

II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

RAT

RICHTLINIE DES RATES

vom 20. Mai 1975

zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten

(75/318/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Die mit der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten ⁽¹⁾ eingeleitete Angleichung sollte fortgeführt und die Anwendung der in der genannten Richtlinie aufgestellten Grundsätze sichergestellt werden.

Von den noch bestehenden Abweichungen sind diejenigen, welche die Kontrolle der Arzneispezialitäten betreffen, von größter Bedeutung. Andererseits sieht Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der genannten Richtlinie vor, daß Angaben und Unterlagen über die Ergebnisse von Versuchen mit Arzneispezialitäten vorzulegen sind, für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt wird.

Vorschriften und Nachweise für die Durchführung von Versuchen mit Arzneispezialitäten, die ein wirksames Mittel für die Kontrolle der Arzneispezialitäten und somit für den Schutz der Volksgesundheit

sind, können den Verkehr mit Arzneispezialitäten erleichtern, sofern darin gemeinsame Regeln für die Durchführung der Versuche, die Form der Angaben und Unterlagen und die Prüfung der Anträge festgelegt werden.

Die Einführung gleicher Vorschriften und Nachweise durch alle Mitgliedstaaten wird es den zuständigen Behörden ermöglichen, ihre Entscheidungen an Hand einheitlich gestalteter Versuche und nach Maßgabe gemeinsamer Kriterien zu treffen, und somit dazu beitragen, unterschiedliche Beurteilungen zu vermeiden.

Die physikalisch-chemischen, biologischen und mikrobiologischen Versuche nach Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65/EWG stehen in engem Zusammenhang mit Artikel 4 Absatz 2 Nummern 3, 4, 6 und 7. Es ist daher erforderlich, auch die Angaben im einzelnen festzulegen, die gemäß diesen Nummern gemacht werden müssen.

Die Qualität der Versuche ist entscheidend. Daher müssen die gemäß diesen Bestimmungen durchgeführten Versuche in Betracht gezogen werden, ohne Rücksicht darauf, welche Staatsangehörigkeit die Sachverständigen besitzen, die die Versuche durchführen, und in welchem Land die Versuche vorgenommen werden.

Die Begriffe „Schädlichkeit“ und „therapeutische Wirksamkeit“ in Artikel 5 der Richtlinie 65/65/EWG können nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden und haben nur eine relative Bedeutung, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft

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

und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung der Arzneyspezialität beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muß hervorgehen, daß die therapeutische Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potentiellen Risiken. Der Antrag muß abgelehnt werden, wenn diese Voraussetzung nicht gegeben ist.

Da die Beurteilung der Schädlichkeit und der therapeutischen Wirksamkeit sich auf Grund neuer Erkenntnisse ändern kann, sollten die Vorschriften und Nachweise in regelmäßigen Zeitabständen dem wissenschaftlichen Fortschritt angepaßt werden —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Artikel 1

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummern 3, 4, 6, 7 und 8 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen einer Arzneyspezialität beizufügen sind, von den Antragstellern entsprechend dem Anhang dieser Richtlinie vorgelegt werden.

Werden gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a) oder b) der genannten Richtlinie bibliographische Unterlagen vorgelegt, so sind die Bestimmungen dieser Richtlinie sinngemäß anzuwenden.

Artikel 2

Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die zuständigen Behörden die Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beigefügt werden, nach den Kriterien des Anhangs dieser Richtlinie prüfen; die in anderen Richtlinien über Arzneyspezialitäten enthaltenen Bestimmungen bleiben unberührt.

Artikel 3

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um dieser Richtlinie binnen 18 Monaten nach ihrer Bekanntgabe nachzukommen, und setzen die Kommission hiervon unverzüglich in Kenntnis.

Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß der Kommission der Wortlaut der wichtigsten innerstaatlichen Rechtsvorschriften übermittelt wird, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

Artikel 4

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 20. Mai 1975.

Im Namen des Rates

Der Präsident

R. RYAN

ANHANG

1. TEIL

PHYSIKALISCH-CHEMISCHE, BIOLOGISCHE ODER MIKROBIOLOGISCHE
VERSUCHE MIT ARZNEISPEZIALITÄTENA. ZUSAMMENSETZUNG NACH ART UND MENGE
DER BESTANDTEILE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 3 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den nachstehenden Vorschriften entsprechen:

1. Unter „Zusammensetzung nach Art“ aller Bestandteile der Arzneispezialität versteht man die Bezeichnung oder Beschreibung

- des oder der wirksamen Bestandteile,
- des oder der Bestandteile des verwendeten Hilfsstoffs, und zwar unabhängig von Art und Menge dieser Bestandteile, einschließlich der färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, geschmacksverbessernden, aromatisierenden Stoffe usw.,
- der Bestandteile, die der Arzneispezialität ihre äußere, pharmazeutische Form geben und mit eingenommen oder allgemein mit verabreicht werden, z. B. Kapseln, Gelatinekapseln, Steckkapseln, Umhüllungen von Rektalkapseln usw.

Diese Angaben sind durch alle zweckdienlichen Auskünfte über das Verhältnis und gegebenenfalls über die Art des Verschlusses zu vervollständigen.

2. Bei der Durchführung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 3 der Richtlinie 65/65/EWG gilt in bezug auf den Begriff „gebräuchliche Bezeichnungen“, die zur Kennzeichnung der Bestandteile der Arzneispezialität dienen, unbeschadet der übrigen dort vorgesehenen Angaben folgendes:

- Bei den im Europäischen Arzneibuch oder gegebenenfalls im Arzneibuch eines Mitgliedstaats aufgeführten Erzeugnissen muß die in der betreffenden Monographie enthaltene Hauptbezeichnung verwendet werden, und zwar unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch;
- bei den übrigen Erzeugnissen ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung, die durch eine weitere internationale Bezeichnung ergänzt werden kann, oder, falls eine solche nicht besteht, die genaue wissenschaftliche Bezeichnung zu verwenden; Arzneimittel ohne internationale Bezeichnung oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben beizufügen sind;

- bei färbenden Stoffen ist die „E“-Nummer zu verwenden, unter der sie in einer künftigen Richtlinie des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zweck der Färbung hinzugefügt werden dürfen, aufgeführt werden.

3. Was die „Zusammensetzung nach Menge“ der wirksamen Bestandteile der Arzneispezialität betrifft, so ist je nach der Darreichungsform für jeden wirksamen Bestandteil das Gewicht oder die Zahl der Internationalen Einheiten je Einnahme-, Gewichts- oder Volumeneinheit anzugeben.

