



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Der Einfluss der VO (EG) 1901/2006 auf den Off-Label
Use in der Neonatologie“

verfasst von / submitted by

Stefanie Bub

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Rosa Lemmens für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Durch sie war es mir erst möglich, dieses Thema zu behandeln und meine Interessen zu verwirklichen.

Ganz besonders möchte ich auch Dr. Andreas Doschek für seine jahrelange Unterstützung in diesem Studium danken. Abgesehen von den abertausenden Kopien und Ausdrucken, die er mir und meinen MitstudentInnen zur Verfügung gestellt hat, hat er mir vor jeder Prüfung den Rücken freigehalten, mich abgeprüft und mir so das Studium sehr erleichtert. Ihm habe ich auch das Interesse für die Materie des Arzneimittelrechts zu verdanken, weswegen ich mich für dieses Thema in meiner Abschlußarbeit entschieden habe.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Motivation und die guten Ratschläge und meinen MitstudentInnen für eine wundervolle Zeit.

Danke!

Wien, September 2016

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einführung	1
2. Grundlagen der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung	4
2.1. Begriffsdefinitionen	4
2.1.1. <i>Random controlled trial (RCT)</i>	4
2.1.2. Pharmakokinetik-Studien	4
2.1.3. Pharmakodynamik-Studien	4
2.1.4. ICH	4
2.1.5. <i>Microassays</i>	5
2.1.6. <i>Dried blood spot sampling</i>	5
2.1.7. <i>Sparse sampling</i>	5
2.1.8. Gestationsalter	6
2.1.9. Neonatologie	6
2.1.10. Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem	6
2.2. Altersgruppen in der Pädiatrie gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur	6
2.3. Rechtliche Situation der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung	7
2.3.1. Relevante Grundzüge im geltenden Arzneimittelrecht	7
2.3.2. <i>Off-Label Use</i>	7
2.3.3. <i>Unlicensed Use</i>	9
2.4. Inzidenz der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung vor 2007	9
3. Risiko der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung für den Patienten	12
4. Die Kinderarzneimittelverordnung VO (EG) 1901/2006	13
4.1. Grundzüge und Prinzipien	13
4.2. Die Bedeutung der Verordnung für die klinische	

Forschung und Arzneimittelentwicklung in Europa	16
4.3. Relevante Guidelines zur Durchführung klinischer Studien	
in der Neonatologie	18
4.3.1. Empfehlungen zum Zeitpunkt des Beginns der pädiatrischen Studien	19
4.3.2. Empfehlungen zu Studientyp, alternative Studiendesigns und Methoden	20
4.3.3. Altersklassifikationen	25
4.3.4. Ethische Prinzipien zur Durchführung klinischer Studien	
in der Neonatologie	26
4.3.5. Physiologische Besonderheiten Früh- und Neugeborener	
und diesbezügliche Empfehlungen	28
4.3.6. Darreichungsformen in der Neonatologie	36
4.4. Anforderungen an das klinische Setting	38
4.5. Netzwerke und Organisation klinischer Forschung in der Pädiatrie	39
5. Der Einfluss gesetzlicher Reglementierung auf die Arzneimittelentwicklung	
in der Neonatologie	40
5.1. Charakterisierung pädiatrischer Studien seit Inkrafttreten der Verordnung	41
5.2. Therapeutischer Bedarf in der Neonatologie	45
5.3. Inzidenz der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung nach 2007	49
5.4. Fazit neun Jahre nach Implementierung der Verordnung	50
6. Ausblick	52
7. Zusammenfassung	56
7.1. Abstract	57
8. Anhang	59
8.1. Literaturverzeichnis	59
8.2. Abbildungsverzeichnis	70

8.3. Tabellenverzeichnis	71
9. Annex	73

1. Einführung

Bevor ein Arzneimittel in der Europäischen Union eine Zulassung erhält, müssen für das Präparat Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in klinischen Studien belegt worden sein (Artikel 2 Richtlinie 2001/83/EG).

Dies ist in der Europäischen Union gesetzlich vorgeschrieben und zumindest für Arzneimittel, die zur Anwendung an Erwachsenen vorgesehen sind, selbstverständlich. Anders verhält es sich jedoch bei Arzneimitteln für Kinder. Ethische Bedenken und fehlender kommerzieller Anreiz waren bis vor einigen Jahren einige der Gründe für pharmazeutische Unternehmen, Kinder systematisch aus klinischen Studien auszuschließen (Conroy et al. 2000). Demzufolge standen der Kinderheilkunde wenig zugelassene Medikamente zur Verfügung, deren sichere und effektive Anwendung durch empirische Daten belegt war, ebenso wenig wurden kindgerechte Formulierungen entwickelt. Die in der Pädiatrie eingesetzten Medikamente wurden und werden zum Großteil immer noch im sogenannten *Off-Label Use* angewendet (Hart und Mühlbauer 2008; Pandolfini und Bonati 2005). Dabei wird ein Arzneimittel außerhalb seiner Zulassung angewendet, sei es in anderer Dosierung, für eine andere Indikation, eine andere Patientengruppe oder auf eine andere Applikationsart, als in der Produktinformation angegeben (Messerer et al. 2014). Da hier häufig durch einfache Extrapolation die Daten der Erwachsenen auf Kinder umgelegt werden, birgt der *Off-Label Use* Risiken für die Gesundheit der Kinder (Bellis et al. 2014; Horen et al. 2002; Gallagher et al. 2012).

Der kindliche Organismus unterscheidet sich nicht nur grundlegend von dem eines Erwachsenen, auch die einzelnen Subgruppen der pädiatrischen Population weisen bedeutende Heterogenität in ihrer Physiologie auf. Je jünger das Kind ist, desto empfindlicher reagiert der Organismus auf Xenobiotika. Dennoch erhalten gerade Früh- und Neugeborene besonders häufig Medikamente, die für ihre Altersgruppe nicht zugelassen oder sogar ungeeignet sind (Cuzzolin et al. 2006). Diese, auf Grund ihrer mangelnden Organreife und raschen körperlichen Entwicklung besonders sensible Patientengruppe, weist eine komplexe Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auf, die vom behandelnden Personal große Sorgfalt und ein hohes Maß an Expertise in der klinischen Erprobung von Medikamenten erfordert. Fehldosierungen können nicht nur zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder fehlender Wirksamkeit führen, sondern sind auch Langzeitfolgen durch den Einfluss auf die sich entwickelnden physiologischen Systeme in Betracht zu ziehen. Dennoch betrug die Inzidenz des *Off-Label Use* bis vor einigen Jahren in der Neonatologie bis zu 90 Prozent (European Medicines Agency 2009) und galt somit im Klinikalltag mehr als Regel denn als Ausnahme.

Um dieser Diskrepanz mit wissenschaftlichen Standards zu begegnen, wurde dem amerikanischen Vorbild folgend eine Verordnung erlassen, die regulierend in die Arzneimittelentwicklung eingreift. Hierdurch werden die industriellen Interessensgruppen in die Verantwortung, die sie als Teilnehmer am Gesundheitswesen mittragen, verpflichtend eingebunden. Auf diese Weise soll dem Dualismus des Arzneimittelmarktes aus finanziellem Interesse und medizinischer Versorgungsleistung begegnet werden, dessen wirtschaftlicher Motor allein nicht ausreicht, die ganze Bandbreite des therapeutischen Bedarfs zu decken.

Dem voraus ging der Paradigmenwandel und die Erkenntnis, dass die Anwendung ungesicherter, ungeprüfter Arzneimittel unethischer ist als die Durchführung gut geplanter, hochqualitativer und kindgerechter Studien (Sauer 2005; Ren und Zajicek 2015).

Seit Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung VO (EG) 1901/2006 im Januar 2007 ist die Vorlage klinischer Daten aus einem pädiatrischen Prüfplan für jede Neuzulassung und jede Zulassungserweiterung obligatorisch. Durch die in der Verordnung vorgeschriebenen Maßnahmen und eingesetzten Instrumente sollen Kindern in gleichem Maße wie Erwachsenen adäquate und sichere Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden. Die VO (EG) 1901/2006 verpflichtet den Antragsteller einer Zulassung zur Vorlage eines Prüfkonzepts und stellt die Rahmenbedingungen zur Datensammlung zur Verfügung. Auf diese Weise sollen einerseits empirische Daten zur Pharmakotherapie bei Kindern gewonnen werden, andererseits sollen durch den Informationsgewinn und das Sammeln der Daten unnötige Interventionen vermieden werden. Als Vergünstigungen und Aufwandsentschädigung werden dem Antragsteller Patentschutzverlängerungen und Vermarktungsschutz in Aussicht gestellt (VO (EG) 1901/2006).

Durch die Implementierung dieses Regulativs ist die Zahl der Teilnehmer in pädiatrisch-klinischer Studien signifikant gestiegen (European Medicines Agency 2015) und auf alle beteiligten Interessensgruppen kommen neue und zum Teil schwer zu bewältigende Anforderungen zu. Klinische Studien an Kindern sind naturgemäß restriktiver in ihren ethischen Ansprüchen, da dieser Patientengruppe besonderer Schutz zusteht. Bereits die Planung bedarf hoher fachlicher Kompetenz, einfühlsame, aber wissenschaftliche Aufklärung der Eltern bei der Rekrutierung und Betreuung. Das klinische Setting muss den technischen Anforderungen und dem Patientenalter gerecht werden und das Personal muss speziell geschult und erfahren sein (European Medicines Agency 2009). Hier stoßen Sponsoren und Auftraggeber zum Teil an die Grenzen der Durchführbarkeit. Ein weiteres Problem stellt für manche Antragsteller die Tatsache dar, dass der Prüfplan bis zum Abschluss der Pharmakokinetikstudien bereits vorgelegt werden muss. Zu diesem frühen Zeitpunkt sind

Wirksamkeit und Effektivität des neuen Wirkstoffes noch nicht ausreichend belegt, weswegen häufig um Zurückstellung angesucht werden muss (Afentaki 2014).

In dieser Arbeit soll geklärt werden, ob die nachfrageorientierte Wirkstoffentwicklung den Bedarf einer kleineren pädiatrischen Patientengruppe, wie die der Früh- und Neugeborenen zu decken vermag, da der Großteil der Neuentwicklungen auf einen Ertrag bringenden Absatz ausgerichtet ist, wie nachfolgend gezeigt werden wird. Diesen Ertrag bringen Medikamente zur Behandlung chronischer Erkrankungen und großer Patientengruppen. Angesichts des hohen Aufwandes, der im Rahmen der Durchführung klinischer Studien an Kindern anfällt, soll hinterfragt werden, welcher Nutzen neun Jahre nach Implementierung der Verordnung für einen Bereich der pädiatrischen Pharmakotherapie zu Tage tritt, der besonderen Bedarf an evidenzbasierter Medizin aufweist, nämlich der Nutzen für die Neonatologie.

Weiter sollen die Möglichkeiten und Grenzen, sowie die Risiken des *Off-Label Use* in der Neonatologie aufgezeigt werden, außerdem soll die europaweite Inzidenz in dieser Patientengruppe erhoben werden, sowohl vor als auch nach Inkrafttreten der VO (EG) 1901/2006. Es soll diskutiert werden, ob sich die Implementierung eines Regulativs wie der oben genannte Verordnung für den Arzneimittelmarkt als Segen oder Bürde darstellt und welcher Nutzen für den klinischen Alltag in der Neonatologie zu erwarten ist. Anhand entsprechender existierender Studien soll der Bedarf auf dem Sektor der Neonatologie identifiziert werden und durch Erhebungen aus den jährlichen Berichten an die Europäische Arzneimittelbehörde ein Überblick über die Therapiebereiche der Entwicklungen gegeben werden, um etwaige Neuzulassungen für die Neonatologie darzustellen. Weiter sollen die Anforderungen an die praktische Durchführung und das Studiendesign besprochen werden, da Früh- und Neugeborene durch ihre spezielle Physiologie in der Pädiatrie eine besonders anspruchsvolle Patientengruppe darstellen. Ein Blick auf den Markt in den USA lässt eventuell eine Voraussage über Erfolg und Misserfolg dieser gesetzlichen Eingriffe zu.

2. Grundlagen der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung

2.1. Begriffsdefinitionen

2.1.1. *Random controlled trial* (RCT)

Die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe im Rahmen eines klinischen Versuchs erfolgt zufällig. Dadurch soll eine Beeinflussung der Zuordnung und damit die Verfälschung der Studienergebnisse ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse werden mit jenen der Kontrollgruppe verglichen. Die Kontrollgruppe erhält entweder eine Scheinintervention, in diesem Fall handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie (engl.: placebo controlled trial, kurz PCT), oder aber sie erhält die bisher wirksamste Medikation. Letzteres wird als *active controlled trial* (ACT) bezeichnet. Form und Durchführung der Randomisierung müssen in der Studie angeführt werden (Chin und Lee 2008).

2.1.2. Pharmakokinetik-Studien

Mit Hilfe pharmakokinetischer Studien werden die Aufnahme in den Körper und die Verteilung im Körper, sowie Metabolisierung und Eliminierung von Wirkstoffen untersucht. Durch das Verhältnis von verabreichter Dosis zur Plasmakonzentration in Abhängigkeit der Zeit können wichtige Erkenntnisse zur optimalen Darreichungsform, Dosierungsempfehlungen und Toxikologie gewonnen werden (Lange et al. 1992).

2.1.3. Pharmakodynamik-Studien

Die Pharmakodynamik (PD) beschreibt die Wirkung(en) eines Arzneimittels auf den Körper, sowohl auf Zellen als auch auf untergeordnete Strukturen, sowie auf systemische Funktionen des Organismus. In PD Studien kann die Wirksamkeit eines Arzneimittels und die dafür erforderliche Dosis ermittelt werden (www.eupati.eu).

2.1.4. ICH

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use steht für eine Organisation, welche die Harmonisierung der Arzneimittelzulassung in Europa, den USA und Japan zum Ziel hat. Sie wurde 1990 unter anderem von der Food and Drug Administration, der Europäischen Kommission, dem japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Sozialwesen gegründet und hat ihren Sitz in Genf. Das ICH ist für die

Ausarbeitung von Richtlinien zur Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zuständig. Dazu gehören unter anderem die *Good Clinical Practice (GCP)* Richtlinien für klinische Studien mit Arzneimitteln, *Good Manufacturing Practice (GMP)* Richtlinien für eine einwandfreie Herstellpraxis, ebenso wie auch Guidelines zur Standardisierung der medizinischen Terminologie (MedDRA). Von diesen Leitlinien dürfen Pharmaunternehmen nur in begründeten Fällen abweichen (Singh 2015; www.ich.org).

2.1.5. *Microassays*

Microassays können dazu dienen, aus kleinsten Probenmengen mithilfe hochempfindlicher photospektroskopischer Methoden Stoffe und/oder deren Metaboliten zu identifizieren und zu quantifizieren. Diese mikroanalytischen Methoden sind insbesondere dafür geeignet, Stoffwechselerkrankungen, wie etwa eine Galaktosämie bei Neugeborenen, routinemäßig mit wenig Aufwand zu erfassen (Yamaguchi et al. 1989).

2.1.6. *Dried Blood Spot Sampling*

Bei diesem Verfahren wird ein kleiner Blutstropfen aus dem Finger oder der Ferse auf Filterpapier gesammelt und an der Luft getrocknet. Die Probe kann unverzüglich ausgewertet oder gelagert werden. Vor der Auswertung wird die Probe für gewöhnlich ausgestanzt und in eine Mikrotiterplatte überführt, in der die Probe vom Filterpapier gelöst wird. Hierbei entfällt die Venenpunktion. Die einfache Durchführbarkeit und Lagerung bieten weitere Vorteile, besonders für die Kinderheilkunde (Parker und Cubitt 1999).

2.1.7. *Sparse sampling*

Durch entsprechendes Studiendesign (z.B. in Kombination mit Populationskinetik) kann die Frequenz und Menge von Probennahmen im Rahmen kinetischer Versuchsreihen reduziert werden (Tse 1996), was als *sparse sampling* bezeichnet wird.

