; se f. eks. »American Heart Journal« (1978), 5, no. 1, 102 til 114.

3. SPONTAN ANGINA (ANGINA I HVILE)

Spontan angina (angina i hvile) er karakteriseret ved ubehag og/eller iskæmiske episoder, der forekommer i hvile og ofte noget atypisk og uden en tilsyneladende fremkaldende faktor. Det skyldes sædvanligvis koronararteriel »krampe« (vasospastisk angina). Mange patienter har en blandet form for angina, hvor »krampe« er forbundet med fikseret koronar-arterie stenose; sådanne patienter bør undersøges separat. »Krampen« kan provokeres af stoffer, der øger koronar-arterietonus såsom ergonovinmaleat og i mindre omfang alfaadrenerge receptoragonister eller kulde; sådanne provokationer er imidlertid farlige og vil normalt ikke blive forlangt. Ikke desto mindre kan dokumentation vedrørende sådanne fremgangsmåder, hvis undersøgeren selv anser dem nødvendige for diagnosen og/eller behandlingen, være acceptabel, forudsat, at prøverne gennemføres på en afdeling for hjertesygdomme, og at der anvendes de sædvanlige metoder til begrænsning af risici. Nogle af de diagnosemetoder, der anvendes til angina ved anstrengelse, kan være af værdi på dette område, såsom thalliumscanning eller isotopangiografi.

Følgende specifikke punkter skal tages i betragtning:

a) circadiske variationer;

b) ekstrem spontan variation i sygdomsforløbet;

c) hyppig tilbagevenden af forbigående EKG-forandringer, der er typiske for myokardieiskæmi, uden tilstedeværelse af brystsmerter;

d) vanskelighed met at stille en diagnose samt hyppighed af alvorlige komplikationer, der kræver, at patienten indlægges på en afdeling for hjertesygdomme;

e) etiske betragtninger, begrundet i lidelsens alvorlige karakter.

Selv om der i fremtiden sandsynligvis vil være nye vurderingsmetoder til rådighed, giver følgende generelle principper for undersøgelse en vejledning, der er forenelig med praksis for øjeblikket.

3.1. **Udvælgelse af patienter**

Patienterne skal lide af episoder af ukompliceret angina i hvile med samtidige iskæmiske forandringer i EKG og angiografisk påvist sandsynlighed for vasospatisk angina.

Mest egnet til undersøgelse med de for øjeblikket til rådighed stående teknikker er patienter med tilbagevendende smertefulde og/eller smertefri iskæmiske episoder mindst tre gange daglig.

3.2. **Kliniske undersøgelser**

Alle forsøgspersoner skal have kortvirkende nitritpræparater til rådighed, dersom der skulle optræde anginaanfald, og et sådan brug registreres.

a) *Korttidsundersøgelser* (nogle dage) skal udføres på specialafdelinger under nøje tilsyn. Effektiviteten vurderes efter et eller flere af følgende kriterier:

— forekomst af spontane eller fremkaldte ST-T forandringer, påvist ved kontinuerlig EKG-registrering;

— hyppigheden af spontane eller fremkaldte anginaanfald;

— forbrug af kortvirkende nitritpræparater.

Dobbelt-blinde overkrydsningsundersøgelser over for placebo er yderst ønskelige og gennemførlige. Der er udtrykt betydelig bekymring over anvendelsen af dobbelt-blinde randomiserede kontrollerede undersøgelser, hovedsaglig over for placebo, på patienter med vasospastisk angina. Akut hjerteinfarkt og pludselig død er rapporteret hos sådanne patienter. Hvis der imidlertid forekommer intraktabel angina med EKG-bevis for iskæmi under disse forsøg, skal patienter tages ud af forsøget og gives den rette behandling.

b) *Længerevarende undersøgelser* (flere uger til flere måneder)

Nye midler bør almindeligvis afprøves over for lægemidler af fastslået værdi. De vigtigste objektive vurderingskriterier er følgende:

— hyppigheden af brystsmerter;

— forbruget af kortvirkende nitritpræparater;

— antal episoder af forbigående ST-segmentændring, påvist ved ambulant EKG-undersøgelse (f. eks. månedlig);

— behandlingssvigt, der fører til ustabilitet af angina, eller truende hjerteinfarkt;

— pludselig død;

samt, eventuelt, periodisk reaktion på provokationsprøver.