Diese Angaben sind zu ergänzen:

- bei injizierbaren Präparaten durch das Gewicht jedes in der Behältniseinheit enthaltenen wirksamen Bestandteils, und zwar unter Berücksichtigung des verwendbaren Volumens;
- bei Arzneispezialitäten, die in Tropfen verabreicht werden, durch das Gewicht der einzelnen wirksamen Bestandteile, die in der einer Durchschnittsdosierung entsprechenden Zahl von Tropfen enthalten sind;
- bei Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen, in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Arzneispezialitäten durch das Gewicht jedes wirksamen Bestandteils je Verabreichungseinheit.

Die wirksamen Bestandteile in Form von Zusammensetzungen oder Derivaten werden quantitativ durch ihr Gesamtgewicht und — wenn dies notwendig oder wichtig ist — durch das Gewicht des oder der wirksamen Anteile am Molekül angegeben (z. B. sind für Chloramphenicolpalmitat das Gewicht des Esters und das entsprechende Gewicht des Chloramphenicols anzugeben).

Die biologischen Einheiten chemisch nicht definierter Erzeugnisse, über die keine ausreichenden Literaturangaben vorliegen, sind so anzugeben, daß die Wirkung des Stoffes klar ersichtlich wird.

B. ANGABEN ÜBER DIE ZUBEREITUNGSWEISE

„Die kurzgefaßten Angaben über die Zubereitungsweise“, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 4 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben.

Zu diesem Zweck ist zumindest folgendes anzugeben:

- die einzelnen Herstellungsgänge, an Hand deren beurteilt werden kann, ob die zur Herstellung der Darreichungsform angewandten Verfahren nicht zu einer Veränderung der Bestandteile geführt haben;
- bei kontinuierlicher Herstellung die Garantien für die Homogenität jeder fertigen Zubereitung;
- die tatsächliche Herstellungsformel einschließlich der Menge aller verwendeten Stoffe; die Mengen der verwendeten Hilfsstoffe können jedoch annähernd angegeben werden, sofern die Darreichungsform der Arzneispezialität dies erforderlich macht; anzugeben sind ferner flüchtige Bestandteile, die in der fertigen Arzneispezialität nicht mehr enthalten sind;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben für die Kontrolluntersuchungen während der Herstellung entnommen wurden, sofern diese im Hinblick auf andere Faktoren der Unterlagen für die Kontrolle der Qualität der Arzneispezialität erforderlich scheinen.

C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

„Ausgangsstoffe“ im Sinne dieses Buchstabens sind alle in Buchstabe A Nummer 1 genannten Bestandteile einer Arzneispezialität und erforderlichenfalls das Behältnis.

Zu den Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummern 7 und 8 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, gehören insbesondere die Ergebnisse der Versuche, die sich auf die Qualitätskontrolle aller verwendeten Bestandteile beziehen. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

1. Ausgangsstoffe, die in den Arzneibüchern aufgeführt sind

Die Monographien des Europäischen Arzneibuchs gelten für alle darin aufgeführten Erzeugnisse.

Bei allen anderen Erzeugnissen kann jeder Mitgliedstaat verlangen, daß bei der in seinem Hoheitsgebiet erfolgenden Herstellung die Vorschriften seines Arzneibuchs beachtet werden.

Die Bestimmungen des Artikels 4 Absatz 2 Nummer 7 der Richtlinie 65/65/EWG gelten als erfüllt, wenn die Bestandteile den Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines der Mitgliedstaaten entsprechen. In diesem Fall kann die Beschreibung der Analysemethoden durch eine detaillierte Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt werden.

Wenn jedoch ein im Europäischen Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode zubereitet wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen bleiben, die in der Monographie dieses Arzneibuchs nicht aufgeführt sind, so muß auf diese Verunreinigungen hingewiesen und die zulässige Höchstmenge angegeben werden, und es muß eine geeignete Prüfungsmethode vorgeschlagen werden.

Die Bezugnahme auf ein Arzneibuch dritter Länder kann nur zugelassen werden, wenn der Stoff weder im Europäischen noch in dem betreffenden nationalen Arzneibuch beschrieben wird. In diesem Fall ist die verwendete Monographie — gegebenenfalls zusammen mit einer unter der Verantwortung des Antragstellers hergestellten Übersetzung — vorzulegen.

Die färbenden Stoffe müssen in allen Fällen den Erfordernissen genügen, die in einer künftigen Richtlinie des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zweck der Färbung hinzugefügt werden dürfen, festgelegt sind.

Bei den Routineprüfungen der einzelnen Chargen der Ausgangsstoffe muß nur der die Kontrollen (Reinheit und Gehalt) betreffende Teil des Arzneibuchs angewandt werden; es müssen nicht unbedingt sämtliche Identitätsprüfungen durchgeführt werden, sofern die gewählten Prüfungen eine eindeutige Charakterisierung ermöglichen. Die angeführte Bezugnahme auf die Monographie des Arzneibuchs ist in diesem Fall entsprechend zu ergänzen.

Die zuständigen Behörden können von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person geeignetere Spezifikationen verlangen, wenn eine Spezifikation einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs oder des Arzneibuchs eines Mitgliedstaats unter Umständen nicht genügt, um die Qualität der Ausgangsstoffe zu gewährleisten.

2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind

Für die in keinem Arzneibuch aufgeführten Bestandteile ist eine Monographie anzufertigen, die sich auf folgende Punkte bezieht:

- a) *Die Bezeichnung des Stoffes* gemäß Buchstabe A Abschnitt 2 ist durch die handelsüblichen oder wissenschaftlichen Synonyme zu vervollständigen;
- b) *der Beschreibung des Stoffes*, die derjenigen einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen muß, sind alle notwendigen Begründungen, vor allem gegebenenfalls hinsichtlich der Molekülstruktur, beizufügen; in diesem Fall sind außerdem kurzgefaßte Angaben über den Syntheseweg anzufügen. Bei Erzeugnissen, die nur durch ihre Zubereitungsweise definiert werden können, ist letztere so genau zu präzisieren, daß ein Erzeugnis mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung gekennzeichnet wird;
- c) *die Methoden zum Nachweis der Identität* können in die vollständigen Verfahren, wie sie anlässlich der Entwicklung der Arzneispezialität verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführte Prüfung aufgliedert werden;
- d) *die Reinheitsprüfungen* sind im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen zu beschreiben, insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen mit schädlicher Wirkung sowie erforderlichenfalls im Hinblick auf diejenigen, die in Anbetracht der Zusammensetzung des Arzneimittels, die Gegenstand des Antrags ist, einen nachteiligen Einfluß auf die Haltbarkeit der Arzneispezialität haben oder die Analyseergebnisse verfälschen könnten;

- e) *die Methoden zur Bestimmung des Gehalts* sind so zu beschreiben, daß sie bei den auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen reproduzierbar sind; die etwa verwendeten besonderen Geräte und Materialien sind — gegebenenfalls unter Beifügung einer Zeichnung — eingehend zu beschreiben; die Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien ist erforderlichenfalls durch die Beschreibung der Zubereitungsweise zu vervollständigen.