2.1.8. Gestationsalter

Das Gestationsalter beschreibt das Alter des Fötus oder des Neugeborenen nach der Dauer der Schwangerschaft und wird ab dem ersten Tag der letzten Menstruation berechnet. Die Berechnung erfolgt in abgeschlossenen Wochen und Tagen (Roos et al. 2010).

2.1.9. Neonatologie

Als Spezialbereich der Pädiatrie umfasst die Neonatologie Erkrankungen von Neugeborenen und die Behandlung Frühgeborener. Die Versorgung erfolgt in Perinatalzentren und Neugeborenen-Intensivstationen (engl.: neonatal intensive care unit, NICU), die zumeist an Geburtskliniken angeschlossen sind (www.dgkj.de).

2.1.10. Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

In dieser Klassifizierung werden aktive Substanzen nach dem Organsystem eingeteilt, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen und pharmakologischen Eigenschaften. Die Unterteilung erfolgt in Gruppen, die mit Großbuchstaben bezeichnet werden (www.whocc.no).

2.2. Altersgruppen in der Pädiatrie gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur

- Frühgeborene Neugeborene: Kinder die vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche (vollendete 36 Wochen und 6 Tage) zur Welt kommen.
- Termingeborene Neugeborene: Kinder die zwischen der 38. (vollendete 37 Wochen) und der 42. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen und ein Alter von 0 bis 27 Tage haben.
- Säuglinge und Kleinstkinder: 28 Tage bis 23 Monate
- Kleinkinder: 2 bis 5 Jahre
- Schulkinder: 6 bis 11 Jahre
- Jugendliche: 12 bis 16/18 (in Abhängigkeit der Region)
(European Medicines Agency 2009).

2.3. Rechtliche Situation der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung

2.3.1. Relevante Grundzüge im geltenden Arzneimittelrecht

Grundsätzlich sind in Österreich die Herstellung, das Inverkehrbringen, die Lagerung und die Abgabe von Arzneimitteln durch das Arzneimittelgesetz reguliert. Laut § 7 Abs 1 muss ein Arzneimittel vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen oder durch das zentrale Verfahren zugelassen sein, um im Inland abgegeben werden zu dürfen oder für die Abgabe bereitgehalten zu werden. Ausnahmen von dieser allgemeinen Zulassungspflicht werden unter den Absätzen 2 bis 9 und unter § 8 aufgeführt. Hierzu zählen unter anderem die magistralen und offizinellen Zubereitungen, sowie Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung eingesetzt werden oder „zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt“ werden (§7 Abs 2-9 AMG; § 8 AMG).

Die Zulassung ist an den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit gebunden, der im Rahmen klinischer Studien erbracht wird (§19 Abs 1 Z 3, 4 und 8 AMG). Der Umfang der Zulassung hängt vom Antrag des Herstellers ab und muss daher nicht zwingend mit den therapeutischen Möglichkeiten des Präparates übereinstimmen. Der Hersteller kann aus ökonomischen, technischen oder ethischen Gründen auf die nach § 19 AMG notwendige Erbringung entsprechender Studienergebnisse verzichten. So kann es passieren, dass die Zulassung für eine entsprechende Alters- oder Patientengruppe oder ein bestimmtes Indikationsgebiet unterbleibt, wenn die vom Antragsteller erwarteten Gewinne vorausgehende Investitionen nicht decken würden (Kopetzki 2008).

2.3.2. *Off-Label Use*

Fehlen die entsprechenden Daten zur Anwendung in einer bestimmten Altersgruppe, weil ein Arzneimittel für eben diese nicht empirisch geprüft wurde, so kann die Zulassung für diese Patienten nicht gelten und umfasst diese auch nicht, wie dies häufig in der Pädiatrie der Fall ist. Wird dieses Medikament aus Mangel an Alternativen vom behandelnden Arzt dennoch angewendet, spricht man vom *Off-Label Use*, also der Anwendung außerhalb der jeweiligen zugelassenen Bedingungen (www.basg.gv.at). Eine rechtsverbindliche Definition existiert in der aktuellen Fassung des Arzneimittelgesetzes nicht. Die Anwendung über den zugelassenen Rahmen hinaus muss nicht nur für die Patientengruppe gelten, sondern kann auch die Applikationsform betreffen, wenn beispielsweise ein Präparat anders als vorgesehen appliziert wird. Ebenso *Off-Label* ist die Applikation einer abweichenden Dosierung als in der Fachinformation vorgesehen oder für eine andere Indikation. Die bestimmungsmäßige

Anwendung für eine andere Dosierung, Indikation, Altersgruppe oder einen anderen Applikationsweg ist nach § 24 Abs 2 AMG an eine neuerliche Genehmigung durch das Bundesamt gebunden. Auch gemeinschaftsrechtlich kann eine Zulassung nur für definierte Anwendungsgebiete gelten (Art 6 Abs 1, Art 11 RL 2001/83 idF der RL 2004/27).

Das Überbrücken dieser therapeutischen Lücke zwischen Zulassung und medizinischem Bedarf durch den *Off-Label Use* ist nicht nur erlaubt, sondern gegebenenfalls sogar geboten. Einerseits ist in besonderen Fällen nach § 8 Abs 1 Z 2 die Zulassungspflicht nicht gegeben. Andererseits ist der behandelnde Arzt bei der Anwendung nicht an die Zulassung gebunden, da diese sich auf die Abgabe und das zur Abgabe Bereithalten bezieht, nicht jedoch auf die Anwendung (Mayer et al. 1987). Nach entsprechender Aufklärung des Patienten ist der Arzt sogar verpflichtet dem Patienten die nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft indizierten Heilmittel zukommen zu lassen. So kann dem Arzt eine Verletzung seiner Sorgfaltspflichten nach § 49 Abs 1 ÄrzteG angelastet werden, unterlässt er eine zulassungsüberschreitende Anwendung, wenn diese indiziert und therapeutisch notwendig ist (OLG Köln 30.5.1990, JR 1991,46 Aciclovir Giesen = VersR 1991, 186). Im Aciclovir Urteil heißt es unter anderem: “Der Kläger weist mit Recht darauf hin, dass das Arzneimittelgesetz nicht die therapeutische Freiheit des Arztes einschränkt, d. h. es verbietet ihm nicht, ein Medikament, das gegen bestimmte Erkrankungen auf dem Markt ist, auch gegen eine andere Erkrankung einzusetzen, wenn dies medizinisch geboten ist. Letzteres ist jedenfalls dann der Fall, wenn es medizinisch wissenschaftlich erprobt ist und die Nebenwirkungen bekannt sind, was hier der Fall war.“ Jedoch übernimmt der Arzt die Verantwortung und besondere Aufklärungspflicht für die Anwendung, die leitliniengerecht und „nach bestem medizinischem Wissen unter Berücksichtigung der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz“ zu erfolgen hat (www.basg.gv.at). An dieser Stelle sei erwähnt, dass es gerade auf dem Gebiet der Pädiatrie und der Neonatologie an eben dieser verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz mangeln kann, wenn, wie es vor 2007 der Fall war, Kinder systematisch aus der klinischen Entwicklung ausgeschlossen sind. Hier beißt sich die Katze in den Schwanz, denn wo keine empirischen Daten gesammelt werden, kann auch keine Evidenz entstehen. Damit bleibt trotz der rein rechtlichen Möglichkeit, ja sogar der Verpflichtung zum zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln das Problem der Sicherheit in der Anwendung aus Mangel an kontrolliert durchgeführten Studien.

2.3.3. *Unlicensed Use*

Im Gegensatz zum *Off-Label Use*, bei dem grundsätzlich eine behördliche Verkehrsfähigkeit gegeben ist, jedoch nicht im erfordernten Umfang, liegt beim *Unlicensed Use* oder *Off-Licence Use* für das angewandte Arzneimittel in dem betreffenden Land überhaupt keine Zulassung vor, auch keine zentrale. Auch hier weist das Arzneimittelgesetz keine rechtsverbindliche Definition auf (Hellbert 2013).

Da sich eine Zulassung immer auf eine bestimmte Formulierung bezieht (§ 9 Abs 2 AMG), führt eine Manipulation der Arzneiform zum Zweck der altersgerechten Anwendung, zum Beispiel das Lösen von festen Stoffen, das Zerkleinern von Tabletten oder das Verdünnen von parenteralen Arzneiformen zum Vorliegen eines neuen Medikamentes im Sinne des Arzneimittelgesetzes. Bei der Recherche der vorliegenden Literatur stößt man daher vermehrt auf den Hinweis, dass solche nachträglichen Veränderungen in den Anstaltsapotheken dem *Off-Licence Use* zugerechnet werden. Rein rechtlich sind in Österreich diese Arzneimittel jedoch den magistralen Zubereitungen zuzuordnen, solange sie für einen bestimmten Patienten und auf ärztliche Verschreibung hergestellt werden. Diese sind nach § 7 Abs 3 von der Zulassungspflicht ausgenommen und können somit keinen *Off-Licence Use* nach sich ziehen. Allerdings ist die Subsumierung und Einbeziehung dieser Zubereitung hier durchaus als sinnvoll anzusehen in Anbetracht dessen, was die Kernaussage der betreffenden Studien und Literatur betrifft, nämlich die Erfassung nicht geprüfter und daher potenziell risikobehafteter Pharmakotherapie. Welche eventuellen Nachteile aus einer solchen Adaption der Formulierung für den Patienten entstehen könnten wird an späterer Stelle besprochen.

2.4. Inzidenz der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung vor 2007

In Anbetracht der Tatsache, dass bis zum Jahre 2007 zahlreiche pharmazeutische Unternehmen aus ethischen und wirtschaftlichen Gründen Kinder nicht a priori in ihre Studien miteinbezogen hatten, lag die Inzidenz der *Off-Label* Anwendung auf dem Gebiet der Pädiatrie dementsprechend hoch, wie nachstehend gezeigt wird (siehe Tabelle 1). Vorweg muss erwähnt werden, dass nicht immer alle Studien in Bezug auf die Inzidenz des *Off-Label Use* direkt vergleichbar sind, da nicht immer in entsprechende Weise zwischen *Off-Label Use* und *Unlicensed Use* unterschieden wird. Dennoch lassen sich Aussagen zur Verfügbarkeit geprüfter und adäquater Arzneimittel treffen, da es sich in beiden Fällen um eine nicht evidenzbasierte Anwendung handelt, es sei denn, es handelt sich um ein importiertes Präparat, dessen Zulassung in seinem Herkunftsland auf klinischen Daten beruht. So stellte eine Studie aus dem Jahr 1998, durchgeführt in fünf europäischen Ländern, fest, dass 67 Prozent aller dort stationär

untergebrachten Kinder im Alter von 4 Tagen bis 16 Jahren mindestens ein nicht zugelassenes Arzneimittel erhielten (Conroy et al. 2000). Pandolfini et al. berichten von einer weltweiten Inzidenz des *Off-Label Use* von 11 bis 80 Prozent, erhoben im Zeitraum 1985 bis 2004, in Abhängigkeit vom Alter der Patienten und des klinischen Settings. So waren die Raten generell höher, je jünger die Patienten waren und ein stationärer Krankenhausaufenthalt war ebenso mit häufigerem *Off Label Use* verbunden. Für kranke Neugeborene lagen dem Autor zufolge die Zahlen bereits bei 55 bis 80 Prozent (Pandolfini und Bonati 2005). Ähnliches berichten Cuzzolin et al., woraus geschlossen werden kann, dass, je jünger und kränker das Kind ist, desto höher liegt die Wahrscheinlichkeit, dass es ein nicht erprobtes Medikament erhält (Cuzzolin et al. 2006). Für die Neonatologie konnten nachstehende Werte zusammenfassend aus der Literatur ermittelt werden.

Tabelle 1: Überblick über die Literatur zur Inzidenz der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung vor 2007

Autor	Zeitraum der Erfassung	Land der Erfassung	Dauer der Erfassung	Setting	Anzahl Patienten	% ULU ¹	% OLU ²	% Gesamt
Dell'Aera et al. 2007	1998	Italien	2 Monate	NICU ³	34	12	50,6	62,6
Conroy et al. 1999	1998	UK	4 Monate	NICU	70	9,9	54,7	64,6
Avenel et al. 2000	1998	Frankreich	1 Monat	NICU	40	10	63	73
't Jong et al. 2000	1999	Niederlande	5 Wochen	NICU	n.V.	62	13	75
Lindell-Osuagwu et al. 2014	2001	Finnland	2 Wochen	NICU	141	31	22	53
Mühlbauer et al. 2009	2002	Deutschland	12 Monate	Versicherungsdaten	n.V.	80	n.V.	80
Neubert et al. 2010	2005	Deutschland	11 Monate	NICU	183	3	44	47
Dessi et al. 2010	2007	Italien	1 Monat	NICU	38	5,7	47,7	53,4
								Ø 64

¹ ULU – Unlicensed Use

² OLU – Off Label Use

³ NICU – Neonatal Intensive Care Unit

Die Studienergebnisse bei Dell'Aera, Conroy und Avenel kommen zu einem ähnlichen Ergebnis mit einem Anteil an zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendung von 63 bis 73 Prozent auf neonatologischen Stationen (Dell'Aera et al. 2007; Conroy et al. 1999; Avenel

et al. 2000). 'T Jong beschreibt einen höheren Anteil an *Unlicensed Use*, was auf die Tatsache zurückgeführt werden kann, dass die Anstaltsapotheken in den Niederlanden eine hohe Verschreibungsrate für magistrale Zubereitungen aufweisen ('T Jong et al. 2000). Lindell-Osuagwu vergleicht die Raten zugelassener, nicht zugelassener und außerhalb der Zulassung angewandter Arzneimittel aus dem Jahre 2001 mit jenen aus dem Jahre 2011. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass 2011 deutlich weniger Arzneimittel eine entsprechende Zulassung für die Neonatologie aufwiesen, als zehn Jahre zuvor. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass sich auch die Anzahl der Verschreibungen pro Patient auf der Neugeborenenstation signifikant erhöht hat (Lindell-Osuagwu et al. 2014). Mühlbauer et al. vergleichen in ihrer Studie Versicherungsdaten aus dem Jahre 2002 mit den Zulassungsinformationen der verschriebenen Wirkstoffe und erheben für Neugeborene eine damalige Rate von 20 Prozent geeigneter („appropriate“) Arzneimittel. Für die verbleibenden 80 Prozent bedeutet dies, dass die Anwendung der Substanz für die betreffende Altersklasse ungeeignet war oder keine Informationen für eine solche Anwendung vorlag (Mühlbauer et al. 2009). Diese Situationen werden hier entsprechend als *Unlicensed Use* zusammengefasst. Es geht in der Studie nicht hervor, inwieweit Zubereitungen aus Anstaltsapotheken miteinbezogen wurden.

Die Studie von Neubert et al. berichtet wiederum von ähnlicher Inzidenz des *Off-Label Use*, wie in den anderen Studien beschrieben, jedoch führt sie auch weiter aus, dass 62 Prozent der eingesetzten Präparate gar keine Information bezüglich der Anwendung bei Neugeborenen aufwiesen, beziehungsweise im Falle der Anästhetika und Analgetika Informationen sogar zur Gänze fehlten (Neubert et al. 2010). Dessi et al. geben an, dass die Inzidenz der Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel ebenfalls auf der üblichen Praxis beruht, fehlende kindgerechte Formulierungen vor Ort in der Anstaltsapotheke zubereiten zu lassen (Dessi et al. 2010).

Auch hier sind die Zahlen ähnlich denen der anderen Studien. Die hier vorliegenden Arbeiten heben die Situationen in europäischen Neugeborenenstationen vor dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung hervor und machen deutlich, in welchem Ausmaß die Gruppe der Früh- und Neugeborenen in der evidenzbasierten Pharmakotherapie bis zu diesem Zeitpunkt unterrepräsentiert war.