Bivirkninger bør overvåges omhyggeligt. Der skal ofres særlig opmærksomhed på en mulig tilbageslagsvirkning ved seponering af præparatet.

c) *Langvarige undersøgelser*

Patienter, der lider af vasospastisk angina kan behandles i måneder eller år; der er derfor ønskeligt, ligesom ved anstrengelsesangina at lade foretage langvarige undersøgelser over en periode på mindst ét år.

Når et nyt stof påstås at være effektivt over for angina i hvile og angina under anstrengelse, bør der udføres kliniske observationer (f. eks. 100 patienter: se B, punkt 5, litra c)) med ensartede og repræsentative grupper for hver type angina.

Når kun angina i hvile undersøges, kan færre end 100 patienter accepteres, når hensyntages til vanskeligheden af sådanne undersøgelser: ikke desto mindre bør antallet af patienter være tilstrækkeligt til at følge den kliniske virkning og at påvise langtidsbivirkninger.

BILAG XIV

KORTIKOSTEROIDER, DER PÅTÆNKES ANVENDT PÅ HUDEN

1. INDLEDNING

Følgende retningslinjer vedrørende klinisk afprøvning gælder i princippet for alle aktuelle kortikosteroider, der påtænkes anvendt på huden. Virkningerne, herunder lokale bivirkninger er i princippet de samme for alle kortikosteroider som følge af fælles egenskaber, dvs. antiinflammatoriske og mitosehæmmende virkning samt hæmning af kollagensyntese. Åbenbare forskelle mellem stofferne afspejler i realiteten forskelle i styrke, koncentration samt absorptions- og eliminationshastighed.

Disse vejledende retningslinjer bør læses i lyset af »Normer og forskrifter« (direktiv 75/318/EØF) og har alene til formål at støtte ansøgerne i fortolkningen af disse dokumenter for så vidt angår de særlige problemer, der forekommer ved lokal applikation af kortikosteroider. Dokumentet omhandler:

— generelle egenskaber ved aktuelle kortikosteroider (se punkt 2);

— specifikke punkter, der bør undersøges på mennesker for hvert nyt præparat, der indeholder et kortikosteroid som aktiv substans (se punkt 3).

Dokumentet gælder ikke specielt for kombinationspræparater; ikke desto mindre er de almindelige principper, som er opstillet i Vejledende Retningslinjer Vedrørende Kombinationspræparater, fuldt ud anvendelige på sådanne præparater; især bør fordelene ved sådanne kombinationer og hver enkelt aktive bestanddels klare bidrag til den kliniske virkning påvises.

2. ALMINDELIGE EGENSKABER VED KORTIKOSTEROIDER TIL LOKAL ANVENDELSE

2.1. **Penetration og lokal virkning**

For at være effektive lokalt må kortikosteroider gennemtrænge huden. Det er påvist, at absorptionen og dermed både den kliniske virkning og de fleste bivirkninger afhænger af selve stoffet, såvel som for et givet kortikosteroid, af adskillige faktorer:

a) *Koncentrationen af præparatet*

Over en vis koncentration i et givet salvegrundlag medfører yderligere forøgelse af koncentrationen dog ikke en proportionelt større virkning, men øger faktisk forekomsten af bivirkninger.

b) *Den farmaceutiske formulering*

Det aktive stofs penetration afhænger af grundlagets fysisk-kemiske egenskaber. Tilstedeværelsen af andre bestanddele eller tilsætningsstoffer kan ændre penetrationen af stratum corneum og/eller effekten (f. eks. salicylsyre, urinstof, propylenglykol, antibiotika og antiseptika, tjære).