Die typische Fehlerbreite der Methode, ihre Zuverlässigkeit und die Streubreite der Ergebnisse müssen angegeben und gegebenenfalls begründet werden.

Was komplexe Erzeugnisse pflanzlicher oder tierischer Herkunft betrifft, so ist zwischen dem Fall, daß vielfältige pharmakologische Vorgänge eine chemische, physikalische oder biologische Kontrolle der wichtigsten Bestandteile erfordern, und dem Fall von Erzeugnissen zu unterscheiden, die eine oder mehrere Gruppen von Bestandteilen mit gleicher Wirksamkeit umfassen, für die ein globales Verfahren zur Gehaltsbestimmung zugelassen werden kann;

- f) *etwaige besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung* sowie — falls erforderlich — *die Fristen für die Verwendbarkeit* des Ausgangsstoffs sind anzugeben.

D. KONTROLLEN DER ZWISCHENPRODUKTE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummern 7 und 8 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die an den Zwischenprodukten durchgeführt werden können, um die Konstanz der technologischen Merkmale und den ordnungsgemäßen Herstellungsablauf zu gewährleisten.

Diese Kontrollen sind unerlässlich, um die Übereinstimmung der Arzneispezialität mit der Zusammensetzung nachprüfen zu können, wenn der Antragsteller ausnahmsweise eine Methode zur analytischen Prüfung des Fertigerzeugnisses vorschlägt, die keine Bestimmung der Gesamtheit der wirksamen Bestandteile (oder der Bestandteile des Hilfsstoffs, für welche die gleichen Erfordernisse gelten wie für die wirksamen Bestandteile) vorsieht.

Das gleiche gilt, wenn die während der Herstellung durchgeführten Nachprüfungen die Voraussetzungen für die Kontrolle der Qualität des Fertigerzeugnisses bilden, insbesondere in dem Fall, daß das Fertigerzeugnis durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird.

E. KONTROLLE DES FERTIGERZEUGNISSES

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummern 7 und 8 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, betreffen insbesondere die Kontrollen, die am Fertigerzeugnis durchgeführt worden sind. Die Angaben und Unterlagen müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

1. Allgemeine Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen

Am Fertigerzeugnis müssen bestimmte, allgemeine Kontrollen auch dann vorgenommen werden, wenn sie bereits im Laufe der Herstellung durchgeführt worden sind.

Als Richtschnur werden nachstehend unter Abschnitt 5 vorbehaltlich etwaiger Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs oder der Arzneibücher der Mitgliedstaaten die allgemeinen Merkmale aufgeführt, die bei bestimmten Darreichungsformen zu überprüfen sind.

Diese Kontrollen erstrecken sich erforderlichenfalls auf die Bestimmung der Durchschnittsgewichte und der zulässigen Abweichungen, auf mechanische, physikalische oder mikrobiologische Versuche, auf die organoleptischen Eigenschaften wie Durchsichtigkeit, Farbe und Geschmack sowie auf die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH, Refraktionsindex usw. Für jede dieser Eigenschaften müssen die Normen und Grenzwerte in jedem einzelnen Fall vom Antragsteller beschrieben werden.

2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung des oder der wirksamen Bestandteile

Bei der Darlegung der Methoden zur Analyse des Fertigerzeugnisses sind die Verfahren, die für den Identitätsnachweis und die Gehaltsbestimmung des oder der wirksamen Bestandteile bei einer Durchschnittsprobe, die für die Charge repräsentativ ist, oder bei einer bestimmten Anzahl gesondert betrachteter Gebrauchseinheiten angewandt worden sind, so genau zu beschreiben, daß sie unmittelbar reproduziert werden können.

In allen Fällen müssen die Methoden dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprechen und Einzelheiten und Begründungen in bezug auf die typischen Fehlerbreiten und die Zuverlässigkeit der analytischen Methode sowie hinsichtlich der zulässigen Fehlerbreiten liefern.

In bestimmten Ausnahmefällen besonders komplexer Mischungen, bei denen die Bestimmung zahlreicher oder in geringen Mengen vorhandener wirksamer Bestandteile schwierige Prüfungen, die sich kaum bei jeder einzelnen Herstellungsladung durchführen lassen, erforderlich machen würde, ist es zulässig, daß ein oder mehrere wirksame Bestandteile im Fertigerzeugnis nicht bestimmt werden, jedoch unter der ausdrücklichen Bedingung, daß diese Bestimmungen an Zwischenprodukten durchgeführt werden. Diese Ausnahme darf nicht auf die Charakterisierung dieser Stoffe ausgedehnt werden. Diese vereinfachte Methode wird sodann durch eine Methode der quantitativen Bestimmung vervollständigt, die es den zuständigen Behörden ermöglicht, die Übereinstimmung mit der Zusammensetzung der in den Verkehr gebrachten Arzneispezialität nachprüfen zu lassen.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität ist erforderlich, sofern die physikalisch-chemischen Methoden nicht ausreichen, um Auskunft über die Qualität des Erzeugnisses zu erhalten.

Lassen die Angaben nach Buchstabe B eine wesentliche Überdosierung an wirksamen Bestandteilen bei der Herstellung der Arzneispezialität erkennen, so muß die Beschreibung der Methoden zur Kontrolle des Fertigerzeugnisses gegebenenfalls die chemische Prüfung und erforderlichenfalls die toxikologisch-pharmakologische Prüfung der bei diesem Stoff eingetretenen Veränderung umfassen; hierbei sind gegebenenfalls die Abbauprodukte zu charakterisieren oder zu bestimmen.

3. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der Bestandteile des Hilfsstoffs

Soweit erforderlich, sind die Bestandteile des Hilfsstoffs zumindest zu charakterisieren.

Die dargelegte Methode für den Identitätsnachweis der färbenden Stoffe soll es ermöglichen, nachzuprüfen, ob sie in der Liste im Anhang zu einer künftigen Richtlinie des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Stoffe, die Arzneimitteln zum Zweck der Färbung zugesetzt werden dürfen, aufgeführt sind.

Die Bestimmung des oberen Grenzwerts ist für die Bestandteile des Hilfsstoffs, die unter die Regelung für Gifte fallen oder als Konservierungsmittel verwendet werden, zwingend vorgeschrieben, während bei den Bestandteilen, die sich auf die Körperfunktionen auswirken können, eine quantitative Bestimmung vorzunehmen ist.