3. Risiko der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung für den Patienten

Der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln wäre nichts weiter entgegenzusetzen, wenn dem Patienten kein potentieller Nachteil daraus entstehen würde. Da dem Zulassungsantrag detaillierte Unterlagen zu Sicherheit, Wirksamkeit, Dosierung, Indikation, Applikation und Patientengruppen beizulegen sind (§ 9a AMG und § 19 AMG), geht dem voraus, dass entsprechende Untersuchungen hierzu durchgeführt wurden. Soll ein Präparat, das zur Anwendung an Erwachsenen bestimmt ist, für Patienten im Alter bis zu 28 Tagen angewendet werden, kann davon ausgegangen werden, dass hierfür keine ausreichende Evidenz zur Verfügung steht, um eine sichere Anwendung zu gewährleisten. Der behandelnde Arzt wird sich lediglich auf Erfahrungen, Extrapolationen und Expertisen aus der Fachwelt stützen können, wenn es an validen Studiendaten mangelt. Tatsächlich spiegelt sich diese therapeutische Unsicherheit in jener Literatur wider, die mögliche Zusammenhänge zwischen dem zulassungsüberschreitenden Einsatz und unerwünschter Arzneimittelwirkungen beleuchtet. Bereits durch das Fehlen altersgerechter Formulierungen ergeben sich Probleme. Durch die Modifikationen der Arzneiform gehen die gesicherten Informationen zur Bioverfügbarkeit, physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Qualität weitestgehend verloren. Die Medikamente werden auf Anweisung kurzfristig in der Anstaltsapothek in eine altersgerechte Applikationsform gebracht und sind dementsprechend beschränkt haltbar. Weitere Qualitätskontrollen sind in diesem Falle ebenfalls nicht möglich (Conroy 2005). Der Mangel an entsprechend kleinen Größen der Injektionsampullen birgt zudem ein latentes Risiko zur Fehldosierung. In einer Studie fanden die Autoren, dass auf einer Neugeborenenstation 31 Prozent der Ampullen das Zehnfache der verschriebenen Menge enthielten, in rund fünf Prozent der Fälle sogar das Hundertfache (Chappell und Newman 2004).

Eine mögliche Assoziation des zulassungsfreien oder zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Medikamenten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen konnte bei nachfolgenden Autoren bestätigt werden. Eine Studie in Großbritannien erhob, dass jedes dritte Medikament, das mit unerwünschten Wirkungen verbunden war, nicht zugelassen war (Gill et al. 1995). Dies bestätigte eine weitere Studie, die zu dem Ergebnis kam, dass der Anteil nicht zugelassener Arzneimittel signifikant mit dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden war (Turner et al. 1999). Zwei weitere Studien berichten von ähnlichen Größenordnungen bezüglich des Anteils nicht zugelassener Präparate in Verbindung mit Komplikationen (Clarkson et al. 2004; Impicciatore et al. 2002).

Die unterschiedliche Definition der unerwünschten Arzneimittelwirkung in den diversen Arbeiten erscheint im Falle der *Off-Label Use* Problematik irrelevant. Da davon ausgegangen werden kann, dass aufgrund mangelhafter Evidenz die Anwendung an und für sich fehlerhaft ist (European Medicines Agency 2004b), trifft die Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Sinne der WHO hier jedenfalls nicht zu. Laut WHO versteht man unter einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, kurz UAW, (engl.: adverse drug reaction) „jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, welches in Dosierungen, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie der zur Modifikation physiologischer Funktionen üblich sind, verabreicht wird. Verabreichungsfehler, Überdosierung, oder Arzneimittelmissbrauch gelten gemäss (sic!) dieser Definition nicht als UAW“ (www.bfarm.de).

Die Definition des *Off-Label* und *Off-Licence Use* ist bei den angeführten Autoren ähnlich weit gefasst und schließt alle relevanten Zulassungsüberschreitungen ein. Somit sind die Arbeiten vergleichbar. Zusammenfassend lässt sich so aus der vorliegenden Literatur ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse durch den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Medikamenten ableiten, was Kinder in der Pharmakotherapie schlechter stellt, wenn ihnen keine evidenzbasierte Medikation zur Verfügung steht. Daraus ergibt sich die ethische Notwendigkeit, die Situation am Arzneimittelmarkt den heutigen Ansprüchen anzupassen.

4. Die Kinderarzneimittelverordnung VO (EG) 1901/2006

4.1. Grundzüge und Prinzipien

Es ist das Ziel der Kinderarzneimittelverordnung die Entwicklung und Verfügbarkeit von adäquaten Arzneimitteln für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe zu erleichtern. Als „pädiatrische Bevölkerungsgruppe“ definiert die europäische Arzneimittelagentur die Bevölkerung im Alter zwischen 0 und 18 Jahren. Der Verordnung zugrunde liegt die Prämisse, dass auch in der Pädiatrie eine medikamentöse Behandlung mit Präparaten durchgeführt werden sollte, die im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt worden sind. Einerseits sind Vorschriften, die den Arzneimittelmarkt regulieren darauf ausgerichtet, die öffentliche Gesundheit sicherzustellen, dennoch darf im Zuge dessen der freie Verkehr innerhalb der Gemeinschaft nicht behindert werden. Mit Artikel 95 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union als Rechtsgrundlage rechtfertigt die

Europäische Union die Implementierung des Regulativs, um die Unterschiede in den nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften zu überwinden.

Der Geltungsbereich der Verordnung umfasst alle Arzneimittel, für die in der Pharmakotherapie der Kinder und Jugendheilkunde Bedarf besteht, also noch zuzulassende Medikamente in der Pipeline, sowie zugelassene Medikamente mit oder ohne Vermarktungsschutz. Die entsprechenden Bestimmungen sind unter Artikel 7, Artikel 8 sowie Artikel 30 der Verordnung ausformuliert. Zum Schutz der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe wurde die Richtlinie 2001/20/EG erlassen, welche die Harmonisierung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften zum Inhalt hat, um die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen zu standardisieren und zu überwachen.

Die Verordnung sieht die Einrichtung eines wissenschaftlichen Ausschusses vor, der ohne finanzielle Verbindungen zur pharmazeutischen Industrie im Interesse des Gemeinwohls die fachliche Beurteilung, Beratungen und Expertisen bereitstellt. Der sogenannte Pädiatrieausschuss (engl.: Paediatric Committee, PDCO) ist außerdem für die Begutachtung und Bewilligung der pädiatrischen Prüfkonzepte sowie für deren eventuelle Freistellungen (engl.: waiver) und Zurückstellungen (engl.: deferral) zuständig, die dem jeweiligen Antrag zur Genehmigung zur Verkehrsfähigkeit beizulegen sind.

Unter einem „pädiatrischen Prüfkonzept“ (engl.: pediatric investigation plan, kurz PIP) ist gemäß der Verordnung das „Forschungs- und Entwicklungsprogramm, durch das sichergestellt werden soll, dass die Daten erarbeitet werden, die zur Festlegung der Voraussetzungen erforderlich sind, unter denen ein Arzneimittel zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zugelassen werden kann.“ zu verstehen. Es stellt das Dokument dar, auf das sich das Entwicklungsprogramm von Kinderarzneimitteln stützt. Es enthält den Zeitplan der Entwicklung, die Prüfkonzepte für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des entsprechenden Präparates, sowie die Patientengruppen und Untergruppen der gegenständlichen Untersuchungen, sowohl die pädiatrische Indikation als auch die kindgerechte Darreichungsform.

Die Kompetenz zur Erteilung der Verkehrsfähigkeit verbleibt bei der zuständigen Behörde im Land des gestellten Antrages, jedoch ist zur Beurteilung der Einhaltung des Prüfkonzeptes der Pädiatrieausschuss um Stellungnahme zu ersuchen. Der Pädiatrieausschuss prüft die Studien auf ihren potentiellen therapeutischen Nutzen und vermeidet auf diese Weise unnötige Interventionen.

Der therapeutische Bedarf soll in einem Inventar erfasst und regelmäßig aktualisiert werden. Durch Freistellungen wird gewährleistet, dass ausschließlich Forschung auf den Gebieten des

bestehenden Bedarfs durchgeführt werden. Durch entsprechende Zurückstellungen, bis beispielsweise entsprechende Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vorliegen, soll eine verzögerte Zulassung für andere Patientengruppen vermieden werden. Die Verordnung räumt die Möglichkeit ein, ein einmal genehmigtes Konzept bei Bedarf ändern zu können, was eventuell durch neue Erkenntnisse, die im Verlauf der Studien gewonnen werden, erforderlich wird.

Ausgenommen von den Vorschriften sind Homöopathika, Biosimilars, traditionelle pflanzliche Arzneimittel sowie Generika. Für letztere besteht in der Verordnung die Option zur Erlangung einer Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung (engl.: pediatric use marketing authorisation, kurz PUMA). Dieser neue Genehmigungstyp gilt eigens für Arzneimittel, für die keine gewerblichen Schutzrechte mehr gelten und die ausschließlich für den Einsatz in der Pädiatrie entwickelt werden. Der Markenname kann hier beibehalten werden um den Bekanntheitsgrad zu nützen. Dem Antrag auf Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung sind Daten beizulegen, die in Übereinstimmung mit einem genehmigten pädiatrischen Prüfplan gewonnen wurden. Allerdings müssen diese nicht aus neuen Studien stammen, hierfür können auch Daten aus der Fachliteratur gesammelt werden. Für Forschung auf dem Gebiet nicht mehr patentgeschützter Wirkstoffe ist überdies finanzielle Unterstützung der Europäischen Gemeinschaft vorgesehen. Als Vergünstigung für den Antragsteller bietet die Agentur einen zehnjährigen Vermarktungsschutz, acht Jahre Datenschutz und eine zweijährige Marktexklusivität. Für Neuzulassungen oder Zulassungserweiterungen hingegen wird eine Verlängerung des Patentschutzes von sechs Monaten gewährt, unabhängig davon, ob für das jeweilige Arzneimittel eine pädiatrische Zulassung resultiert ist, da die Verlängerung für die Durchführung der klinischen Studien gewährt wird.

Die europäische Arzneimittelagentur verpflichtet sich, wissenschaftliche Beratung für Investoren und Sponsoren gebührenfrei anzubieten und die Zusammenarbeit des Pädiatrieausschusses mit den einzelnen Arbeitsgruppen zu koordinieren. Um die recht aufwändige klinische Forschungsarbeit in der Pädiatrie zu fördern, sollen Netzwerke der Forschungs- und Studienzentren die Kommunikation erleichtern. Durch den koordinierten Informationsaustausch können unnötige Doppelstudien vermieden werden und der europäische Forschungsraum wird optimal genutzt.

Unternehmen, die Daten bereits aus vorangegangenen pädiatrischen Studien gesammelt hatten, waren durch die Verordnung dazu verpflichtet, diese bis 26.1.2008 den zuständigen Behörden vorzulegen. Dadurch war es diesen möglich, die Fachinformationen bereits zugelassener Medikamente zu adaptieren und aktualisieren. Die Verordnung trat im Januar 2007 in Kraft und

ab Juli 2008 war für jeden Antrag auf Neuzulassung und Zulassungserweiterung bereits die Vorlage des pädiatrischen Prüfkonzepthes zwingend erforderlich (zu allem: VO (EG) 1901/2006).

Hierdurch wurde ein Prozess in Gang gesetzt, die Gesundheit der Kinder in Europa zu verbessern, indem die Entwicklung von Arzneimitteln und in weiterer Folge das Arzneimittelangebot den wissenschaftlichen und ethischen Bedürfnissen der Pädiatrie angepasst werden sollte (European Commission 2013). Dazu nimmt die Europäische Arzneimittelagentur die pharmazeutische Industrie in die Pflicht, pädiatrische Patientengruppen in die Entwicklung neuer Medikamente mit einzubeziehen, um evidenzbasierte Pharmakotherapie in altersentsprechender Formulierung und Dosierung zur Verfügung zu stellen. Zudem sollen unnötige oder doppelt durchgeführte Studien, sowie Verzögerungen von Zulassungen für Erwachsene vermieden werden. Wie oben beschrieben, wurden zu diesem Zweck verschiedene Maßnahmen in der Kinderverordnung festgelegt. Die bisherigen Auswirkungen und Einflüsse werden in diesem Kapitel zusammengetragen und erläutert.

4.2. Die Bedeutung der Verordnung für die klinische Forschung und Arzneimittelentwicklung in Europa

Eines der Ziele der Verordnung liegt darin, hoch-qualitative Forschung zur Arzneimittelentwicklung für Kinder voranzutreiben (European Commission 2013). Bisher wurde diesem Bereich seitens der Industrie wenig Aufmerksamkeit geschenkt, aufgrund fehlender finanzieller Anreize, ethischer Bedenken, technischer Limitationen und problematischer Rekrutierung der Studienteilnehmer (Ren and Zajicek 2015).

Durch die Verpflichtung für pharmazeutische Unternehmen Kinderprüfpläne einzureichen, ist in den letzten beiden Jahren sowohl die Gesamtzahl pädiatrischer Studien gestiegen (siehe Abbildung 1), als auch die Anzahl der involvierten Kinder und ganz besonders die Anzahl an Neugeborenen in klinischen Studienreihen (siehe Tabelle 2). Letztere ist seit Inkrafttreten der Verordnung bis zum Jahre 2014 von Null auf über 7000 angestiegen (European Medicines Agency 2016).

Tabelle 2: Anzahl der Kinder mit geplanter Teilnahme an klinischen Studien

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Preterm newborns	0	0	0	327	82	2,527	1,552	3,634	4,997	1,979
Newborns	0	98	5	184	169	1,353	2,283	1,488	2,168	1,749
Infants and toddlers	530	119	20	54,715	2,224	13,318	62,226	17,772	39,095	122,295
Children	2,683	706	270	5,783	2,771	21,665	30,813	27,994	65,824	48,358
Adolescents	435	36,458	285	5,801	4,869	20,206	22,680	17,628	45,177	36,921
Sum of above	3,648	37,381	580	66,810	10,115	59,069	119,572	68,516	157,261	211,302

Quelle: EudraCT Datenbank, zitiert nach European Medicines Agency (2016)

Abbildung 1: Anzahl pädiatrischer Studien nach Jahr der Genehmigung

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Paediatric ¹ trials	340	362	342	407	391	372	401	344	434	763
Total number of trials (adults and / or children)	4272	4855	4640	4555	4134	3971	3865	3576	3588	4242
Proportion of paediatric trials of all trials (%)	8.0	7.5	7.4	8.9	9.5	9.4	10.4	9.6	12.1	18
Exclusively ² paediatric trials	196	188	185	241	230	218	257	211	284	473

¹ Studien mit mindestens einem Teilnehmer jünger als 18 Jahre

² Studien mit ausschließlich Teilnehmern jünger als 18 Jahre

Quelle: EudraCT Datenbank, zitiert nach European Medicines Agency (2016)

Durch die wachsende Zahl der Kinder in klinischen Versuchsreihen wächst auch die Verantwortung für den Antragsteller und Prüfer, Studien auf qualitativ und ethisch höchstem Niveau durchzuführen. Hierzu hat die Europäische Arzneimittelagentur eine Reihe an Leitlinien zur Gewährleistung standardisierter Rahmenbedingungen übernommen und zusammengetragen, wie die des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, kurz ICH genannt, von denen die vom Antragsteller einzureichenden Prüfpläne möglichst nicht abweichen sollten. Auf diese Weise sollen die Bedingungen bei der Durchführung klinischer Studien standardisiert werden, um Qualität und Sicherheit in der Praxis zu gewährleisten (VO (EG) 1901/2006).