c) *Applikationssted*

Et tykt stratum corneum er årsag til ringe penetration på områder som fodsåler og håndflader. Modsat kan en meget hurtig og betydelig absorption ske f. eks. gennem slimhinde, huden på scrotum, øjenlåg samt i noget ringere omfang, huden på panden og hårzonen på hovedet.

d) *Hudens tilstand*

Penetrationen øges i beskadiget hud (f. eks. afskrabning eller patologiske tilstande som parakeratosis). Beskadiget stratum corneum heles dog ofte efter få dages behandling.

e) *Applikationsbetingelser*

Okklusion fremmer penetrationen: den kan utilsigtet fremkaldes af bleer hos spædbørn eller fremkomme ved påsmøring på hudområder, der gnider mod hinanden, eller i bøjninger.

Disse forskellige faktorers indflydelse skal tages i betragtning under kliniske forsøg.

2.2. **Aktivitetsgrad og indikationer**

Virkninger af et præparat bestemmes af penetrationsgraden (se 2.1), af præparatets intrinsikke virkning og af dets eliminationshastighed. Blandt de kendte kortikosteroider er det, afhængigt af stoffet og koncentrationen, sædvane at skelne mellem fire niveauer (grader af aktivitet), strækkende sig fra mild over moderat stærk og stærk til meget stærk. Data i vedføjede tabel 1 er modificeret fra J. A. Miller og D. D. Munro (Drugs, 1980, 19, 119 – 134).

Det drejer sig om en vejledning i grove træk, idet der ikke er foretaget direkte sammenligninger mellem alle disse præparater. Skillelinjerne mellem klasserne, især mellem de mellemste klasser »moderat stærk« og »stærk« er ikke let at definere. Nogle kortikosteroider fås i forskellige koncentrationer, hvilket kan berettige til at optage dem i en anden kategori af klinisk virkning. Herudover kan salvegrundlagets indflydelse resultere i skift til det næste virkningsniveau (se punkt 2.1, litra b). I betragtning af disse variable ville det i princippet være ønskeligt at råde over en objektiv sammenligning af alle eksisterende farmaceutiske specialiteter af denne type, hvori der er anvendt en metode, hvis gyldighed er universelt anerkendt; men i betragtning af det store antal farmaceutiske specialiteter og metodologiske usikkerheder er dette endnu ikke gennemførligt.

Det er almindeligt accepteret, at nogle indikationer vedrørende hudsygdomme, der påvirkes af kortikosteroider lokalt, er direkte knyttet til præparatets aktivitetsniveau som angivet i de vedlagte tabeller I og II: denne liste er kun til vejledning og kan tilpasses til national praksis.

2.3. **Bivirkninger**

Ved flertallet af kortikosteroider er det under normale anvendelsesbetingelser ikke de mulige systemiske bivirkninger som følge af absorption gennem huden, der er den vigtigste bekymring, men de ofte irreversible lokale bivirkninger på huden, såsom hudatrofi.

2.3.1. *Lokale bivirkninger*

Jo stærkere præparater, jo større chance for udvikling af bivirkninger såsom:

a) hudatrofi, der ofte bliver irreversibel og fremkalder klinisk fortyndning af huden, teleangiectasia, purpura, striae;

b) rosecea-lignende dermatitis samt dermatitis perioralis med eller uden hudatrofi;

c) »rebound«-fænomener ved seponering, der kan føre til steroid-»afhængighed«;

d) hæmmede helingsprocesser;

e) virkninger på øjet: øget risiko for glaukom, katarakt, eksacerbation af mykose og af herpes simplex;

f) andre bivirkninger: pigmentdegeneration, hypertrikose.