4. Unschädlichkeitsversuche

Unabhängig von den Ergebnissen toxikologischer und pharmakologischer Versuche, die zusammen mit dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vorzulegen sind, ist in den analytischen Unterlagen die Unschädlichkeit oder lokale Verträglichkeit am Tier nachzuweisen, soweit die Prüfungen routinemäßig zur Kontrolle der Qualität des Arzneimittels durchgeführt werden müssen.

5. Allgemeine Merkmale, die bei den Fertigerzeugnissen je nach ihrer Darreichungsform systematisch nachzuprüfen sind

Die nachstehenden Anforderungen sind vorbehaltlich etwaiger Bestimmungen des Europäischen Arzneibuchs oder der Arzneibücher der Mitgliedstaaten als Richtschnur aufgeführt. So erfolgt zum Beispiel die mikrobiologische Kontrolle von Präparaten zur oralen Anwendung nach Maßgabe der Bestimmungen des Europäischen Arzneibuchs.

Tabletten und Pillen: Farbe, Gewicht und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit; erforderlichenfalls Zerfallszeit unter Angabe der Bestimmungsmethode;

Dragees: Farbe, Zerfallszeit unter Angabe der Bestimmungsmethode; Gewicht der fertigen Dragees; Kerngewicht und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit;

Kapseln und Gelatinekapseln: Farbe, Auflösungszeit unter Angabe der Bestimmungsmethode; Aussehen und Gewicht des Inhalts sowie zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit;

Säureresistente Präparate (Tabletten, Kapseln, Gelatine-kapseln und Granulate): neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform Resistenzzeit im künstlichen Magensaft und Zerfallszeit im künstlichen Darmsaft unter Angabe der Bestimmungsmethode;

Präparate mit besonderem Schutzüberzug (Tabletten, Kapseln, Gelatine-kapseln und Granulate): neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform Nachprüfung der Wirksamkeit des Überzugs im Hinblick auf das angestrebte Ziel;

Präparate mit progressiver Freisetzung des wirksamen Bestandteils: neben den besonderen Anforderungen für jede Darreichungsform Anforderungen bezüglich der progressiven Freisetzung unter Angabe der Bestimmungsmethode;

Oblatenkapseln und andere abgeteilte Pulver: Art und Gewicht des Inhalts und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit;

Präparate zur Injektion: Farbe, Volumen des Inhalts und zulässige Abweichungen von diesem Volumen; pH, Durchsichtigkeit der Lösungen und zulässige Größe der Teilchen bei Suspensionen; Sterilitätskontrolle unter Beschreibung der Methoden; abgesehen von Sonderfällen Prüfung auf Pyrogenfreiheit unter Beschreibung der Methoden bei Präparaten mit einer Volumeneinheit von 10 ml oder mehr;

Trockenampullen: Arzneimittelmenge je Ampulle und zulässige Gewichtsabweichungen; Prüfungen auf Sterilität und Anforderungen hierfür;

Trinkampullen: Farbe, Aussehen, Volumen des Inhalts und zulässige Abweichungen hiervon;

Salben: Farbe und Konsistenz; Gewicht und zulässige Abweichungen; Art des Behältnisses; mikrobiologische Kontrolle in bestimmten Fällen;

Suspensionen: Farbe; Resuspendierbarkeit, wenn sich ein Niederschlag bildet;

Emulsionen: Farbe, Art, Stabilität;

Zäpfchen und Globuli: Farbe; Gewicht und zulässige Abweichungen von diesem Gewicht je Einheit; Schmelztemperatur oder Auflösungszeit unter Angabe der Bestimmungsmethode;

Aerosole: Beschreibung des Behältnisses und des Verschlusses mit Angaben über den Ausstoß; zulässige Größe der Teilchen, wenn das Arzneimittel zum Inhalieren bestimmt ist;

Augentropfen, Augensalben und Augenbäder: Farbe, Aussehen; Prüfung auf Sterilität unter Beschreibung der Methode; gegebenenfalls Durchsichtigkeit oder zulässige Größe der Teilchen bei Suspensionen, pH-Bestimmung;

Sirupe, Ausgüsse usw.: Farbe, Aussehen.

F. HALTBARKEITSVERSUCHE

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummern 6 und 7 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

Zu beschreiben sind die Prüfungen, die es ermöglicht haben, die vom Antragsteller vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer zu ermitteln.

Besteht die Möglichkeit, daß sich bei einem Fertigerzeugnis schädliche Abbauprodukte bilden, so muß der Antragsteller dies mitteilen und angeben, welche Methoden für ihre Charakterisierung oder Bestimmung angewandt werden.

Die Schlußfolgerungen müssen die Analyseergebnisse enthalten, welche die vorgeschlagene Haltbarkeitsdauer bei normalen oder gegebenenfalls bei besonderen Aufbewahrungsbedingungen rechtfertigen.

Eine Beschreibung der gegenseitigen Beeinflussung von Arzneimitteln und Behältnis ist in allen Fällen vorzulegen, in denen ein solches Risiko denkbar ist, insbesondere wenn es sich um injizierbare Präparate oder Aerosole zum inneren Gebrauch handelt.

2. TEIL

VERSUCHE TOXIKOLOGISCHER UND PHARMAKOLOGISCHER ART

Die Anlagen und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den Kapiteln I und II entsprechen.

KAPITEL I

DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

A. EINLEITUNG

Aus den Ergebnissen der toxikologischen und pharmakologischen Versuche muß folgendes hervorgehen:

1. die Toxizitätsgrenzen des Arzneimittels und seine schädlichen und unerwünschten Wirkungen, gegebenenfalls auch unter den für ihre Anwendung am Menschen vorgesehenen Bedingungen. Diese Wirkungen müssen im Verhältnis zur Schwere des pathologischen Befunds gesehen werden;
2. die pharmakologischen Eigenschaften in qualitativer und quantitativer Hinsicht unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendung am Menschen. Alle Ergebnisse müssen zuverlässig und allgemein gültig sein. Soweit dies sinnvoll ist, werden sowohl bei der Versuchsplanung als auch bei der Auswertung der Ergebnisse mathematische und statistische Verfahren angewandt.

Außerdem ist es notwendig, die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten aufzuklären.

B. TOXIZITÄT

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung (akute Toxizität)

Unter Prüfung der „akuten Toxizität“ versteht man die qualitative und quantitative Prüfung der toxischen Wirkungen nach einmaliger Verabreichung des oder der wirksamen Bestandteile in dem Mischungsverhältnis, in dem sie in der Arzneispezialität enthalten sind.

Soweit möglich wird das Erzeugnis in seiner Darreichungsform selbst auf seine akute Toxizität geprüft.