4.3. Relevante Guidelines zur Durchführung klinischer Studien in der Neonatologie

Einige Beispiele der geltenden Richtlinien sind unter anderem:

- Guideline on the Investigation of Medicinal Products in the Term and Preterm Neonate
- Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products conducted with the Paediatric Population – Recommendations of the Ad Hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (2008, EudraLex Vol. 10 Chapter V)
- Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals on Human Pharmaceuticals for Paediatric Indications CHMP/SWP/169215/05 (draft)
- Guidelines on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005-rev.1
- ICH E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population CPMP/ICH/2711/99
- E2A - E2F Pharmacovigilance
- ICH E 4 Dose-Response Information to Support Drug Registration
- ICH E 5 Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data
- ICH E 6 Guideline For Good Clinical Practice
- ICH E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials
- Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Paediatric Population CHMP/EWP/147013/04
- Guideline on Clinical Trials in small populations CHMP/EWP/83561/05

Diese genannten Dokumente enthalten detaillierte Empfehlungen betreffend Planung und Durchführung von Studien mit Kindern und fordern besondere Berücksichtigung im Programm für folgenden Punkte:

- Prävalenz der Erkrankung in der pädiatrischen Population
- Schwere der Erkrankung

- Verfügbarkeit passender alternativer Behandlungsmöglichkeiten, einschließlich des Risiko-Nutzen-Profiles eben dieser
- Die Tatsache, ob die geprüfte wirksame Substanz neu oder bereits bekannt ist
- Das Vorliegen spezifischer pädiatrischer Indikationen
- Die eventuelle Notwendigkeit zur Evaluierung pädiatrischer Endpunkte
- Die zu behandelnden Altersgruppen
- Sämtliche klinische und nichtklinische Aspekte zur Sicherheit bezüglich der Anwendung in der Pädiatrie
- Bedarf der Entwicklung einer altersgerechten Darreichungsformen
(European Medicines Agency 2001)

Einzelne Aspekte der Richtlinien werden in den folgenden Kapiteln aufgeführt und erläutert.

4.3.1. Empfehlungen zum Zeitpunkt des Beginns der pädiatrischen Studien

Die Überlegungen bezüglich des passenden Zeitpunktes zum Einschluss der pädiatrischen Teilnehmer in eine klinische Versuchsreihe sind von einigen Faktoren abhängig, wie beispielsweise dem Arzneimittel an sich, der Natur der Erkrankung, sowie dem Vorliegen von Daten zur Sicherheit und Toxizität. Letztere sollten, sofern die Charakteristika der Erkrankung beziehungsweise der Therapie auf Kinder übertragbar sind, bereits im Vorfeld aus den jeweils robusteren Versuchspopulationen, im besten Falle aus Erwachsenen, gewonnen werden. Dies gilt als generelle Prämisse, um die sensibleren Populationen zu schützen, es sei denn die Ergebnisse würden keinen Informationsgewinn versprechen oder sich sogar nachteilig für die älteren Probanden auswirken. Beispiele solcher Ausnahmen sind Surfactant zur Behandlung des Atemnotsyndroms des Frühgeborenen, kurz ANS, (auch hyalines Membransyndrom, engl.: infant respiratory distress syndrome) oder andere spezifische Erkrankungen des Kindesalters. Je größer das Sicherheitsrisiko und je weniger bedrohlich die Krankheit ist, desto später kann mit den Kinderversuchsreihen begonnen werden (European Medicines Agency 2001).

Eventuell ist im Vorfeld die Durchführung von Versuchsreihen an Jungtieren nötig um die notwendigen Daten zur Sicherheit und Toxizität zu erhalten (European Medicines Agency 2009).

4.3.2. Empfehlungen zu Studientyp, alternative Studiendesigns und Methoden

Die geltenden Richtlinien beinhalten nicht nur ethische Standards, sondern auch Empfehlungen zur praktischen Durchführung klinischer Studien an Früh- und Neugeborenen. Hierzu gehören unter anderem Empfehlungen zum Studiendesign, zum klinischen Setting, sowie Maßnahmen zur Stress- und Schmerzreduktion. Durch die steigende Zahl der jüngsten Probanden in Studien wird der Bedarf an innovativen, alternativen Methoden deutlich, die der fragilen Physiologie gerecht werden. Die geringe Körpergröße und die Sensibilität Früh- und Neugeborener erfordern spezielle Methoden und geeignete Technik. Dies gilt insbesondere für invasive Maßnahmen, wie die der Blutprobennahme. Um der geringen Blutmenge dieser Patienten gerecht werden zu können, empfehlen die Richtlinien den Einsatz von mikroanalytischen Methoden und *Microassays* oder nicht-invasive Messungen, wie beispielsweise die Messung der Nierenfunktion über das Gewicht der Windeln, um das Ausmaß der Blutprobennahme so gering wie möglich zu halten. Bei Neugeborenen beträgt die Blutmenge zwischen 80 und 90 ml/kg Körpergewicht, daher wird die Probennahme auf ein Prozent des körpereigenen Blutvolumens pro Entnahme und maximal drei Prozent in vier Wochen beschränkt, sofern es der klinische Zustand des Kindes zulässt. Frequenz der Entnahme und die Probenmenge sollten im Vorfeld im Prüfplan festgelegt werden (European Medicines Agency 2009).

Auch der wiederholte Schmerz und Stress durch die Punktionen kann sich zum Nachteil für ein Früh- oder Neugeborenes auswirken und im Rahmen pharmakokinetischer Studien kann es zu extensiven Blutprobenahmen kommen, um die entsprechenden Konzentrations-Zeitkurven für einen Wirkstoff darstellen zu können. Abhilfe schafft hier das sogenannte „sparse sampling“, „scavenged sampling“, „dried blood spot sampling“ und „multiple drug assays“ (Laughon et al. 2011).

- Beim „sparse sampling“ wird mit einer geringeren Anzahl an Blutproben als bei den herkömmlichen PK Studien gearbeitet, wobei in Kombination mit populationskinetischen Analysen valide Daten generiert werden können (Sampson et al 2012). Populationskinetische Ansätze beruhen auf geringerer Probenmenge pro Individuum, aber einer größeren Anzahl an Teilnehmern, woraus sich eine geringere Belastung für das einzelne Kind ergibt (Burtin et al. 1994). So ist es bereits gelungen, mit lediglich zwei bis drei Blutproben von sehr geringem Volumen die Pharmakokinetik von Antibiotika darstellen können (Wade et al. 2008; de Hoog et al 2000; Garcia et al. 2006).
- Beim „scavenged sampling“ werden die Rückstände der in routinemäßig gewonnenen Blutproben genutzt, wodurch eine zusätzliche Punktion zum Zweck der Studie

vermieden wird. Von Nachteil kann allerdings der Zeitpunkt der Entnahme sein, da er unter Umständen nicht repräsentativ für die Erfassung der pharmakokinetischen Parameter ist (Laughon et al. 2001).

- „Dried blood spot sampling“, das Sammeln kleinster Blutproben auf Papier, ist eine gängige Methode zur Erfassung angeborener Stoffwechselstörungen (Mei et al. 2001). Im Gegensatz zur herkömmlichen Plasmaanalyse ist beim *dried blood spot sampling* ein weitaus geringeres Probenvolumen erforderlich, nämlich nur 100 µL statt mehr als 0.5 mL. Dies und der Umstand, dass ein kleiner Stich in den Finger oder die Ferse bereits genügt, macht die Methode für die Pädiatrie attraktiv (Spoonner et al. 2009).
- Durch die Fortschritte auf dem Gebiet der hochauflösenden Flüssigchromatographie in Kombination mit massenspektroskopischen Analysen ist es möglich auch in kleinen Volumina mehrere Substanzen simultan nebeneinander auszuwerten (Ahsman et al. 2009). Diese „multiple drug assays“ sparen somit weitere Probennahmen, wenn die Behandlung mit mehreren Wirkstoffen gleichzeitig erfolgt.

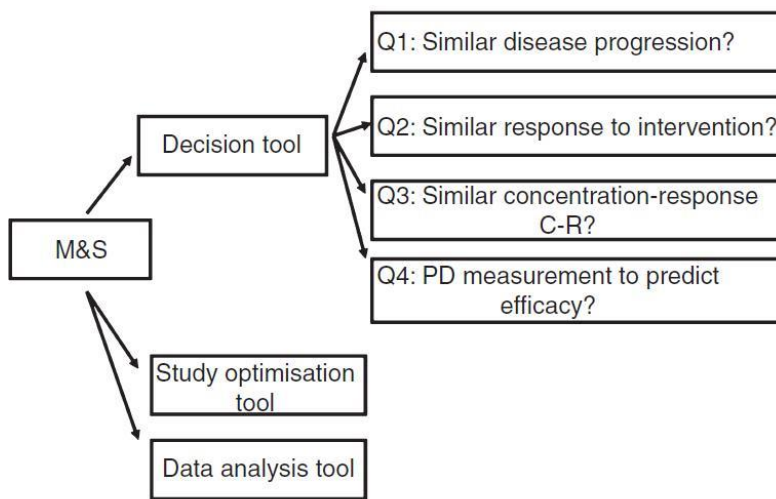
Für den Fall, dass bereits kinetische Daten aus älteren Populationen vorliegend sind und die Substanz vorwiegend renal eliminiert wird, können bereits vier weitere Proben ausreichend sein, um die entsprechenden pharmakokinetischen Parameter für Kinder berechnen zu können (Choonara et al. 1992). Als Beispiele für nicht invasive Methoden seien die Sammlung von Urinproben genannt, sowie spezielle Atemtests, wie der Erythromycin Atemtest oder der Koffein Atemtest als Möglichkeiten zur Messung des hepatischen Metabolismus durch CYP Enzyme (Levitsky et al. 1989; Parker et al. 1998).

Ein anderer Ansatz zur Minimierung invasiver Eingriffe stellt das opportunistische Studiendesign dar. Bei dieser Studienform werden Daten aus Patientenpopulationen gewonnen, die den zu untersuchenden Wirkstoff bereits im Rahmen ihrer Standardtherapie erhalten und bei welchen routinemäßige Laborkontrollen durchgeführt werden. Im Zuge dieser werden die Informationen für die Studie nach erfolgter Einverständniserklärung gewonnen. Hier werden den Kindern keine zusätzlichen Arzneimittel verabreicht und es lassen sich auf diese Weise pharmakokinetische Informationen zu häufig eingesetzten, aber wenig untersuchten Wirkstoffen gewinnen. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass sowohl Kinder mit Komorbiditäten und/oder Polypharmazie eingeschlossen werden können, als auch Untergruppen mit spezifischen Komplikationen, wie Frühgeborene oder Kinder mit Transplantaten (Laughon et al. 2001). Auf diesem Wege können sogar noch weitreichendere Daten gesammelt werden.

Zu den ethischen Prinzipien pädiatrischer Studien zählt die Prämisse, dass der potenzielle Schaden durch eine möglichst geringe Teilnehmerzahl zu begrenzen ist und dennoch soll aus

der Datenmenge valide Information gewonnen werden (European Medicines Agency 2009). Vielversprechende Methoden zur Optimierung von Studienplänen in diesem Sinne bieten Modeling und Simulationen. Als Modeling ist die mathematische Beschreibung und Quantifizierung eines Systems zu verstehen. Simulation bezieht sich auf den Einsatz eben dieses Modells um quantitative Vorhersagen zu einem Ereignis treffen zu können. Modeling und Simulation (M&S) basiert auf der Sammlung von Daten aus nichtklinischen, klinischen und bibliographischen Quellen, Überprüfen einer getroffenen Annahme und Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Simulation. Modelle können dazu dienen, verschiedene Szenarios des pädiatrischen Prüfplans im Vorfeld zu evaluieren. Das Modell einer Erkrankung kann unter Umständen die Frage der Übertragbarkeit der Parameter der Erkrankung auf andere Altersgruppen erleichtern und damit also Extrapolation ermöglichen. Dazu müssen Natur der Krankheit und Effekt der Therapie in den betreffenden Altersklassen gleich sein. Die Möglichkeit zur Extrapolation entscheidet über die Art und Natur der nachfolgend durchzuführenden Studien. Mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle lassen sich die Konzentrations-Wirkungsverhältnisse zwischen Patientenpopulationen besser vergleichen. So haben sich Modeling und Simulationen als wichtiges Hilfsmittel hervorgetan, um pädiatrisches Studiendesign zu optimieren (*study optimisation tool*), die passende Studienart aufgrund der vorliegenden Daten zu finden (*decision tool*) oder den Informationsgewinn aus wenigen klinischen Daten zu verbessern (*data analysis tool*). Abbildung 2 illustriert die Möglichkeiten von Modeling und Simulation in klinischen Studien. Durch diese Verfahren alle verfügbaren Daten optimal zu nutzen, können Interventionen an Kindern reduziert und das Studiendesign dementsprechend optimiert werden (Manolis et al. 2011).

Abbildung 2: Die Rolle von Modulation und Simulation im pädiatrischen Studienprotokoll



Quelle: Manolis et al. (2011)

Eine voraussetzende Grundlage zur Durchführung randomisierter, kontrollierter Studien ist die klinische *Equipoise*, also die Meinungsverschiedenheit unter medizinischen Fachleuten bezüglich der Überlegenheit zweier verfügbarer Therapieoptionen für eine bestimmte Erkrankung (Freedman 1987). In der Neonatologie stellen *active controlled trials* (ACTs) und *placebo controlled trials* (PCT) die beiden gängigsten Studienformen dar, wobei von Prüfern placebokontrollierte Studien eher vermieden werden, wenn eine aktive Wirksubstanz für die vorliegende Indikation vorhanden ist, um die Risiken für die Kinder im Kontrollarm zu minimieren (Amin et al. 2008). Möchte man eine neue Substanz hinsichtlich ihrer Wirksamkeit mit einer bereits etablierten Substanz vergleichen, so macht dies nur Sinn, wenn die Wirksamkeit der Standardsubstanz vorab ihrerseits in einer placebokontrollierten Studie erwiesen wurde (Ellenberg 2000). Andernfalls könnten im Rahmen eines ACT zwei unwirksame Stoffe miteinander verglichen werden. Beispiele solcher Studien, in denen ein Komparator eingesetzt wurde, dessen Effektivität und Sicherheit nicht im Vorfeld evaluiert worden war, finden sich in der Neonatologie bei Henderson-Smart und Steer (2000), Subhedar und Shaw (2003) oder Osborn (2005). Zum aussagekräftigen Vergleich im Zuge eines ACT ist also eine valide geprüfte Substanz heranzuziehen, welche in der Neonatologie selten zur Verfügung steht (Amin et al. 2008). Eine Alternative könnte ein dreiarmliges Design bieten, das jeweils das Standardtherapeutikum sowie den neuen Wirkstoff mit einem Placebo kontrolliert und im dritten Arm die beiden Substanzen miteinander (Gomberg-Maitland et al. 2003). Placebokontrollierte Studien (PCT) bieten nicht nur eine hohe Aussagekraft, sondern kann hier ein signifikanter Effekt bereits mit einer geringeren Teilnehmerzahl nachgewiesen werden,

weshalb diese Studienart sehr häufig eingesetzt wird (Chiodo et al. 2000). Existiert keine Standardtherapie zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung, kann der Einsatz einer *PCT* als gerechtfertigt betrachtet werden. Ist jedoch eine Therapie bereits etabliert, jedoch liegt für diese keine Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, oder das Nebenwirkungsprofil der Standardsubstanz erweist sich ungünstig im Verhältnis zum Nutzen, kann ebenfalls eine *PCT* ihre Berechtigung finden, es sei denn es handelt sich um eine lebensbedrohliche Situation. Letzteres ist, wie bereits erwähnt, in der Neonatologie häufiger der Fall (Amin et al. 2008). Treffen alle diese Umstände jedoch nicht zu, können nur die später beschriebenen Kriterien der Deklaration von Helsinki die Entscheidung zum Einsatz einer placebokontrollierten Studie rechtfertigen (Ferriman 2001).

Alternative Studiendesigns bieten über die herkömmlichen *PCTs* und *ACTs* hinaus, die Möglichkeit einer Involvierung sensibler Patientengruppen, da sie den ethischen Anforderungen zur Risikominimierung begegnen. Beispiele sind placebokontrollierte Studien mit verändertem Randomisierungsschema im Sinne einer 2:1 oder 3:1 Randomisierung zugunsten der aktiven Substanz (Palmer 1999) oder die *play the winner* - Randomisierung, die im Verlauf der Studie das Randomisierungsschema dem *Outcome* anpasst und so die Wahrscheinlichkeit für das teilnehmende Kind, die effektivere Therapie zu erhalten, entsprechend ihrem Erfolg erhöht (Rosenberger 1999). Ähnlich verläuft die „drop the loser“ Randomisierung, die das Risiko eine unterlegende Substanz zu erhalten, noch effektiver minimiert (Coad 2005). So bilden alternative Designs einen Baustein bei der Planung ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Studien mit Früh- und Neugeborenen.