Muligheden for udvikling af dermal toksicitet øges også med behandlingernes varighed, samt når påsmøring udføres uden okklusion eller på særlige steder såsom ansigtet (se punkt 2.1 litra c).

Som følge af bestanddelene i salvegrundlaget eller af et stof, der indgår i præparatet, men sjældent af selve kortikosteroidet, kan kontaktallergi forekomme. Som følge af undertrykkelse af immunforsvaret kan maskering og/eller forværrelse af infektion blive resultatet i tilfælde af, at kosteroidpræparater anvendes fejlagtigt ved hudlidelser betinget af svampe, virus eller bakterier.

2.3.2. *Systemiske virkninger*

Hos voksne kan der, almindeligvis inden for de første dage af behandlingen, som følge af at hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA) aksen supprimeres, iagttages et fald i plasmakortisolkoncentrationen. Sådanne systemiske virkninger forekommer dog sjældent. De forekommer oftere hos børn (f. eks. akut binyrebark insufficiens ved seponering af præparatet, hyperkorticisme, vækstthæmning, forøget interkranialt tryk) på grund af det høje overflade/vægtforhold og utilsigtet okklusion på grund af bleer.

Disse systemiske virkninger skyldes den betydelige penetration af et stærkt præparat (eller af dets aktive metabolit(ter); dette sker, fordi en eller flere af de faktorer, som fremmer penetrationen (se punkt 2.1), gør sig gældende. Risikoen for systemiske virkninger øges med påsmøring over store områder, anvendelse af store mængder materiale samt langvarig anvendelse.

Ugunstige lokale og systemiske virkninger kan i almindelighed undgås med velundersøgte of veldefinerede præparater, når styrken af præparatet og arten af den farmaceutiske form vælges betryggende med hensyn til typen af hudlidelse, påsmøringstedet, behandlingsperioden samt patientens alder, og når præparater benyttes ifølge de hensigtsmæssige betingelser for anvendelse, som er underbygget ved kliniske forsøg.

3. VEJLEDNING FOR KLINISK AFPRØVNING

I betragtning af de egenskaber, der er anført i punkt 2, er det nødvendigt, at et nyt præparat undersøges på en sådan måde, at placeringen af det pågældende kortikosteroid (anvendt i den koncentration og med det salvegrundlag, som er angivet i ansøgningen) i spektret af kortikosteroidpræparater kan bestemmes og betingelser for dets anvendelse udarbejdes.

3.1. **Farmakodynamiske undersøgelser**

Placeringen af et nyt præparat i spektret af kortikosteroidpræparater og de optimale koncentrationer til klinisk brug kan i vidt omfang forudsiges på grundlag af resultaterne af en række, farmakologiske prøver (anti-inflammatorisk virkning, hæmning af mitose) på dyr eller »in vitro«.

Kortikosteroidinduceret vasokonstriktion på mennesker kan give en foreløbig og grov, men nyttig rettesnor for lokal anti-inflammatorisk virkning. Vasokonstriktorprøver, der stammer fra McKenzie & Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, 86, 608–610) med det nye præparat i dets salvegrundlag bør derfor sammenlignes med gennemprøvede kortikosteroid præparater, ikke blot de, der har tilnærmelsesvis samme virkning, men også med stærkere og svagere præparater.

Også andre metoder kan anvendes eller befinder sig i øjeblikket under udvikling. Det anses ikke for ønskeligt at gøre bestemte undersøgelsesmetoder obligatoriske; myndighederne indenfor lægemiddelområdet vil være indstillet på at overveje nye metoder, forudsat at disse metoders kliniske relevans påvises. Det virkningsniveau, som man bestemmer med sådanne prøver, skal altid bekræftes ved kliniske undersøgelser (se punkt 3.2.1).