Die bei der Prüfung beobachteten Symptome sind einschließlich der lokalen Wirkungen zu beschreiben; die Prüfung soll soweit möglich Angaben über die DL_{50} mit einem Sicherheitskoeffizienten von 95 % liefern. Der Sachverständige bestimmt die Dauer der Beobachtungs-

zeit am Tier, die mindestens eine Woche nach der Applikation betragen muß.

Die Prüfung der akuten Toxizität muß an mindestens zwei Arten von Säugetieren eines bestimmten Stammes und in der Regel unter Verwendung von mindestens zwei Formen der Anwendung durchgeführt werden. Die eine Form muß der für die Anwendung am Menschen vorgesehenen Applikation gleich oder ähnlich sein, während die andere Form die Resorption des Stoffes sichern soll. Die Untersuchung ist an einer gleichen Zahl männlicher und weiblicher Tiere durchzuführen.

Bei einer Zusammensetzung mit mehreren wirksamen Bestandteilen ist die Prüfung so durchzuführen, daß festgestellt werden kann, ob Potenzierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen auftreten oder nicht.

2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung (subakute und chronische Toxizität)

Die Prüfungen der Toxizität nach wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, funktionelle und/oder anatomisch-pathologische Veränderungen als Folge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Zusammensetzung aus mehreren wirksamen Bestandteilen festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

In der Regel empfiehlt es sich, zwei Prüfungen durchzuführen, und zwar eine kurze von zwei- bis vierwöchiger Dauer und eine längere, deren Dauer von den voraussichtlichen Bedingungen der klinischen Anwendung abhängt und mit der die Unschädlichkeitsgrenzen des geprüften Arzneimittels im Versuch festgestellt werden sollen. Sie dauert gewöhnlich drei bis sechs Monate.

Bei Arzneispezialitäten, die beim Menschen nur einmalig verabreicht werden sollen, wird eine einmalige Prüfung von zwei- bis vierwöchiger Dauer durchgeführt.

Sollte jedoch der Versuchsleiter im Hinblick auf die voraussichtliche Dauer der Anwendung des Arzneimittels am Menschen es für vertretbar halten, längere oder kürzere Versuchszeiten als die obengenannten zu wählen, so hat er dies entsprechend zu begründen.

Der Versuchsleiter muß ferner die gewählten Dosierungen begründen.

Die Prüfungen auf subakute und chronische Toxizität müssen an zwei Arten von Säugetieren — wovon eines kein Nagetier sein darf — durchgeführt werden. Bei der

Wahl der Anwendungsart(en) sind die für die therapeutische Anwendung vorgesehenen Formen und die Resorptionsmöglichkeiten zu berücksichtigen. Art und zeitliche Staffelung der Anwendung sind klar anzugeben.

Es ist zweckmäßig, die Höchstdosis so zu wählen, daß sie schädliche Wirkungen hervorruft. Die niedrigeren Dosen gestatten es dann, die Grenzen der Verträglichkeit des Erzeugnisses am Tier festzulegen.

Die Versuchsbedingungen und die Kontrollen müssen unter Berücksichtigung der Bedeutung des Problems gewählt werden und soweit möglich, zumindest aber in bezug auf die kleinen Nagetiere, eine Schätzung der Zuverlässigkeitsgrenzen ermöglichen.

Die Bewertung der toxischen Wirkungen stützt sich auf die Prüfung der Verhaltensweise, des Wachstums, des Blutstatus und der Funktionsprüfungen, insbesondere bei den Ausscheidungsorganen, sowie auf die entsprechenden Obduktionsbefunde und die einschlägigen histologischen Befunde. Art und Umfang der einzelnen Prüfungen werden entsprechend der Tierart und entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausgewählt.

Bei neuen Kombinationen aus bekannten und nach den Bestimmungen dieser Richtlinie geprüften Stoffen können die langdauernden, chronischen Versuche in angemessener und vom Versuchsleiter zu begründender Weise vereinfacht werden, es sei denn, daß die Prüfung der akuten und subakuten Toxizität Potenzierungserscheinungen oder neue toxische Wirkungen aufgezeigt hat. Den bekannten, nach diesen Vorschriften geprüften Stoffen werden solche gleichgestellt, die sich in einer weitgehenden, mindestens dreijährigen Anwendung bei der Krankenbehandlung und in kontrollierten Untersuchungen als nicht schädlich erwiesen haben.

Ein Hilfsstoff, der zum ersten Mal auf pharmazeutischem Gebiet angewendet wird, gilt als wirksamer Bestandteil.

C. TOXIZITÄT AM FÖTUS

Diese Prüfung besteht in der Untersuchung der Frucht auf toxische, insbesondere teratogene Wirkungen, wenn das zu prüfende Arzneimittel dem weiblichen Tier während der Trächtigkeit verabreicht wird.

Diese Versuche haben zwar hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen bis heute nur einen beschränkten Aussagewert; es wird jedoch angenommen, daß sie wichtige Hinweise bieten, wenn Resorptionen, Mißbildungen usw. in Erscheinung treten.

Bei Arzneimitteln, die in der Regel nicht von Frauen eingenommen werden, welche Kinder bekommen können, sowie in anderen Fällen muß das Unterbleiben derartiger Versuche hinreichend begründet werden.

Die betreffenden Versuche müssen an mindestens zwei Tierarten durchgeführt werden: einmal an Kaninchen (einer Rasse, die gegen Substanzen empfindlich ist, die am Fötus anerkanntermaßen toxisch sind) und zum anderen an Ratten, Mäusen (unter Angabe des Tierstammes) oder gegebenenfalls an einer anderen Tierart.

Bei der Festlegung der Versuchsanordnung (Zahl der Tiere, Dosen, Zeitpunkt der Verabreichung und Auswertungskriterien) ist folgendes zu berücksichtigen: der

jeweilige Stand der Wissenschaft bei Antragstellung und die statistische Zuverlässigkeitsgrenze, welche die Ergebnisse erreichen sollen.

D. GENERATIONSVERSUCHE

Lassen die Ergebnisse der anderen Versuche Verdachtsmomente erscheinen, die auf verhängnisvolle Folgen für die Nachkommenschaft oder auf eine Änderung der männlichen oder weiblichen Fruchtbarkeit schließen lassen, so müssen ausreichende Kontrollen durchgeführt werden.

E. KANZEROGENESE

Untersuchungen auf kanzerogene Wirkungen sind unerlässlich

1. bei Stoffen, die eine enge chemische Ähnlichkeit mit Stoffen aufweisen, deren krebserregende oder krebsfördernde Wirkung erwiesen ist;
2. bei Stoffen, die während der Prüfung auf chronische Toxizität verdächtige Ergebnisse gezeigt haben.

Derartige Untersuchungen können auch bei Stoffen verlangt werden, die in Arzneispezialitäten enthalten sind, welche möglicherweise während eines umfassenden Lebensabschnitts regelmäßig verabreicht werden.