Gemäß der Richtlinie ICH E11 richtet sich die Wahl des passenden Studientyps nach der Übertragbarkeit der Charakteristika von Krankheit und Therapie. Entsprechen Indikation(en), Pathogenese und therapeutischer Endpunkt in der Behandlung von Kindern jenen älterer Populationen, können unter Umständen deren Daten zur Wirksamkeit extrapoliert und klinische Effizienzstudien vermieden werden. Bei abweichenden Serumspiegel-Effektbeziehungen können ergänzende pharmakodynamische Daten eingeholt werden. Im Allgemeinen werden Pharmakokinetikstudien zur Dosisfindung und Formulierung herangezogen und aufgrund der höheren klinischen Validität an erkrankten Kindern durchgeführt. Bei gegebener Linearität der Pharmakokinetik bei Erwachsenen ist möglicherweise der Einsatz von Studien mit Einfachdosen bereits ausreichend, anderenfalls ist bei nicht gegebener Linearität die empirische Ermittlung der *steady state* -Verhältnisse erforderlich.

Bei der Angabe der Dosierungsempfehlung wird zur besonderen Vorsicht geraten, wenn es sich um Wirkstoffe mit engem therapeutischem Fenster handelt und eine Dosierung in Milligramm

pro Quadratmeter Körperoberfläche angegeben wird. Mess- oder Berechnungsfehler der Körperoberfläche sind weit verbreitet.

Bei der Untersuchung der Wirksamkeit sollen Besonderheiten der pädiatrischen Altersgruppen in Betracht gezogen werden. Es ist unter Umständen notwendig für die einzelnen Subpopulationen spezifische Endpunkte zu evaluieren und geeignete Messmethoden zu validieren. Dies gilt insbesondere für die Neonatologie, da sich Manifestationen von Erkrankungen hier bedeutend von denen der anderen Altersgruppen unterscheiden können. Langzeitbeobachtungen können negative Einflüsse der Arzneimittelanwendung auf Reifung und Entwicklung aufdecken. Durch die Dynamik der physiologischen kindlichen Prozesse kann sich ein Nebenwirkungsprofil grundlegend von dem der Erwachsenen unterscheiden. Es wird in den Richtlinien empfohlen, entsprechende Pharmakovigilanzstudien durchzuführen (zu allem: European Medicines Agency 2001).

4.3.3. Altersklassifikationen

Die Heterogenität der pädiatrischen Population macht eine Einteilung der Teilnehmergruppen bei der Planung der Studie erforderlich. Welche Altersgruppen in die Studien eingeschlossen werden, hängt zum Großteil von dem zu untersuchenden Präparat ab. Bei der Untersuchung physiologischer Effekte kann eine sinnvolle Einteilung der Studiendaten von der biologischen Entwicklung abhängig sein. So ist es möglich die pharmakokinetischen Kategorien der Änderung der *Clearance* anzupassen, wenn die Eliminationswege vollständig bekannt sind. In anderen Fällen kann es angezeigt sein, Daten über mehrere Altersstufen hinweg zu erfassen um einen Alterseffekt als kontinuierliche Kovariante darstellen zu können. Diese Stratifizierung der Altersklassen oder Klassen physiologischer Evolution kann eine größere Teilnehmeranzahl erforderlich machen. Dies sowie die Tatsache, dass einzelne Teilnehmer von einer Klasse in die nächste wechseln können, ist bei der Studienplanung in Erwägung zu ziehen. Die oben genannten Definitionen der Pädiatrischen Untergruppen laut der Europäischen Arzneimittelagentur ist nur eine der möglichen Einteilungen (European Medicines Agency 2001).

4.3.4. Ethische Prinzipien zur Durchführung klinischer Studien in der Neonatologie

Die relevanten ethischen Prinzipien zur Durchführung klinischer Studien im Kindesalter beruhen unter anderem auf Dokumenten wie der Deklaration der World Medical Association von Helsinki, sowie der UN-Kinderrechtskonvention. Diese sind in der ICH Richtlinie E6

betreffend die Gute Klinische Praxis zusammengefasst und durch das Dokument ICH E11 ergänzt. Grundlegend sind die von der UNESCO proklamierten Rechte auf Achtung und Schutz des Lebens und der bestmöglichen medizinischen Versorgung. Dazu bedarf es der wissenschaftlichen Evaluierung der Therapiemöglichkeiten zum Einsatz von evidenzbasierter Medizin (Kurz 2001). Besonders in der Neonatologie besteht akuter Bedarf an Forschung, da hier Evidenz in jüngerer Vergangenheit beim Einsatz von Arzneimitteln gefehlt hat. Einschlägige Institutionen, wie das Royal College of Paediatrics and Child Health statieren den Forschungsbedarf wie folgt: “Evidence based medicine is crucial for the effective management of patients. New-born babies and infants do not deserve to be treated on the basis of poorer quality evidence compared to older children and adults.“ (Royal College of Paediatrics and Child Health, 1999).

Randomisierte, kontrollierte Studien spielen hier eine zentrale Rolle, um die nötige Aussagenkraft des Ergebnisses sicherzustellen. Es ist als wenig ethisch anzusehen, schlecht geplante Studien durchzuführen, deren Aussage es an Validität mangelt. Bedenken, die im Zusammenhang mit RCTs auftreten, betreffen die zusätzlichen Interventionen, wie zum Beispiel Injektionen in der Kontrollgruppe, die ja im ungünstigsten Fall lediglich ein Placebo enthalten. Das Kind hat also ein 50 prozentiges Risiko eine Injektion mit einem unwirksamen Agens zu erhalten. Wird die Standardtherapie mit einem neuen Präparat randomisiert, bleibt dennoch das gleiche Risiko, eine weniger effektive Therapie zu erhalten (Allmark et al. 2001). Zwei Argumente sprechen dennoch für den Einsatz dieser Studienart. Einerseits werden die Studiendesigns weiterentwickelt und so die Nachteile für die Kontrollgruppe minimiert, wie in den vorangegangenen Kapiteln genauer erläutert wurde. Andererseits gibt es Studien, die darauf hinweisen, dass bereits der Einschluss in das Studienprogramm eine Besserstellung für die Kontrollgruppe gegenüber nichteingeschlossenen Patienten darstellt (Albert et al. 1997; Jha et al. 1996). Dies konnten Schmidt et al. auch bei Frühgeborenen feststellen. Vermutet wird, dass die intensivere und besser koordinierte Betreuung im Rahmen einer Studie einen günstigeren Einfluss auf das Therapieergebnis bewirkt (Schmidt et al. 1999).

Dem Recht auf bestmögliche, also evidenzbasierte medizinische Versorgung steht vermeintlich das ethische Prinzip des Georgetown Mantras auf Recht der Patientenautonomie entgegen, wonach jeder Patient zur Wahrung seiner Würde selbst über seinen Körper bestimmen können soll und dementsprechendes Mitspracherecht eingeräumt werden muss (Holderegger 2002). Dies ist auf inkompetente Patientengruppen wie Früh- und Neugeborene nicht übertragbar. Dennoch muss dies nicht den Ausschluss aus der medizinischen Forschung bedeuten, wenn die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden. Es ist eine entsprechende Balance

zwischen Verletzung der persönlichen Integrität und dem Nutzen für eine Verbesserung der medizinischen Versorgung durch sorgfältige Planung und Überwachung zu finden. Insbesondere wenn kein alternativer Weg zur Beantwortung einer therapeutischen Fragestellung gefunden werden kann, ist der Einschluss von Kindern in die klinische Forschung gerechtfertigt (Sauer 2005). Die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen werden in den diversen Richtlinien zusammengetragen und erläutert. Unter Punkt 20 der Deklaration von Helsinki heißt es somit: “Medizinische Forschung mit einer vulnerablen Gruppe ist nur gerechtfertigt, wenn das Forschungsvorhaben auf die gesundheitlichen Bedürfnisse oder Prioritäten dieser Gruppe reagiert und das Forschungsvorhaben nicht an einer nicht-vulnerablen Gruppe durchgeführt werden kann. Zusätzlich sollte diese Gruppe in der Lage sein, aus dem Wissen, den Anwendungen oder Maßnahmen Nutzen zu ziehen, die aus dem Forschungsvorhaben hervorgehen.” (www.infofueraerzte.at)

Zu beachten ist allerdings der Unterschied zwischen therapeutischer und nichttherapeutischer Forschung. Während erstere dem direkten Nutzen des Patienten dient, ist die nichttherapeutische Forschung lediglich dazu geeignet, das Wissen zu vermehren ohne von direktem Vorteil für den Patienten zu sein. Dementsprechend ist ein erhöhtes Risiko lediglich dann akzeptabel, wenn für den Patienten der direkte Nutzen überwiegt. So kommen im Rahmen der nichttherapeutischen Forschung lediglich Methoden von minimalem Risiko in Frage, wie Beobachtung, Befragungen (sofern möglich), Urinproben, sowie Blutproben, die routinemäßig statt zusätzlich gewonnen werden (McIntosh 2004).

Die implementierten geltenden Richtlinien sollen demzufolge Kindern Schutz gewähren und ihr bestes Interesse im Rahmen klinischer Forschung wahren, was deren beschränkte Konsensfähigkeit und sensible Physiologie notwendig machen. Die Einhaltung der enthaltenen Rahmenbedingungen sowie die gute Planung der Studien mit Aussicht auf Nutzen für die Teilnehmer liegen in der Verantwortung der Industrie, der Behörden, der medizinischen Fachkräfte und werden von einer Ethik Kommission überwacht (VO (EG) 1901/2006). Weitere Kernaussagen der Richtlinie ICH E11 zur Durchführung klinischer Studien in der pädiatrischen Bevölkerung werden wie folgt zusammengefasst:

Zur Rekrutierung der Kinder für Studienzwecke darf kein unangemessener Anreiz, wie etwa Bezahlung, geboten werden.

Es wird überdies gefordert, wann immer dies möglich ist, Studien zuerst an älteren Patientenpopulationen durchzuführen, bevor sensiblere Gruppen miteinbezogen werden.

Da Kinder nur begrenzt konsensfähig sind, sind zum Einholen der obligatorischen Einverständniserklärung im Vorfeld Aufklärung und Beratung entweder altersentsprechend

und im entsprechenden Rahmen oder mit den Eltern von erfahrenem und einfühlsamen Personal durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der dynamischen Veränderungen ihrer Physiologie sollen bei Kindern altersgerechte Methoden zum Einsatz gebracht werden, wobei der Minimierung des Risikos und des Schmerzes besondere Bedeutung zukommt. Hierzu werden die Studienprotokolle an die entsprechende Altersgruppe adaptiert und beinhalten eine besondere Methodik zur Stress- und Schmerzreduktion.

Die Studienplanung soll jede Möglichkeit eines potenziellen Risikos für die teilnehmenden Kinder im Vorfeld in Erwägung ziehen und respektive dessen die Teilnehmerzahl so gering wie möglich halten, ohne dabei die Aussagekraft aufs Spiel zu setzen. Ebenso ist die Zahl der durchzuführenden Interventionen zu beschränken. Um dennoch auftretenden unerwünschten Ereignissen kompetent begegnen zu können, sollte die Evaluierung und das Management dieser in den Händen speziell geschulten Personals liegen. Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien mit Kindern wird von der Studienleitung ebenso wie vom Fachpersonal gefordert.

Im Sinne der Stressminimierung ist für eine entsprechende Umgebung zu sorgen, die nicht nur kindgerecht und spielerisch gestaltet sein sollte, sondern wenn möglich auch Vertrautheit bieten sollte (European Medicines Agency 2001).

4.3.5. Physiologische Besonderheiten Früh- und Neugeborener und diesbezügliche Empfehlungen

In diesem Abschnitt sollen zunächst die physiologischen und pathophysiologischen Charakteristika von Früh- und Neugeborenen dargestellt und erläutert werden. Die bedeutendste physiologische Besonderheit dieser Patientengruppe ist die Organunreife zum Zeitpunkt der Geburt, deren Grad vom Gestationsalter, dem Vorliegen eines pathologischen Zustandes oder intrauteriner Wachstumshemmung verstärkt werden kann. Funktion und Reife der Organe sind essentielle Parameter der Pharmakokinetik und –dynamik und damit ausschlaggebend für Wirksamkeit und Toxizität eines Wirkstoffes im Organismus (European Medicines Agency 2009). Durch den Mangel an evidenzbasierter Pharmakotherapie unterliegen Neugeborene dem erhöhten Risiko, dass den spezifischen Ansprüchen, welche die perinatale Physiologie stellt, unzureichend Beachtung geschenkt wird. Wissen um den Effekt der Organreife ist allerdings essentiell um Voraussagen zur Pharmakokinetik und damit resultierenden Plasmakonzentrationen treffen zu können (Allegaert 2014). So kann es zum Beispiel bei Neugeborenen vorkommen, dass die metabolische *Clearance* bereits erfolgt, die entsprechende Eliminierung der entstehenden, eventuell sogar aktiven Metaboliten jedoch noch

unreif ist. Auf diese Weise können beim Neugeborenen Stoffe wie O-Demethyltramadol oder Morphinglucuronid beim Einsatz der entsprechenden Analgetika akkumulieren (Allegaert et al. 2011).

Die perinatale Ontogenese bewirkt rasche und dynamische Veränderungen der Absorptions-, Verteilungs-, Metabolisierungs- und Eliminationsprozesse, was eine hohe interindividuelle Variabilität im Zusammenhang mit der pharmakokinetischen Antwort bewirkt. Um die Sicherheit und Wirksamkeit bei Neugeborenen beurteilen zu können, muss die Beziehung zwischen verabreichter Dosis und der resultierenden Plasmakonzentration pro Zeiteinheit erfasst werden. Physiologische Faktoren, die Einfluss auf die Plasmakonzentration nehmen, sind die verabreichte Dosis, die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes, das Verteilungsvolumen und die Eliminationskonstante. Die Zusammenhänge sind in den Formeln 1 und 2 dargestellt (Alcorn und McNamara 2003):

Formel 1: Plasmakonzentration nach mehrmaliger oraler Gabe

$$C_{pl} = \frac{\frac{FD}{\tau}}{Cl}$$

Formel 2: Plasmakonzentration nach einmaliger oraler Gabe

$$C_{pl} = \frac{Fk_a D}{V_d(k_a - k_e)} \left(e^{-\left(\frac{Cl}{V_d}\right)t} - e^{-(k_a t)} \right)$$

C_{pl} beschreibt die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t , F steht für die Bioverfügbarkeit der betreffenden Substanz, D beschreibt die Dosis, τ ist der Verabfolgungsintervall. Cl steht für die *Clearance* und ist das Produkt aus Verteilungsvolumen V_D und der Eliminationskonstante k_e . Demzufolge haben Veränderungen in der Körperzusammensetzung, Durchblutung, Gewicht, Organfunktion weitreichenden Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration im Plasma. Auch äußere Faktoren, wie Frühgeburtlichkeit, Medikation inklusive intrauteriner Wirkstoffexposition bei medikamentöser Behandlung der Mutter, Ernährung und pathologische Disposition bewirken Alterationen der Organfunktion und -reife (Alcorn und McNamara 2003). Das Ausmaß, in dem sich ein termingeborenes Kind von einem frühgeborenen in seiner Physiologie unterscheidet, korreliert direkt mit der Dauer der Schwangerschaft (Van den Anker 1996).

In der klinischen Entwicklung müssen bei Einschluss Früh- und Neugeborener all diese Faktoren der perinatalen Physiologie sorgfältig evaluiert werden, um die Sicherheit und das Interesse der Probanden zu wahren. Auch Langzeiteffekte und nachteilige Auswirkungen sollen durch entsprechende Pharmakovigilanz aufgedeckt werden, da pharmakologische Interventionen in der Neonatologie eine sensible Periode in der Entwicklung des Kindes betreffen. Zumindest bis ins Schulalter ist ein entsprechendes *Follow-Up* vorzusehen (European Medicines Agency 2009).