3.2. **Klinisk undersøgelse**

3.2.1. *Effektivitet*

Virkningsniveauet som bestemt i de under punkt 3.1 anførte prøver skal bekræftes klinisk.

a) Et præparat bør altid undersøges i randomiserede dobbelt-blindundersøgelser; enkelt-blindundersøgelse bør kun tillades, hvis det i realiteten er umuligt at udføre dobbelt-blindforsøg. Undersøgelser i parallelle grupper er i de fleste tilfælde sandsynligvis det bedste, men der har været fremsat modstridende synspunkter om, hvorvidt parallelle grupper er at foretrække frem for halvsideundersøgelser, dvs. intraindividuelle venstrehøjre sammenligninger på den enkelte forsøgsperson. Hvis der anvendes undersøgelser af sidstnævnte type, bør man dog være opmærksom på eventuelle medikamentelle påvirkninger af behandlingerne som følge af systemisk overførsel fra den ene side til den anden, især når sammenligningen foretages mellem præparater med forskellig aktivitet påsmurt store flader. Et præparat bør i princippet sammenlignes med sit salvegrundlag, men også undersøges i forhold til kendte præparater med forskellig aktivitet. I de tilfælde, hvor et præparat kan betragtes som en mindre ændring af et allerede eksisterende, vil en sammenligning med dette sidstnævnte præparat ofte være tilstrækkelig, dog i det mindste omfattende en adækvat vasokonstriktionsprøve.

   For nye kortikosteroider skal den optimale koncentration for klinisk anvendelse bekræftes ved sammenlignende undersøgelse af forskellige koncentrationer. Dette er vigtigt på grund af muligheden for en forøgelse i bivirkningsforekomsten over en vis koncentration (se punkt 2.1, litra a) uden kendelig forbedring af den terapeutiske virkning. Rapporterne bør give et klart billede af, hvor hyppigt påsmøring har fundet sted, især i den indledende behandlingsperiode. Når hyppigheden afviger fra den sædvanligvis anbefalede (dvs. én eller højst to gange dagligt), er det ønskeligt, at dette skal begrundes af ansøgeren. Rapporterne bør også klart angive påsmøringsstederne, de områder der er blevet behandlet, samt de mængder præparat, der er brugt pr. uge.

   Såfremt præparatet er tænkt anvendt under okklusion, skal indflydelsen heraf på virkningen i kliniske forsøg undersøges.

b) Gyldige sammenligninger kan kun foretages mellem behandlinger, der er givet for den samme lidelse. Et præparat bør undersøges ved en række tilstande, der hver især kræver forskellige grader af behandlingens intensitet.

De hudlidelser, der er tilrådelige at udnytte til kliniske prøver, er anført i venstre række af bilag III. De præsenteres i to grupper: én, der kræver præparater med meget stærk og stærk virkning, og en anden, hvor der kan anvendes moderat stærke og milde præparater, med hhv. psoriasis og dermatitis atopica, som de mest egnede lidelser til afprøvning. Ud fra den effektivitet, som observeres i de forskellige kliniske former for disse hudlidelser, kan indikationerne defineres og det nye præparats placering i spektret af kortikosteroidpræparater fastlås endeligt (se klasserne i tabel II). Under forudsætning af, at de kræver behandling med præparater fra samme klasse, er ekstrapolation af resultaterne mulig for hudlidelserne, der er anført i højre række i bilag II. Kliniske forsøg kan også udføres ved hudlidelser anført i højre række, men de muliggør ikke ekstrapolation til andre hudlidelser. Der kan også foreslås andre indikationer end dem, som er anført, forudsat at der er opnået positive resultater i specifikke kliniske undersøgelser udført med en adækvat metodologi.