F. PHARMAKODYNAMIK

Unter Pharmakodynamik versteht man die durch das Arzneimittel verursachten Veränderungen der normalen oder experimentell veränderten Funktionen des Organismus.

Die Untersuchungen müssen unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt werden:

Einerseits muß diese Untersuchung die Wirkungen hinreichend beschreiben, die die Grundlage für die empfohlene praktische Anwendung bilden. Dabei müssen die Ergebnisse in quantitativer Form (Dosiswirkungskurve, Zeitwirkungskurve usw.), möglichst im Vergleich zu Stoffen mit gut bekannter Wirkung beschrieben werden. Wird eine größere therapeutische Breite angegeben, so ist der Unterschied an Hand der Zuverlässigkeitsgrenzen nachzuweisen.

Andererseits muß der Versuchsleiter eine allgemeine pharmakologische Bewertung des Stoffes geben, wobei insbesondere die Möglichkeit von Nebenwirkungen zu berücksichtigen ist. Im allgemeinen empfiehlt sich eine Untersuchung der wichtigsten vegetativen und animalischen Lebensfunktionen; diese Untersuchungen müssen um so gründlicher durchgeführt werden, je näher die Dosen, die Nebenwirkungen hervorrufen können, bei den Dosen liegen, die die therapeutischen Wirkungen verursachen, für die der Stoff vorgeschlagen wird.

Soweit es sich nicht um eine routinemäßige Ermittlung der Versuchsdaten handelt, muß das angewandte Verfahren hinlänglich beschrieben werden, um die Reproduzierbarkeit der Daten zu ermöglichen, deren Stichhaltig-

keit der Versuchsleiter nachzuweisen hat. Die Untersuchungsergebnisse sind ausführlich zu beschreiben, bei bestimmten Untersuchungen unter Angabe des statistischen Aussagegewerts.

Etwaige quantitative Veränderungen in der Wirkung nach wiederholter Verabreichung sind zu untersuchen. Ausnahmen von diesem Grundsatz müssen eingehend begründet werden.

Stoffkombinationen können das Ergebnis pharmakologischer Überlegungen oder klinischer Hinweise sein.

Im ersten Fall müssen die pharmakodynamischen Untersuchungen die Wirkungen herausstellen, die die Stoffkombination als solche für die klinische Anwendung empfehlen.

Im zweiten Fall, in dem die Stoffkombination durch klinische Versuche wissenschaftlich zu rechtfertigen ist, muß untersucht werden, ob die erwarteten Wirkungen der Stoffkombination am Tier nachgewiesen werden können; hierbei muß zumindest das Ausmaß der Nebenwirkungen nachgeprüft werden.

Wird in der Stoffkombination ein neuer Stoff verwendet, so ist letzterer vorher sorgfältig zu prüfen.

G. PHARMAKOKINETIK

Unter Pharmakokinetik versteht man das Verhalten eines Arzneimittels im Organismus, nämlich die Resorption, die Verteilung, die biochemische Umwandlung (Metabolismus) und die Ausscheidung.

Die Untersuchung dieser verschiedenen Phasen läßt sich mit Hilfe physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden sowie durch Beobachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften des Stoffes durchführen.

Die Angaben über Verteilung und Ausscheidung sind notwendig bei chemotherapeutischen Stoffen (z. B. Antibiotika), bei Stoffen, deren Anwendung auf anderen als pharmakodynamischen Wirkungen beruht — dies gilt insbesondere für zahlreiche diagnostische Mittel usw. —, sowie in allen Fällen, in denen die Angaben für die Anwendung am Menschen unerlässlich sind.

Für Stoffe mit pharmakodynamischen Wirkungen ist die pharmakokinetische Prüfung empfehlenswert.

Bei neuen Stoffkombinationen aus bekannten und nach den Bestimmungen dieser Richtlinie geprüften Stoffen können die pharmakokinetischen Untersuchungen unterbleiben, wenn die toxikologischen Versuche und die klinischen Prüfungen dies rechtfertigen. Den bekannten und nach diesen Bestimmungen geprüften Stoffen werden solche gleichgestellt, die sich in einer sehr weitgehenden, mindestens dreijährigen Anwendung bei der Krankenbehandlung und in kontrollierten Untersuchungen als wirksam und nicht schädlich erwiesen haben.

H. ARZNEIMITTEL ZUR LOKALEN ANWENDUNG

Falls ein Arzneimittel zur lokalen Anwendung bestimmt ist, muß seine Resorption untersucht werden, wobei ebenfalls die mögliche Anwendung des Erzeugnisses auf einer Schädigungen aufweisenden Haut zu prüfen ist. Nur wenn die Resorption nachweislich unter diesen Bedingungen

unerheblich ist, können die Untersuchungen auf Toxizität bei wiederholter, nicht lokaler Verabreichung, die Untersuchungen auf Toxizität am Fötus sowie die Kontrolle der Fortpflanzungsfähigkeit unterbleiben.

Wird die Resorption beim klinischen Versuch jedoch nachgewiesen, so sind toxikologische Versuche am Tier, gegebenenfalls also auch Versuche über die Toxizität am Fötus notwendig.

In jedem Fall müssen die Versuche über die lokale Verträglichkeit bei wiederholter Applikation besonders sorgfältig durchgeführt werden und von histologischen Kontrollen begleitet sein. Untersuchungen auf die Möglichkeit der Sensibilisierung müssen in Betracht gezogen werden; in den in Abschnitt E aufgeführten Fällen muß die Kanzerogenität untersucht werden.

KAPITEL II

ANGABEN UND UNTERLAGEN

Wie bei allen wissenschaftlichen Arbeiten müssen die Unterlagen über die toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen folgendes enthalten:

- a) eine Einführung zur Abgrenzung der Fragestellung, gegebenenfalls in Verbindung mit Literaturnachweisen;
- b) eine ausführliche Beschreibung des Versuchsplans nebst Begründung der etwaigen Unterlassung einiger der vorstehend vorgesehenen Prüfungen, und eine Beschreibung der verwendeten Methoden, Apparaturen und Materialien, der Art, der Rasse, des Stamms, der Herkunft, der Zahl, der Haltungsbedingungen und der Ernährung der Versuchstiere; unter anderem auch Angaben über die Aufzuchtbedingungen der Tiere („SPF“ oder herkömmlicher Art);
- c) alle wesentlichen Ergebnisse — günstige und ungünstige — sowie die Originaldaten, die so eingehend zu beschreiben sind, daß sie eine kritische Bewertung der Ergebnisse unabhängig von der Auslegung ermöglichen, die ihnen der Autor gibt. Zum Zweck der Erläuterung und Darstellung können die Versuchsergebnisse durch Bildmaterial, Kymographenausschnitte, Mikrophotographien usw. ergänzt werden;
- d) eine statistische Beurteilung der Ergebnisse, wenn diese in der Planung der Versuche miteinbegriffen ist, sowie der Variabilität;
- e) eine objektive Darstellung der Ergebnisse, die Aufschluß gibt über die toxikologischen und pharmakologischen Eigenschaften der Stoffe, über ihre therapeutische Breite am Versuchstier, ihre etwaigen Nebenwirkungen, ihre Anwendungsgebiete sowie über die wirksamen Dosen und möglichen Unverträglichkeiten;
- f) alle Erläuterungen, die den Kliniker in bestmöglicher Weise über die zu erwartenden Vorteile der Arzneispezialität aufklären können, sowie Hinweise auf Behandlungsmöglichkeiten akuter Vergiftungen und Nebenwirkungen beim Menschen;
- g) eine Zusammenfassung und ausführliche Literaturangaben.