Im Folgenden werden die Besonderheiten der einzelnen Organsysteme Früh- und Neugeborener und diesbezügliche Empfehlungen besprochen.

Herzkreislaufsystem

Betreffend das kardiopulmonale System sind als spezifische Aspekte der Neonatologie die Unreife von Herz und Lunge, sowie deren physiologischen Veränderungen durch die Geburt besonders zu beachten. Beim Einschluss Früh- und Neugeborener in klinische Studien ist ein allfälliger Effekt der geprüften Substanzen auf die sensiblen Reifungsprozesse dieser Organe in Betracht zu ziehen. Ebenso muss umgekehrt bedacht werden, dass ein gewisser Grad an Unreife des kardiopulmonalen Systems Einfluss auf die Kinetik und eventuell auch auf die Pharmakodynamik des Wirkstoffes haben kann.

Die Tatsache, dass im Zuge der Geburt die Lunge erstmalig belüftet wird und der Kreislauf vom mütterlichen abgekoppelt wird, geht mit einer erhöhten kardialen Auswurfraction sowie verstärkter Organdurchblutung einher und bedingt damit eine partielle Erhöhung der hepatischen und renalen *Clearance*. Eine unvollständige Belüftung der Lungen kann demzufolge die Auswurfleistung des kindlichen Herzens mindern oder sogar zu einer ventrikulären Dysfunktion führen. Dies, wie auch ein persistierender Ductus Arteriosus hat eine Minderdurchblutung der Organe zufolge. Pharmakologische Studien müssen daher das Reifestadium des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt berücksichtigen, ebenso die postnatalen Entwicklungsprozesse von Herz und Lunge und den Schluss des Ductus Arteriosus.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt ist die partielle Unreife kardiovaskulärer sympathischer Rezeptoren bei Neugeborenen. Hier kann eine eventuell auftretende Desensitierung Dosisanpassungen notwendig machen. Missbildungen des Myokards von Neugeborenen können zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen und das Risiko für *Torsade-de-Pointes* Arrhythmien erhöhen. Der aktuelle klinische Zustand der Patienten kann eine weitere Unterteilung in entsprechende Patientenuntergruppen notwendig machen. Adäquate

Langzeitbeobachtungen sind im Studienprotokoll vorzusehen, um potenzielle Langzeiteffekte aufzudecken und zu evaluieren (European Medicines Agency 2005).

ZNS

Wichtige Entwicklungsschritte des menschlichen Gehirns treten in zwei Phasen auf und umfassen Proliferation, Migration, Organisation und Myelinisation der Neuronen. Die Plastizität des menschlichen Gehirns wird durch die exakte Balance aus neuronaler Proliferation und Apoptose gestaltet. Glutaminsäure als exzitatorischer Neurotransmitter spielt durch Wirkung auf NMDA Rezeptoren die Hauptrolle als Vermittler dieses komplexen Prozesses. Neben der Glutaminsäure tragen auch andere Neurotransmitter die Kontrolle und Modulation der neuronalen Entwicklung mit. Diese wären GABA, Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, Opioide und Adenosin. Da der Stoffwechsel dieser Substanzen häufig durch Pharmakotherapeutika beeinflusst wird, ist es umso wichtiger potenzielle negative Einflüsse auf die Entwicklung des Gehirns bei der Planung klinischer Studien zu evaluieren, wenn Früh- und Neugeborene involviert werden. Ein Beispiel ist die Gefahr der Provokation einer Hypophyseninsuffizienz durch die Gabe von Dopamin, welches die Sekretion von steuernden Hypophysenhormonen unterdrückt. Ein weiteres Beispiel ist die medikamenteninduzierte verstärkte GABA-Aktivität oder die Hemmung exzitatorischer Reize durch Glutamat. Durch die Unterbindung synaptischer Reizleitung kann dies neurodegenerative Effekte im unreifen Gehirn nach sich ziehen.

Ein wichtiger Aspekt der Reifung des ZNS ist die Ausbildung der Blut-Hirnschranke als physiologischer Schutz vor schädlichen Substanzen. Diese ist altersabhängig und ihre Effektivität dementsprechend unterschiedlich ausgeprägt bei Früh- und Neugeborenen, was zu signifikant unterschiedlicher Verteilung aktiver Substanzen und/oder deren Metaboliten in das kindliche Gehirn zur Folge haben kann. Bei der Erprobung pharmakologischer Substanzen an Früh- und Neugeborenen ist es daher wichtig, den ungebundenen Anteil eines aktiven Stoffes und/oder aktiver Metaboliten zu kennen. Eine verminderte Expression des Transporters P-Glycoprotein, der für den Auswärtstransport hydrophober Substanzen aus den Zellen verantwortlich ist, kann eine erhöhte Verteilung potenzieller Substrate dieses Transporters in das ZNS verursachen. Eine verminderte Expression tritt bei Neugeborenen auf, daher ist auf potenzielle Transportersubstrate im Studienprotokoll besonders zu achten.

Das kindliche Gehirn im perinatalen Entwicklungszustand reagiert empfindlich auf Hypoglykämien, da es durch die erhöhte Stoffwechselrate besonders auf ausreichende Glukoseversorgung angewiesen ist. Wirkstoffe, die einen senkenden Einfluss auf die

Blutzuckerkonzentration haben können, sollten als Risikofaktoren für die Gehirnentwicklung in Betracht gezogen werden. Ebenso schädlich kann sich eine Substanz auswirken, die Bilirubin aus ihrer Albuminbindung zu verdrängen vermag. Bei Neugeborenen kann dies zu einer Bilirubinzephalopathie und damit zu schweren neuronalen Schäden führen. Dies gilt in gleichem Maße für Substanzen, die die Blut-Hirnschranke beeinträchtigen oder den Bilirubinspiegel als solchen erhöhen. All diese Faktoren, die zur Auslösung des sogenannten Kernikterus führen, müssen bei der Planung von klinischen Studien beachtet werden.

Vasoaktive Substanzen, welche die zerebrale Durchblutung und damit die Sauerstoffversorgung im Gehirn herabsetzen, können einen verstärkten negativen Einfluss bei Früh- und Neugeborenen haben, da die Autoregulation der Durchblutung im unreifen Gewebe beschränkt ist. Entsprechende Effekte müssen bedacht werden beim Einsatz potenziell vasoaktiver Substanzen um neuropathologische Folgen zu vermeiden.

Ein weiterer Aspekt der neurologischen Entwicklung ist das wiederholte Einwirken von Schmerzreizen auf das kindliche Gehirn und der damit verbundenen Veränderung der Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, sowie der gesteigerten Aktivierung exzitatorischer Aminosäuren, die wiederum schädigend auf das neuronale Gewebe wirken. Nicht-invasive und schmerzfreie Interventionen sind auch aus diesem Grund zu bevorzugen.

Negative Einflüsse auf das ZNS und deren Auswirkungen können unter Umständen erst nach einiger Zeit, eventuell erst nach Jahren auftreten. Entsprechende Studiendesigns sollten daher eine entsprechende Langzeitbeobachtung vorsehen (zu allem: European Medicines Agency 2006).

Niere

Die glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und Reabsorption stellen die Hauptmechanismen der renalen Elimination dar, welche zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig entwickelt sind (Gallini et al. 2000). Die Entwicklung der Nieren ist ein Prozess, der bis über die Geburt hinaus andauert, wobei die Nephrogenese mit der 36. Schwangerschaftswoche abgeschlossen ist (Haycock 1998). Eine Geburt vor der 36. Schwangerschaftswoche bedeutet daher kompromittierte renale Elimination aufgrund der unvollständigen Nephrogenese (Bueva et al. 1994). Die Reifung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wird mit den hämodynamischen Veränderungen der Geburt angeregt und erreicht nach 14 Tagen ein Ausmaß von 20 bis 30 Milliliter pro Minute und im zweiten Lebensjahr sind die Werte eines Erwachsenen bereits erreicht (Arant 1978). Sie hängt im Wesentlichen vom Gestationsalter ab, weniger vom

postnatalen Alter (van den Anker 1996). Bei der Beurteilung der Eliminationskapazität eines Frühgeborenen ist dieser Entwicklungsrückstand zu berücksichtigen, da auch einige Zeit nach der Geburt ein Frühgeborenes eine geringere GFR aufweist, als ein Termingeborenes (Aperia et al. 1981). Die Fähigkeit den Harn zu konzentrieren ist zum Zeitpunkt der Geburt ebenso unausgereift, wie die Größe der Tubuli begrenzt und der peritubuläre Blutfluss unzureichend ist. Zudem wird die Funktion der Tubuli durch den erniedrigten pH-Wert des Harns weiter eingeschränkt (Warner 1986). Die verzögerte Reifung der Prozesse kann signifikanten Einfluss auf die renale Elimination haben und die Nierenfunktion soll im Rahmen klinischer Studien entsprechend überwacht werden. Dazu sind nicht-invasive Methoden vorzuziehen, wenn die zu untersuchende Substanz dies ermöglicht (European Medicines Agency 2009).

Leber

Biotransformationen in der Leber bestimmen über die Fähigkeiten des Neugeborenen Stoffe aus dem Plasma zu eliminieren. Die biochemischen Prozesse der Phase I und II Reaktionen, also die CYP Reaktionen, Glucuronidierung, Sulfatierung, Acetylierung und Konjugation mit Glutathion unterliegen signifikanten postnatalen Veränderungen. Genetischer Polymorphismus und Enzyminhibition oder -induktion alterieren ebenso die Metabolisierungsraten dieser Kinder (Alcorn und McNamara 2003).

Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Expression der CYP450 Enzyme 1A2, 2D6 und 3A4 gering und reift in den ersten Lebensmonaten auf bis zu 80% der Erwachsenenwerte (Lacroix et al. 1997; Sonnier 1998; Treluyer et al. 1991). Die Phase II Reaktionen sind zum Zeitpunkt der Geburt unterschiedlich weit entwickelt. Die Glucuronidierung ist fetal kaum aktiv und erreicht im Alter von drei Monaten ein Viertel ihrer Kapazität (Coughtrie et al. 1988). Sulfatierung und Konjugation mit Glutathion sind hingegen effizient arbeitende Eliminationswege der hepatischen Metabolisierung und stellen so wichtige Routen der perinatalen Clearance (Pacifici et al. 1993; Faulder et al. 1987). Interindividuelle Unterschiede in der Reifung und Ausbildung der enzymatischen Elimination ziehen ebenso Variationen in der oralen Bioverfügbarkeit nach sich, was Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Toxizität der Arzneimittelanwendung bei Früh- und Neugeborenen haben kann (Alcorn und McNamara 2003). Dementsprechend ist bei der Planung klinischer Studien auf jegliche Faktoren, die Einfluss auf die Enzymexpression haben, wie zum Beispiel Medikation der Mutter in der Schwangerschaft, Rücksicht zu nehmen. Sollte die Bildung aktiver Metaboliten bekannt sein, ist dem Prüfer angeraten, im Vorfeld diesbezügliche in-vitro Studien durchzuführen (European Medicines Agency 2009).

Gastrointestinaltrakt

Die Absorption von Stoffen aus dem Gastrointestinaltrakt wird insbesondere von Faktoren wie dem pH-Wert, der Motilität, der Sekretion von Enzymen aus dem Pankreas, dem Magen, der Gallenblase und dem Duodenum sowie der mikrobiologischen Flora beeinflusst und sind beim Neugeborenen größtenteils unreif und variabel (Besunder et al. 1988). Auch nach der Geburt ist die Entwicklung der gastrointestinalen Absorption uneinheitlich und von verschiedenen äußeren Faktoren beeinflussbar, wie Krankheit oder genetische Dispositionen. Generell ist die enterale Absorption bei Früh- und Neugeborenen herabgesetzt (Dumont 1994).

Der pH-Wert des Magens zum Zeitpunkt der Geburt liegt mit 6 bis 8 deutlich über dem eines Erwachsenen und fällt in den ersten 48 Stunden auf Werte um 1 bis 3, um in den anschließenden Monaten wieder anzusteigen (Agunod et al. 1969). Der pH-Wert eines Erwachsenen wird erst wieder mit zwei Jahren erreicht (Deren 1971). Diese Umstände verändern die Löslichkeit und in weiterer Folge die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen in Abhängigkeit ihres pK_s . Folglich können bei erhöhtem pH-Wert schwache Basen wesentlich schneller resorbiert werden, was die erhöhte Bioverfügbarkeit von Ampicillin und Penicillin G verursacht. Im Gegenzug dazu sind schwache Säuren wie Phenobarbital schlechter verfügbar bei erhöhten pH-Werten. (Morselli et al. 1980).

Substanzen, die auf Solubilisierung durch Gallensäure angewiesen sind um absorbiert werden zu können, sind bei Neugeborenen schlechter verfügbar, da die Gallenfunktion zunächst unzureichend vorliegt (Barbara et al. 1980). Auch die Motilität des Gastrointestinaltraktes beeinflusst die Absorption von Stoffen und ist beim Neugeborenen herabgesetzt, was in einer verringerten Transitzeit resultiert (Berseth 1989). Daraus lässt sich schließen, dass die Bioverfügbarkeit peroraler Wirkstoffe schwierig vorauszusagen ist, da einerseits eine verzögerte Magenentleerung die Bioverfügbarkeit herabsetzt, die verlängerte Transitzeit durch die einzelnen Abschnitte des Dünndarms jedoch einen gegenteiligen Effekt aufweist (Alcorn und McNamara 2003).

Verteilungsvolumen

Veränderungen in der Körperzusammensetzung ziehen signifikante Veränderungen der Verteilung von Substanzen in den einzelnen Kompartimenten nach sich. Die Körperzusammensetzungen vom Zeitpunkt der Geburt bis ins Erwachsenenalter sind in Abbildung 3 aufgeführt. Während beim Neugeborenen der Anteil des Körperfetts lediglich 14 Prozent beträgt und das Körperwasser noch deutlich erhöht ist, verdoppelt sich der Wert des

Körperfettes nahezu in den ersten vier Lebensmonaten und der Anteil des Körperwassers sinkt beträchtlich (Geigy Scientific Tables 1981).

Abbildung 3: Entwicklungsabhängige Veränderungen der Körperzusammensetzung

Age	Body mass (kg)	Water	Protein	Fat
Newborn: full-term	3.5	74	11	14
4 months	7.0	61.5	11.5	27
12 months	10.5	60.5	15	24.5
Adult	70	55–60 ^b	–	–

Quelle: Geigy Scientific Tables, zitiert nach Alcorn und McNamara (2003)

Hieraus resultiert in der postnatalen Phase ein erhöhtes Verteilungsvolumen für hydrophile Wirkstoffe und kann eine Dosiserhöhung erforderlich machen. Durch die verminderte Proteinbindung bei Neugeborenen liegt ein höher ungebundener Anteil an Wirkstoff im Plasma vor, was wiederum in einem erhöhten Verteilungsvolumen resultiert (Alcorn und McNamara 2003).

4.3.6. Darreichungsformen in der Neonatologie

Beachtliche Unterschiede weisen auch die Möglichkeiten zur Applikation eines Arzneimittels bei Früh- und Neugeborenen im Gegensatz zu Erwachsenen auf. Die bekannten Administrationsformen sind nicht alle bei Kindern anwendbar, insbesondere gilt dies für die Jüngsten. Feste Arzneiformen zum Beispiel, die ein gewisses Maß an Schluckkoordination erfordern, sowie Arzneiformen, die gekaut werden müssen, können in dieser Patientengruppe nicht zur Anwendung gebracht werden. Kleinste zu verabreichende Mengen in Konzentrationen, die ursprünglich für Erwachsene entwickelt wurden, unvorhersehbare Bioverfügbarkeit durch Manipulation in der Anstaltsapotheke und Interaktionen, hervorgerufen durch Koadministration, sind einige Beispiele für Folgen der Unterrepräsentation der Neonatologie in der Arzneimittelentwicklung (Noel et al. 2012).

Die Kinderarzneimittelverordnung verlangt unter Artikel 15 Abs. 2 die Entwicklung passender Darreichungsformen und diese müssen bereits im Prüfplan enthalten sein (VO (EG) 1901/2006). Welche spezifischen Aspekte bei der Formulierung eines Arzneimittels zur

altersgerechten und sicheren Anwendung bei Früh- und Neugeborenen zu beachten sind, wird im Folgenden erläutert.