Som generelt princip er det ikke tilfredsstillende at antage, at et stof, som er aktivt ved et vist dosisniveau, vil være lige så egnet ved andre niveauer for mere alvorlige eller mindre alvorlige lidelser. Det er dog anerkendt, at under normale praksisbetingelser kan behandlingssvigt med et givet præparat føre til anvendelse af et stærkere præparat i blot nogle få dage, efterfulgt af et svagere præparat til vedligeholdelsesbehandlinger. Denne anvendelsesmåde bør omtales i ledsagende information.

c) Kortvarige undersøgelser over en eller to uger er ikke nødvendigvis den eneste relevante undersøgelse til sammenligning af to dermatologiske kortikosteroidpræparater. I praksis anvendes sådanne undertiden over lange perioder, og forskelle i klinisk effektivitet og sikkerhed vil først vise sig efter behandling i adskillige uger eller måneder. Af denne grund, og afhængigt af, hvormeget nyt der er ved præparatet, samt de påståede indikationer, vil visse undersøgelser af såvel effektivitet som sikkerhed under langvarig anvendelse (f.eks. over en periode på tre måneder) undertiden være nødvendige.

3.2.2. *Sikkerhed*

Eftersom betydningen af bivirkninger ikke nødvendigvis følger den kliniske virkning, bør muligheden af deres forekomst undersøges i løbet af den kliniske vurdering.

Når et præparat påstås at fremkalde mindre hyppige eller alvorlige bivirkninger end et allerede gennemprøvet præparat af samme virkningsgrad, bør dette dokumenteres ved hjælp af kontrollerede undersøgelser.

a) Lokale bivirkninger

— *Atrofisk aktivitet*

Den grad af atrofi, som induceres af præparatet, skal bestemmes efter påsmøring af præparatet. Anvendelsesmåden, herunder påsmøringsstederne, skal nærmere angives. Forandringer som følge af fortyndning af epidermis og ændringer i dermis kan bestemmes ved forskellige metoder, såsom måling af hudens tykkelse (radiografiske teknikker, ultrasonografi), histologi, måling af kollagenfibriller, stereomikroskopi. Atrofiske forandringer kan først afgøres efter fire ugers lokal behandling under normale anvendelsesbetingelser. Imidlertid kan eksponeringen være kortere under eksperimentelle forhold, hvor påsmøring sker under okklusion.

— I enhver undersøgelse skal tolerancen bestemmes (udtørring af huden, irritation, sensibilisering) for såvel præparatet som helhed som for salvegrundlaget. Efter afslutning af undersøgelsen skal der udføres lappeprøver med den farmaceutiske formulering og med salvegrundlaget.

b) Systemiske virkninger

Det er både af interesse og muligt at gennemføre en direkte vurdering af virkningen på »H.P.A.-aksen«. Plasmakortisol giver i denne henseende flere oplysninger end undersøgelse af kortisolmetabolitter i urinen. Under udførelse af plasmakortisolbestemmelser skal der tages hensyn til den døgnrytme, som plasmakortisolkoncentrationen gennemløber og til faktorer, som påvirker plasmakortisol, såsom stress, seksuel udfoldelse, årstiden, perorale antikonceptiva osv. Da heling af beskadiget stratum corneum, der ofte sker inden for otte dages behandling, reducerer systemisk absorption, er det nødvendigt af foretage gentagne bestemmelser i løbet af ekspositionsperioden. Det er også sædvane at bestemme plasmakortisolkoncentrationen under både normale og ekstreme applikationsforhold, idet sidstnævnte prædisponerer til maksimal absorption. Det er derfor ønskeligt at bestemme plasmakortisolkoncentrationen under sådanne betingelser som:

— den 5. og den 20. dag af behandling uden ikklusion og den 5. dag med okklusion på den normale og på den syge hud;

— adskillige gange på et antal patienter, der behandles i lange perioder.

»H.P.A.-aksen«s evne til at reagere på stimulation kan også vurderes på grundlaget af bestemmelser af plasmakortisol efter stimulation (f.eks. ACTH).

Sammenlignende data med et eller flere referencepræparater, der er anvendt under samme betingelser, vil i princippet være nødvendige for en nøje vurdering af den systemiske absorptions omfang.