3. TEIL

KLINISCHE PRÜFUNGEN

Die Angaben und Unterlagen, die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65/EWG dem Antrag auf Genehmigung beizufügen sind, müssen den Kapiteln I und II entsprechen.

KAPITEL I

DURCHFÜHRUNG DER PRÜFUNGEN

1. Den ärztlichen und klinischen sowie den experimentellen therapeutischen Untersuchungen müssen in allen Fällen ausreichende toxikologische und pharmakologische Versuche vorangehen, die entsprechend den Bestimmungen dieser Richtlinie am Tier durchgeführt worden sind. Der Kliniker muß sich über das Ergebnis der toxikologischen und pharmakologischen Versuche unterrichten, und der Antragsteller muß dem Kliniker den vollständigen Bericht zur Verfügung stellen.
2. Die klinischen Untersuchungen müssen als „controlled clinical trials“ durchgeführt werden. Art und Weise ihrer Durchführung werden von Fall zu Fall verschieden sein und durch ethische Erwägungen mitbestimmt werden. So kann der Wirkungsvergleich zwischen einem neuen Arzneimittel und einem bereits bekannten bisweilen einem Wirkungsvergleich mit einem Leerpräparat (Placebo) vorzuziehen sein.
3. Soweit möglich müssen vor allem bei Untersuchungen, bei denen die Wirkung des Arzneimittels nicht objektiv meßbar ist, kontrollierte Versuche nach der „double blind“-Methode durchgeführt werden.
4. Wenn zur Ermittlung der therapeutischen Wirksamkeit statistische Methoden verwendet werden müssen, ist grundsätzlich zu fordern, daß die Untersuchung so angelegt ist, daß sie eine statistische Auswertung ermöglicht. Eine ordnungsgemäß durchgeführte Untersuchung darf nicht durch einen Versuch mit einer großen Patientenzahl ersetzt werden.

KAPITEL II

ANGABEN UND UNTERLAGEN

1. Die gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65/EWG vorzulegenden ärztlichen oder klinischen Angaben müssen es ermöglichen, sich ein wissenschaftlich ausreichend fundiertes Urteil darüber zu bilden, ob die Arzneyspezialität den Kriterien für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen genügt. Aus diesem Grunde müssen die

Ergebnisse aller ärztlichen und klinischen Versuche, und zwar sowohl die günstigen als auch die ungünstigen Ergebnisse, vorgelegt werden.

2. Die Versuchsergebnisse müssen wie folgt aufgliedert werden:

A. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

(Klinische Pharmakologie)

1. Soweit möglich müssen jeweils Angaben über die Ergebnisse folgender Versuche unterbreitet werden:
 - a) Versuche über die pharmakologischen Wirkungen,
 - b) Versuche, die den pharmakodynamischen Mechanismus nachweisen, der der therapeutischen Wirksamkeit zugrunde liegt,
 - c) Versuche, aus denen hervorgeht, welchen biochemischen Veränderungen (Metabolismus) das Arzneimittel unterliegt, und die wichtigsten Befunde seiner Pharmakokinetik.

Sofern diese Auskünfte ganz oder teilweise fehlen, muß eine Begründung gegeben werden.

Treten während der Versuche unvorhergesehene Wirkungen auf, so müssen die ursprünglichen toxikologischen und pharmakologischen Versuche am Tier entsprechend wiederholt und erweitert werden.

2. Ist das Arzneimittel zu einer zeitlich längeren Anwendung bestimmt, so müssen Angaben über etwaige Veränderungen der pharmakologischen Wirkung bei wiederholter Anwendung gemacht werden.
3. Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Anwendung zu machen, die durchgeführt werden, um etwaige Änderungen der pharmakologischen Wirkung festzustellen.
4. Alle Nebenwirkungen, die bei diesen Versuchen festgestellt werden, müssen gesondert aufgeführt sein.

B. ÄRZTLICHE UND KLINISCHE ANGABEN

1. Auskünfte individueller Art — Krankengeschichte

Die Angaben über ärztliche oder klinische Versuche oder experimentelle therapeutische Untersuchungen müssen so ausführlich sein, daß sie eine objektive Beurteilung gestatten. Diese Versuche werden grundsätzlich in einer Krankenanstalt durchgeführt.

Das Ziel der Versuche sowie die positiven und negativen Kriterien für die Beurteilung der Ergebnisse sind darzulegen.

Die Angaben müssen den Namen, die Anschrift, die Funktionen, die Hochschulqualifikation und die Krankenhausstellung des Untersuchungsleiters sowie den Ort der Behandlung enthalten. Für jeden Patienten sind folgende Angaben zu machen:

1. Angaben zur Identifizierung, z. B. Nummer der Krankengeschichte,
2. Kriterien für seine Einbeziehung in die Untersuchungsgruppe,
3. Alter,
4. Geschlecht,
5. Diagnose und Indikationen für die Anwendung des Arzneimittels sowie Vorgeschichte des Kranken; Angaben über etwaige andere Krankheiten,
6. Dosierung und Art der Anwendung des Arzneimittels,
7. Häufigkeit der Anwendung und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung,
8. Dauer der Behandlung und der anschließenden Beobachtungszeit,
9. Angaben über Arzneimittel, die vor oder während des Untersuchungszeitraums angewandt wurden,
10. erforderlichenfalls Diät,
11. alle zur Beurteilung des Antrags notwendigen Ergebnisse der ärztlichen und klinischen Untersuchungen (einschließlich der ungünstigen oder negativen Ergebnisse) mit vollständiger Angabe der klinischen Beobachtungen und der Ergebnisse der objektiven Wirksamkeitsprüfungen, z. B. Röntgenbefunde, Elektroenzephalogramm, Elektrokardiogramm, Laboratoriumsbefunde, Funktionsprüfungen sowie die angewandten Methoden und deren Genauigkeit (Varianz der Methode, individuelle Varianz und Einfluß der Behandlung),
12. festgestellte schädliche oder nichtschädliche Nebenwirkungen sowie nach deren Feststellung getroffene Maßnahmen; dabei ist das Verhältnis Ursache-Wirkung mit der gleichen Genauigkeit zu untersuchen, wie sie gewöhnlich zur Feststellung der therapeutischen Wirksamkeit angewandt wird,
13. Schlußfolgerungen für jeden Einzelfall.