Nachstehende Punkte sind bei der Entwicklung einer kindgerechten Formulierung zu beachten:

- Minimale Frequenz der Wirkstoffapplikation
- Flexible Dosierungsformen für mehrere Altersklassen
- Geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Beschränkter Einsatz verträglicher Hilfsstoffe
- Bequeme, einfache und vollständige Applizierbarkeit
- Einfache Herstellung und Gewährleistung der Stabilität
- Kostenökonomie

(Committee for medicinal products for human use 2006).

Richtlinien zur Administration von Arzneimitteln im Zuge klinischer Studien an Früh- und Neugeborenen hat die Europäische Arzneimittelagentur in der *Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate* zusammengefasst. Dieser zufolge schließen Applikationsformen, die für Früh- und Neugeborene geeignet sind, orale zu kauende Formen aus, aber auch rektale Zubereitungen werden nicht routinemäßig eingesetzt aufgrund der unzureichenden Absorption über die rektale Mukosa in dieser Altersgruppe. Die intramuskuläre Anwendung ist ebenfalls auszuschließen aufgrund der Schmerzhaftigkeit. Die Wahl aus den verbleibenden Möglichkeiten, nämlich eine perorale, transdermale, topische und intravenöse Applikation ergibt sich aus dem klinischen Zustand des Kindes, der Charakteristik der Erkrankung und den chemischen Eigenschaften des Stoffes. Allerdings sind auch hier einige spezifische Besonderheiten zu beachten. Beispielsweise sind die Möglichkeiten zur intravenösen Applikation bei Früh- und Neugeborenen begrenzter als bei Erwachsenen, bedingt durch die Fragilität der Gefäße. Zugänge werden häufig an Füßen, Händen und an der Kopfhaut gelegt und müssen teilweise mehrfach genutzt werden, nämlich nicht nur zur Medikamentenapplikation, sondern auch zur Volumensubstitution und parenteralen Ernährung. Hier ist auf entsprechende Kompatibilität der Inhaltsstoffe zu achten. Bereits das Studienprotokoll sollte die entsprechenden technischen Einrichtungen zur intravenösen Verabfolgung an Neugeborenen spezifizieren. Spülungen der Zugänge mit Kochsalzlösung beeinflussen den Elektrolythaushalt und sind entsprechend zu kalkulieren, um Hypernatriämien zu vermeiden. Ebenso im Studienprotokoll zu beachten ist die eventuelle Adsorption des Wirkstoffes an Kanülenwände und damit das Risiko fehlerhafter Dosierungen.

Flüssige orale Applikationsformen sind die Darreichungsform der Wahl in der Neonatologie. Wenn möglich sollten sterile Einzeldosen eingesetzt werden um den Einsatz von Hilfsstoffen und Antioxidantien zu vermeiden. Bei Verabreichung über eine Sonde sind die Produkteigenschaften wie Viskosität, Partikelgröße, Adsorptionsverhalten und Wechselwirkungen zu ermitteln.

Im Falle der topischen Zubereitungsform, sind der Reifezustand der Haut zu beachten um eventuelle Toxizität durch übermäßige dermale Absorption resultierend in systemischen Wirkungen zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für Frühgeborene (zu allem: European Medicines Agency 2009).

Wenige Arzneimittel sind zur Anwendung in der Neonatologie entwickelt und daher in ihrer Form, Konzentration oder aufgrund der Hilfsstoffe ungeeignet. Man ist also gezwungen, die Arzneiform nachträglich zu manipulieren, zum Beispiel zu verdünnen oder zu lösen, damit sie für das Kind anwendbar wird. Diese Manipulationen können allerdings Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit, die Stabilität des Wirkstoffes und die Dosierungsgenauigkeit haben (Turner, Shah 2015; Turner 2011).

Ebenso sind eindeutige Richtlinien zum Einsatz von Hilfsstoffen wie Lösungsvermittler, Konservierungsstoffe und Antioxidantien gefragt (Turner 2011). Eine europäische Beobachtungsstudie hat festgestellt, dass ein Drittel aller Verschreibungen auf neonatologischen Stationen für Neugeborene potenziell toxische Hilfsstoffe wie Parabene, Propylenglykol oder Ethanol enthielten (Nellis et al. 2015).

Eine weitere, bereits angesprochene Problematik ist das Handling von sehr kleinen Volumina in Bezug auf die intravenöse Anwendung. Eine Studie fand 28 in der Pädiatrie angewendete intravenöse Arzneimittel, von denen weniger als 0,1 ml zur Bereitung der entsprechenden Dosierung eingesetzt werden müssen. Hier liegen häufige Dosierungsfehler durch die Messungenauigkeit begründet, wovon in dieser Studie rund ein Viertel der Kinder betroffen waren. In der Neonatologie werden geringe Dosierungen benötigt, die aus relativ hoch dosierten Stammlösungen bereit werden müssen. Diese Fehlerquellen könnten vermieden werden durch Entwicklung entsprechenden Equipments zum Umgang mit kleinsten Volumina und dem Bereitstellen entsprechender Stammlösungen (Uppal et al 2011).

Richtlinienkonform sollte der Heterogenität der verschiedenen Altersgruppen mit flexiblen Wirkstoffkonzentrationen bei der Planung klinischer Studien Rechnung getragen werden. Besonders für Injektionszubereitungen sind geeignete Ampullengrößen und Konzentrationen vorzusehen um eine nachträgliche Anpassung zu vermeiden. Auch auf die Verträglichkeit der Hilfsstoffe ist zu achten (European Medicines Agency 2009).

In Anbetracht der Tatsache, dass der Pädiatrische Prüfplan bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der klinischen Phase einzubringen ist und dieser bereits eine optimale Darreichungsform enthalten soll, können sich hieraus weitere Hürden für den Entwickler ergeben. Der Prüfplan ist gemäß Artikel 16 der Verordnung spätestens nach Abschluss der pharmakokinetischen Untersuchungen an Erwachsenen vorzulegen. Dies bedeutet, dass noch bevor der Nachweis zur Wirksamkeit für Erwachsene erbracht worden ist, bereits eine kindgerechte Darreichungsform zu entwickeln ist.

4.4. Anforderungen an das klinische Setting

Diese Beispiele spezifischer Aspekte der Neonatologie sollen hervorheben, dass an die Planung klinischer Studien in diesen Altersgruppen besondere Anforderungen gestellt werden und deren praktische Umsetzung zahlreiche Besonderheiten aufweist. Wie bei Legrand et al. beschrieben, wurden einige wichtige Voraussetzungen an das klinische Setting zur Durchführung von Studien in der Neonatologie identifiziert. Ein Expertenkomitee zählt in dieser Konsensusstudie unter anderem folgende Punkte auf, um die Durchführbarkeit pädiatrischer Studien zu gewährleisten:

- technische und personelle Kapazitäten der Pflegestation
- Möglichkeit zur Nachbetreuung der Patienten
- Ausbildungs- und Trainingskompetenz betreffend die geplante Studie
- Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien mit Neugeborenen
- fachliche Ausbildung des involvierten Personals
- Möglichkeiten zur Zusammenarbeit mit Fachexperten
- entsprechendes Qualitätsmanagement
- Öffentlichkeitsarbeit

(Legrand et al. 2014).

4.5. Netzwerke und Organisation klinischer Forschung in der Pädiatrie

Ein weiteres Ziel der Kinderverordnung stellt die Vernetzung von internationalen Organisationen und Forschungszentren dar. Durch die Zusammenarbeit der diversen Institutionen und Gruppen soll Informationsaustausch gewährleistet und doppelt durchgeführte Studien sollen verhindert werden (VO (EG) 1901/2006).

Eine dieser Organisationen ist die Standards für Research Child Health, auch StaR Child Health genannt. Von einer Gruppe aus Experten 2009 gegründet, führte die Organisation eine systematische Übersichtsarbeit betreffend existierender Richtlinien zur klinischen Forschung in der Pädiatrie durch. Das Ziel ihrer Arbeit war die Planung, Durchführung und Dokumentation pädiatrischer Studien zu verbessern. Bisher wurden bereits sechs Standards veröffentlicht, die diesbezügliche, evidenzbasierte Empfehlungen enthalten.

Eine ähnliche Initiative mit dem Namen Global Research in Pediatrics Network (GRIP) wurde von der Europäischen Union ins Leben gerufen, ebenfalls um Leitlinien für pädiatrische Studien zu entwickeln, Infrastrukturen für die Forschung zu schaffen, insbesondere für die Neonatologie. Insgesamt konnte die Europäische Arzneimittelagentur im Jahre 2011 an die 60 Netzwerke im europäischen Raum verzeichnen, die sich mit der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder befassen (Sampson et al. 2012.).

Mit Einführung der Kinderarzneimittelverordnung wurde auch ein Dachverband für diese Netzwerke implementiert, um deren Zusammenarbeit und Effektivität zu gewährleisten, genannt European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency, kurz Enpr-EMA (Ruperto et al. 2012).

5. Einfluss gesetzlicher Reglementierung auf die Arzneimittelentwicklung in der Neonatologie

Ob sich die behördlichen Bemühungen und die wachsende Zahl involvierter Kinder in Neuzulassungen für Früh- und Neugeborene ausgewirkt haben, soll in diesem Abschnitt untersucht werden.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat ein öffentliches Register für alle geplanten und durchgeführten pädiatrischen Studien in Form einer Datenbank angelegt. Dieses ist auf ihrer Homepage abrufbar und wird stetig aktualisiert. Laut dieser Datenbank sind seit Inkrafttreten der Verordnung bis Mai 2016 1345 aktuelle Entscheidungen zu Kinderprüfplänen, Zurückstellungen und Freistellungen vorliegend. Details zu den Entscheidungen werden im nachstehenden Kapitel genauer besprochen. Vorweg sei erwähnt, dass bis zum genannten Zeitpunkt 97 *Compliance Checks* erfolgreich absolviert wurden. Der *Compliance Check* bestätigt die Durchführung der betreffenden Studie gemäß ihres bewilligten Prüfplans und ist Voraussetzung zum Erlangen der Marktzulassung

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003916.pdf).

Diesbezüglich ist noch einmal anzumerken, dass die pädiatrischen Prüfpläne bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt eingereicht werden müssen. In vielen Fällen wird daher von Seiten der Antragsteller eine Zurückstellung beantragt und der Beginn der klinischen Studien an pädiatrischen Patientengruppen erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt. Teilweise geschieht dies aus Sicherheitsgründen, um weitere Daten zur Verträglichkeit und Toxizität abzuwarten, bevor Kinder miteinbezogen werden. In einigen Fällen werden auch die Ergebnisse der Wirksamkeitsstudien abgewartet, um Kinder nicht unnötigen Risiken auszusetzen (Mentzer 2014). Dies sind einige der Gründe, warum um Zurückstellung angesucht wird. Weitere Probleme bei der Durchführung berühren Berichten der Antragsteller zufolge Themen, wie

- Rekrutierung der Teilnehmer (36%),
- behördliche/gesetzliche Schwierigkeiten auf der jeweiligen nationalen Ebene (10,3%)
- Bedenken seitens der Ethikkommission (8%)
- Sicherheitsbedenken (6,5%)

(European Medicines Agency 2015).

Um diesen Problemen zu begegnen stellt die Arzneimittelagentur gemäß Artikel 26 der Kinderarzneimittelverordnung den Sponsoren und Prüfern wissenschaftliche Beratung frei zur Verfügung (VO (EG) 1901/2006). Seit Inkrafttreten der Verordnung hat sich bis 2014 die Zahl der Beratungsverfahren betreffend Kinder nahezu verfünffacht (European Medicines Agency 2015).

5.1. Charakterisierung pädiatrischer Studien seit Inkrafttreten der Verordnung

Dem Register pädiatrischer Prüfpläne der Europäischen Arzneimittelagentur lassen sich umfangreiche Details zu aktuellen und abgeschlossenen Studien entnehmen (www.ema.europa.eu). Die 1345 aktuellen Entscheidungen über eingereichte Anträge sind dem Register zufolge

- Prüfpläne (P): Bestätigung eines Prüfplans inklusive partieller Freistellungen und/oder Zurückstellungen
- Modifikationen zu Prüfplänen (PM): Bestätigung zur Änderung eines bewilligten Prüfplans
- Freistellungen (W): Bewilligte Freistellung für sämtliche pädiatrische Altersklassen

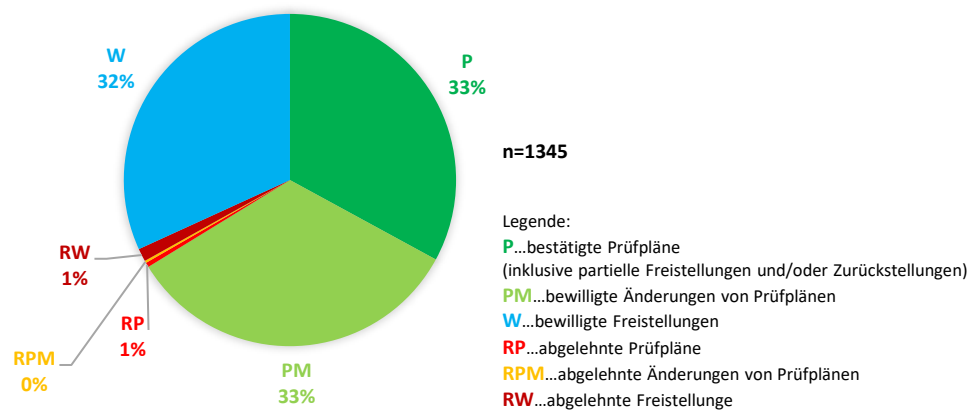
- Abgelehnte Prüfpläne (RP)
- Abgelehnte Freistellungen (RW)
- Abgelehnte Modifikationen (RPM).

Weitere Angaben sind:

- Name der aktiven Substanz
- Therapeutisches Gebiet
- PIP Nummer
- Status des *Compliance Check* mit Datum im Falle des positiven Abschlusses
- Datum der Entscheidung
- Datum der letzten Aktualisierung

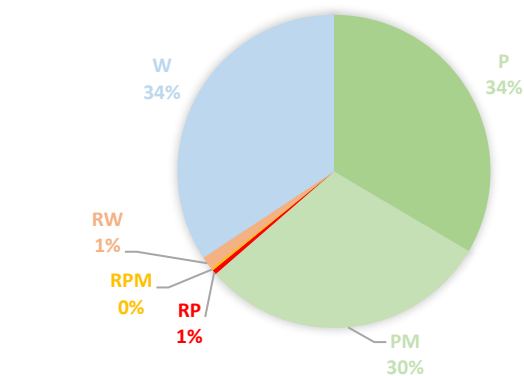
Zudem ist der Name des ersten Antragstellers und genauere Angaben zur geprüften Indikation verfügbar. Anhand des Arzneyspezialitätenregisters des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen sind der Handelsname des Präparates und die Fachinformationen samt aller zugelassenen Alterskategorien ermittelbar (<https://aspreregister.basg.gv.at>). Aus all diesen Angaben lassen sich Rückschlüsse auf die Entwicklungstendenzen und den Fortschritt auf dem Markt ziehen. Von den 1345 Entscheidungen haben 97 einen positiven *Compliance Check* Status, sind daher als abgeschlossene Prüfverfahren (P oder PM) anzusehen. Die Gesamtzahl aller Prüfpläne oder Modifikationen beträgt 891, also haben 794 den *Compliance Check* noch nicht positiv absolviert. 428 mal wurde eine Freistellung erteilt. Details zu diesen Angaben sind unter Kapitel 9 angeführt.