Da passage ind i cirkulationen afhænger af forskellige faktorer (se punkt 2.3.2), skal de nøjagtige forhold (f.eks. påsmøringssteder og den behandlede procentdel af legemsoverfladen, vægten af det anvendte præparat) samt anvendelsesmåden angives for hvert enkelt behandlet individ. Med hensyn til præparater for hvilke fabrikanten ønsker at angive behandling af kroniske lidelser på en flade med høj absorption, skal der efter påsmøring af dette området gennemføres undersøgelse af absorptionen. Hvis præparatet anbefales til anvendelse på små børn, skal systemiske virkninger i denne aldersgruppe også registreres, men der skal ofres særlig opmærksomhed på de etiske aspekter ved en sådan undersøgelse.

TABEL I

VIRKNINGSNIVEAUER AF KENDTE KORTIKOSTEROIDER

(tilpasset ud fra J. A. Miller og D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, 119-134)

Kortikosteroid	meget stærk	stærk	moderat stærk	mild
Beclometasone dipropionate	0,5 %	0,025 %	—	—
Betamethasone benzoate	—	0,025 %	—	—
Betamethasone dipropionate	—	0,05 %	—	—
Betamethasone valerate	—	0,1 %	—	—
Clobetasol propionate	0,05 %	—	—	—
Clobetasone butyrate	—	—	0,05 %	—
Desonide	—	0,05 %	—	—
Desoxymethasone	—	0,25 %	—	—
Dexamethasone	—	—	—	0,01 %
Diflorasone diacetate	—	0,05 %	—	—
Diflucortolone valerate	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolone acetonide	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortide (flurandrenolone)	—	0,05 %	0,0125 – 0,025 %	—
Flumethasone pivalate	—	—	0,02 %	—
Fluocinolone acetonide	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Fluocortin butylester	—	—	0,25 %	—
Fluocortolone	—	0,5 %	0,2 %	—
Fluoprednidene acetate	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Hydrocortisone	—	—	—	0,1 – 1 %
Hydrocortisone butyrate	—	0,1 %	—	—
Methylprednisolone	—	—	—	0,25 %
Triamcinolone acetonide	—	0,1 %	—	—

TABEL II

INDIKATIONER FOR KORTIKOSTEROIDER TIL LOKAL ANVENDELSE I FORHOLD TIL DERES AKTIVITETSNIVEAU

MEGET STÆRK VIRKNING	Lokaliserede og resistente pletter af: psoriasis lichenisation diskoid lupus erythematosus hypertrofisk lichen Hypertrofiske ar
STÆRK VIRKNING	Psoriasis Lichenisation Lichen planus Lichen sclerosus et atrophicus Granuloma annulare Diskoid lupus erythematosus Pustolosis palmaris og p. plantaris Mycosis fungoides
MODERAT STÆRK VIRKNING	Atopisk dermatitis Irritativ og/eller allergisk kontaktdermatitis Nummulær dermatitis Pompholyx (»dyshidrosis«)
MILD VIRKNING	Seboroisk dermatitis Stasedermatitis Ano-genital kløe

TABEL III

HUDLIDELSER, DER ER FORMÅLSTJENLIGE MED HENBLIK PÅ UNDERSØGELSE AF KORTIKOSTEROIDER TIL LOKALT BRUG

FORMÅLSTJENELIGE	IKKE-TILRÅDELIGE
MEGET STÆRKE OG STÆRKE KORTIKOSTEROIDER	
— Psoriasis — Lichen planus — Lichen sclerosus et atrophicus (genital) — Pustolosis palmaris og p. plantaris — lokaliserede lichenisationer	— Granuloma annulare — diskoid lupus erythematosus — Mycosis fungoides
MODERAT STÆRKE OG MILDE KORTIKOSTEROIDER	
— atofisk dermatitis — seboroisk dermatitis — nummulær dermatitis	— Irritativ og/eller allergisk kontaktdermatitis — Statisk dermatitis — Pompholyx (»dyshidrosis«) — Ano-genital kløe