Wenn eine oder mehrere der unter den Nummern 1 bis 13 aufgeführten Angaben fehlen, so muß dies begründet werden.

Die obengenannten Angaben sind den zuständigen Behörden zuzuleiten.

Die zuständigen Behörden können bei sehr umfangreichen Angaben oder in anderen begründeten Fällen auf die Übermittlung der Angaben verzichten, sofern an der Richtigkeit der Zusammenfassung und Schlußfolgerungen in Abschnitt 2 kein Zweifel besteht.

Die für das Inverkehrbringen der Arzneispezialität verantwortliche Person trifft alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, daß die Originalunterlagen für die übermittelten Angaben sowie die Kodebezeichnungen, aus denen der Bezug dieser Dokumente auf die betreffenden Patienten hervorgeht, mindestens fünf Jahre nach der Übermittlung der Krankheitsunterlagen an die zuständige Behörde aufbewahrt werden.

2. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

1. Die ärztlichen oder klinischen oder experimentellen therapeutischen Angaben unter Abschnitt 1 Nummern 1 bis 13 sind so zusammenzufassen, daß sich ein Überblick über die Versuche und ihre Ergebnisse ergibt; dabei ist insbesondere auch folgendes anzugeben:
 - a) Zahl der behandelten Patienten unter Angabe des Geschlechts,
 - b) Auswahl und Zusammensetzung der Untersuchungs- und Vergleichsgruppen nach Alter,
 - c) Zahl der Patienten, bei denen die Versuche vor ihrer Beendigung unterbrochen wurden, sowie Gründe hierfür,
 - d) bei kontrollierten Versuchen, die unter vorstehenden Bedingungen durchgeführt wurden, Angaben darüber, ob die kontrollierte Versuchsgruppe
 - keiner Therapie unterworfen wurde,
 - ein Placebo erhalten hat,
 - ein Arzneimittel mit bekannter Wirksamkeit erhalten hat,
 - e) Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen,
 - f) nähere Angaben darüber, ob sich in der Gruppe Personen befanden, die besondere Merkmale zeigten (alte Leute, Kinder, schwangere und menstruierende Frauen), oder deren physiologischer oder pathologischer Zustand zu berücksichtigen ist,
 - g) statistische Beurteilung der Ergebnisse, wenn diese in der Planung der Versuche miteinbegriffen ist, sowie der Variabilität.
2. Ferner obliegt es dem Untersuchungsleiter, allgemeine Schlußfolgerungen zu ziehen und sich im Rahmen des Versuchs über folgendes zu äußern: die Unschädlichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit des Arzneimittels unter Angabe aller zweckdienlichen Einzelheiten über Heilanzeigen und Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Dauer der Behandlung sowie gegebenenfalls über besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung und über die klinischen Anzeichen bei Überdosierung.

C. ALLGEMEINE ERWÄGUNGEN

1. Der Kliniker muß in jedem Fall seine Beobachtungen zu folgenden Punkten mitteilen:
 - a) etwaige Zeichen einer Gewöhnung, Toxikomanie und Entwöhnung,

- b) festgestellte Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln,
 - c) Kriterien, an Hand deren bestimmte Patienten von den Versuchen ausgeschlossen wurden.
2. Die Angaben über neue Stoffkombinationen müssen den für ein neues Arzneimittel vorgesehenen Angaben entsprechen, wobei die Stoffkombinationen in bezug auf Wirksamkeit und Unschädlichkeit zu rechtfertigen sind.

KAPITEL III

PRÜFUNG DES ANTRAGS AUF GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN EINER ARZNEISPEZIALITÄT

Bei der Prüfung des gemäß Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG gestellten Antrags verfahren die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten nach folgenden Grundsätzen:

1. Die Beurteilung der Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen stützt sich auf die ärztlichen oder klinischen oder experimentellen therapeutischen Versuche über die therapeutische Wirksamkeit und die Unschädlichkeit des betreffenden Erzeugnisses bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, wobei seine therapeutischen Indikationen für den Menschen berücksichtigt werden. Die therapeutischen Vorteile müssen die potentiellen Risiken überwiegen.
2. Erklärungen von Klinikern über die therapeutische Wirksamkeit und die Unschädlichkeit einer Arzneispezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, die nicht ausreichend wissenschaftlich untermauert sind, können nicht als stichhaltige Beweise angesehen werden.

3. Der Nachweis einer pharmakodynamischen Wirkung am Menschen reicht allein nicht aus, um Schlußfolgerungen bezüglich einer etwaigen therapeutischen Wirksamkeit zu ziehen.
 4. Der Wert der Angaben über die therapeutische Wirksamkeit und die Unschädlichkeit einer Arzneispezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch wird stark erhöht, wenn die Angaben von verschiedenen qualifizierten und unabhängigen Wissenschaftlern stammen.
 5. Ein Antragsteller kann möglicherweise nachweisen, daß er aus folgenden Gründen bei bestimmten therapeutischen Indikationen keine vollständigen Auskünfte über die therapeutische Wirksamkeit bzw. Unschädlichkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch erteilen kann:
 - a) Die Indikation, für die das Arzneimittel bestimmt ist, kommt so selten vor, daß dem Antragsteller billigerweise nicht zugemutet werden kann, die vollständigen Angaben vorzulegen;
 - b) beim jeweiligen Stand der Wissenschaft ist es nicht möglich, vollständige Auskünfte zu erteilen;
 - c) die allgemein anerkannten Grundsätze des ärztlichen Berufsethos gestatten es nicht, diese Angaben zu beschaffen.
- In diesen Fällen kann die Genehmigung für das Inverkehrbringen mit folgenden Auflagen erteilt werden:
- a) Die Arzneispezialität darf nur auf ärztliche Verordnung abgegeben werden; gegebenenfalls darf sie nur unter strenger ärztlicher Kontrolle, eventuell in Krankenhäusern, verabreicht werden;
 - b) in der Packungsbeilage und in der für Ärzte bestimmten Information müssen diese darauf aufmerksam gemacht werden, daß für bestimmte namentlich bezeichnete Gebiete noch keine ausreichenden Angaben über die betreffende Arzneispezialität vorliegen.