Abbildung 4: Aufteilung eingereicher Prüfpläne nach Entscheidungen im Zeitraum 11.12.2007 (Datum der ersten Entscheidung) bis 12.05.2016 (Stand Juni 2016)



Anträge auf Neuzulassungen oder Zulassungsänderungen resultieren also in über zwei Drittel aller Fälle in der Durchführung eines pädiatrischen Prüfplans (siehe Abbildung 4) und zu einem Drittel in einer Freistellung. In den seltenen verbleibenden Fällen wird ein Antrag abgelehnt. Von allen 1248 nicht abgeschlossenen Prüfplänen handelt es sich ebenso in über zwei Drittel aller Fälle um Prüfpläne und der Rest entfällt auf die bereits genannten Freistellungen und Ablehnungen. Abbildung 5 stellt diese Verteilungen dar. Bewilligte Kinderprüfpläne oder deren Modifikationen, die noch keinen *Compliance Check* durchlaufen haben, können als potentielle Arzneimittel in der *Pipeline* angesehen werden. Es ist jedoch zu bedenken, dass trotz positiv beschiedenem *Compliance Check* das entsprechende Arzneimittel nicht zwingend für Kinder zugelassen werden muss, wenn die Studien nicht in entsprechenden Ergebnissen resultieren (VO (EG) 1901/2006). Daher sind diese Arzneimittel nur potenziell als zu erwartende Neuzulassungen für Kinder anzusehen.

Abbildung 5: Aufteilung der Prüfpläne mit nicht abgeschlossenem *Compliance Check*



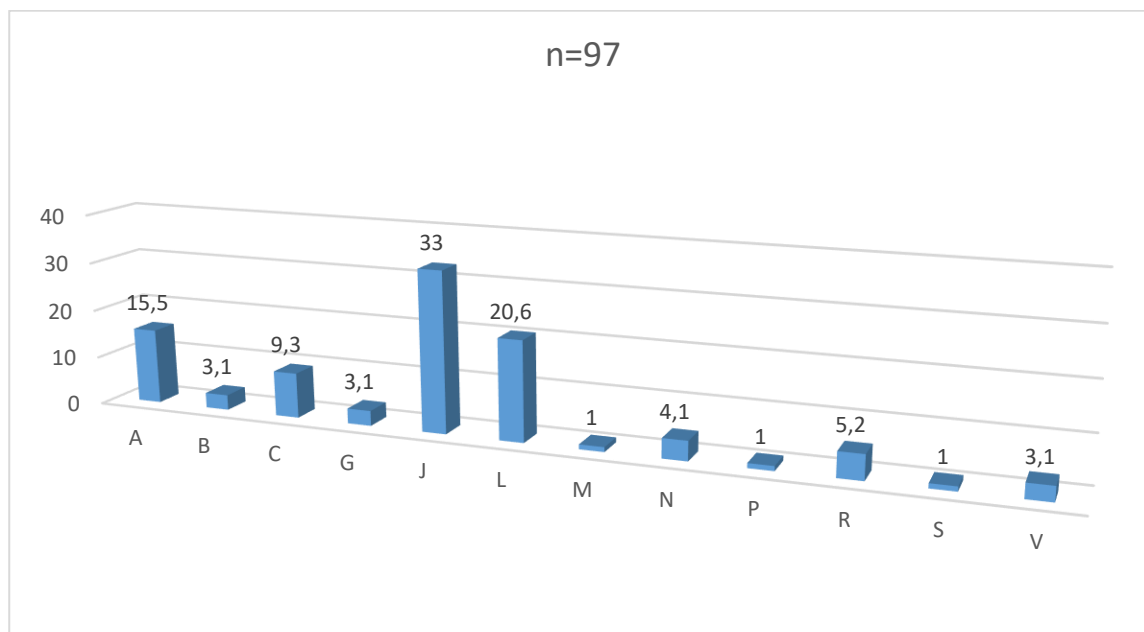
n=1248

Legende:

- P...Bestätigte Prüfpläne
(inklusive partielle Freistellungen und/oder Zurückstellungen)
- PM...Bewilligte Änderungen von Prüfplänen
- W...Bewilligte Freistellungen
- RP...Abgelehnte Prüfpläne
- RPM...Abgelehnte Änderungen von Prüfplänen
- RW...Abgelehnte Freistellungen

Werden nun den angegebenen Wirkstoffklassen die entsprechenden ATC Codes zugeordnet, lassen sich die pädiatrischen Prüfpläne nach Therapiegebieten einteilen. Für die 97 mit positivem *Compliance Check* abgeschlossenen Kinderprüfpläne konnte folgende Verteilung der therapeutischen Anwendungsgebiete festgestellt werden, wie in Abbildung 6 dargestellt:

Abbildung 6: Aufteilung der abgeschlossenen pädiatrischen Prüfpläne nach ATC Code (in %)



Legende:

- ATC A – Alimentäres System und Stoffwechsel
- ATC B – Blut und blutbildende Organe
- ATC C – Kardiovaskuläres System
- ATC G – Urogenitalsystem und Sexualhormone
- ATC J – Antiinfektiva für systemische Gabe
- ATC L – Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
- ATC M – Muskel- und Skelettsystem
- ATC N – Nervensystem
- ATC P – Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien
- ATC R – Respirationstrakt
- ATC S – Sinnesorgane
- ATC V – Verschiedene

Demzufolge sind die meisten Arzneimittel, für die ein Kinderprüfplan abgeschlossen wurde, auf dem Gebiet der Antiinfektiva zu finden, gefolgt von antineoplastischen und immunmodulierenden Substanzen, danach finden sich die Substanzen des alimentären Systems und des kardiovaskulären Systems. Um den Einfluss der Kinderverordnung auf das Arzneimittelangebot in der Neonatologie beurteilen zu können, erscheint es sinnvoll, deren Bedarf zu erfassen, um diesen mit den laufenden und abgeschlossenen Prüfplänen zu vergleichen.

5.2. Therapeutischer Bedarf in der Neonatologie

Als therapeutischer Bedarf können diejenigen Wirkstoffe angesehen werden, die im klinischen Alltag auf den stationären Einrichtungen der Neonatologie zum Einsatz kommen. Der hohen Inzidenz des *Off-Label Use* zufolge, sind wenige Arzneimittel für eine Anwendung an Früh-

und Neugeborenen erprobt oder gar zugelassen. Neuentwicklungen nach 2007 enthalten zu über zwei Drittel auch einen pädiatrischen Prüfplan. Ob sich die Gebiete der Forschung auch mit den Gebieten des Bedarfs decken, soll hier geprüft werden. Im optimalen Fall entsprechen die Wirkstoffklassen der Kinderprüfpläne jenen des therapeutischen Bedarfs. Was die Nischenpopulation der Neonatologie betrifft, so ist jedoch bereits den Berichten der Europäischen Arzneimittelagentur zu entnehmen, dass die pädiatrischen Prüfpläne für neue Arzneimittel, die in den Jahren 2007 bis 2011 beschieden wurden, nur zu 2 Prozent den therapeutischen Bereich der Neonatologie decken konnten (European Commission 2013). Eine dänische Studie aus dem Jahr 2013 kam zu dem Ergebnis, dass von den 100 meist eingesetzten Substanzen der Pädiatrie 13 im *Off-Label Use* eingesetzt wurden, von denen wiederum nur 4 einen Kinderprüfplan aufwiesen. Die Prüfpläne umfassten nur zu einem Drittel Früh- und Neugeborene. Überdies wurden Substanzen, für die eine Freistellung erwirkt wurde, dennoch *Off-Label* eingesetzt (Haslund-Krog et al. 2013). Eine weitere Studie berichtet, dass im Zeitraum 2000 bis 2012 31 Kinderstudien in Europa zu Antibiotika identifiziert werden konnten, von denen lediglich zwei auf Neugeborene fokussiert waren. Elf neue Antibiotika wurden zugelassen, nur zwei davon für die Pädiatrie. Lediglich eine Pharmkovigilanzstudie konnte gefunden werden (Garazzino et al. 2013).

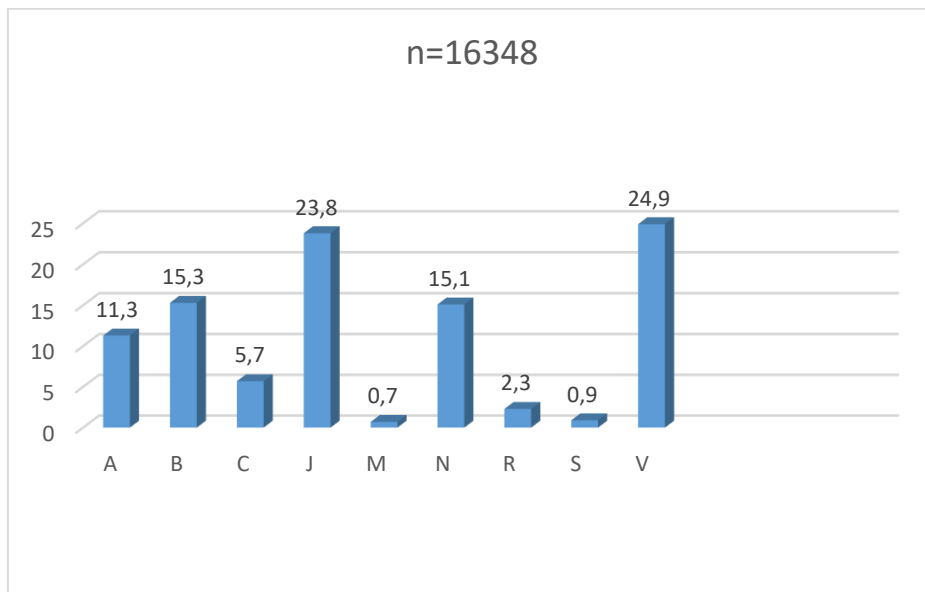
Um der aktuellen Entwicklung nachzugehen wird hier der therapeutische Bedarf anhand der Verschreibungspraxis erfasst. Dazu werden Dokumente aus der Literatur herangezogen, welche die Häufigkeit eingesetzter Arzneimittel der betreffenden Altersgruppe, also der Früh- und Neugeborenen, erheben. Publikationen aus acht europäischen Ländern geben einen Überblick über die am häufigsten eingesetzten Arzneimittelklassen, ebenfalls eingeteilt nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem und in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Literatur zur Verschreibungspraxis auf neonatologischen Intensivstationen in Europa

Autoren	Studiendaten	Gesamtzahl Verschrei- bungen	N	A	J	C	B	V	R	M	S	D
	Art der Versorgung											
	Jahr											
	Zeitraum											
	Land											
<i>Lindell-Osuagwu et al. 2014</i>	NICU 2011 2 Wochen Finnland	308	90	63	53	38	26	kA	5	20	3	kA
<i>Silva et al. 2015</i>	NICU 2013 6 Monate Portugal	1011	185	148	323	124	78	kA	36	kA	56	44
<i>Riou et al. 2015</i>	NICU 2012 12 Monate Frankreich	8891	965	875	1669	kA	1788	497	kA	kA	kA	kA
<i>Kieran et al. 2014</i>	NICU 2012 2 Monate Irland	513	59	kA	307	kA	91	kA	28	kA	28	kA
<i>Conroy et al. 1998</i>	NICU 1998 13 Wochen Großbritannien	455	31	31	113	26	88	kA	kA	kA	kA	kA
<i>Neubert et al. 2010</i>	NICU 2005 11 Monate Deutschland	1594	546	104	426	111	167	kA	172	68	kA	kA
<i>Lass et al. 2011</i>	NICU 2008/2009 12 Monate Estland	3093	550	553	884	605	257	kA	105	25	61	50
<i>Laforgia, et al. 2014</i>	NICU 2011 4 Wochen Italien	483	39	66	109	26	11	kA	23	kA	kA	kA
<i>Gesamt</i>		16348	2465	1840	3884	930	2506	497	369	113	148	94
<i>Anteil %</i>			15,7	11,3	23,8	5,7	15,3	3	2,3	0,7	0,9	0,6

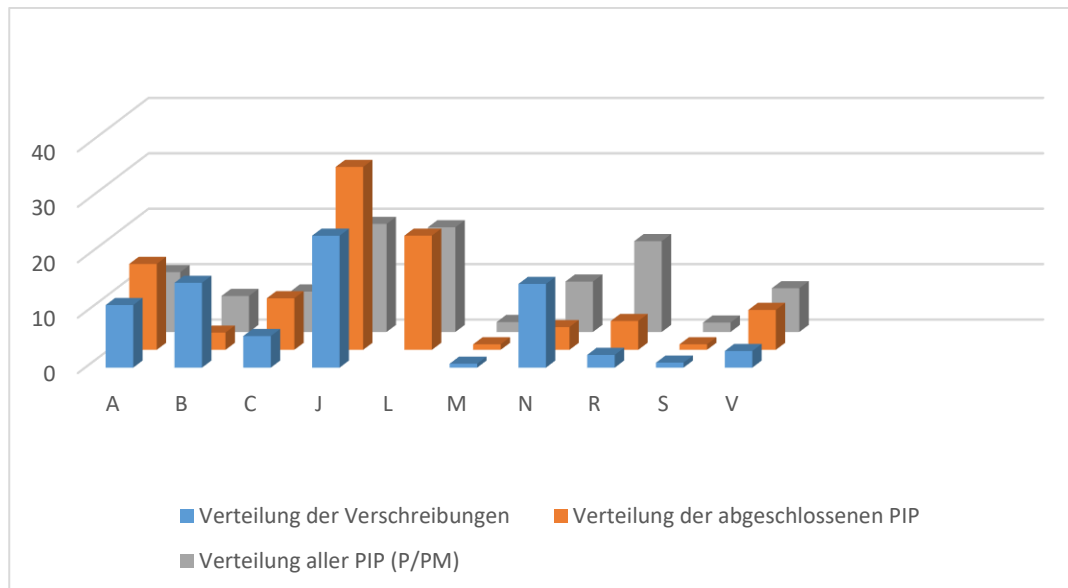
Von über 16.000 Verschreibungen auf Neugeborenen-Intensivstationen finden sich die meisten unter den Antiinfektiva (J), gefolgt von Blutprodukten und Wirkstoffen für das blutbildende System (B), Wirkstoffe für das Nervensystem (N), Nährstoffe und stoffwechselaktive Substanzen (A), sowie Stoffe für das kardiovaskuläre System (C). Abbildung 7 stellt die prozentuelle Verteilung der Wirkstoffklassen dar.

Abbildung 7: Verteilung der Verschreibungen nach ATC Codes (in Prozent)



Den Therapiegebieten der Kinderprüfpläne gegenübergestellt (siehe Abbildung 8), lässt sich wenig Deckung der Bereiche erkennen. Zwar kann im Bereich der Antiinfektiva und der Alimentativa eine gewisse Angleichung an das Verschreibungsmuster in der Neonatologie erkannt werden, es ist jedoch zu erwähnen, dass die im ATC Code subsumierten Wirkstoffgruppen hier dennoch vom eigentlichen Bedarf abweichen. Während die Verschreibungen für Früh- und Neugeborene im Bereich der Antiinfektiva hauptsächlich antimikrobiotisch wirksame Stoffe umfassen (Neubert et al. 2009; Dell'Aera et al. 2007; Conroy et al. 1999), umfassen die Antiinfektiva der eingereichten Kinderprüfpläne zu einem großen Teil Immunsera und antivirale Stoffe, welche in der Neonatologie nicht zu den am häufigsten eingesetzten Stoffen gehören (www.ema.europa.eu). Auch der Bedarf an Stoffen für das blutbildende System, sowie Substanzen für das Nervensystem (Kategorie B und N) wird nicht ausreichend durch klinische Entwicklungen abgedeckt. Antineoplastische und immunmodulierende Stoffe konnten nicht unter den am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln identifiziert werden. Der hohe Anteil in der Entwicklung könnte sich auf die Tatsache zurückführen lassen, dass chronische Erkrankungen des Immunsystems wie rheumatische Erkrankungen und antineoplastische Wirkstoffe wahrscheinlich einen lukrativeren Markt darstellen. Weitere Gebiete der Entwicklungen finden sich bei den Substanzen mit Wirkung auf den Respirationstrakt, auch hier ist der Bedarf für Früh- und Neugeborene weniger gegeben als für andere Patientengruppen.

Abbildung 8: Gegenüberstellung der Verteilungen von Verschreibungspraxis und der pädiatrischen Prüfpläne

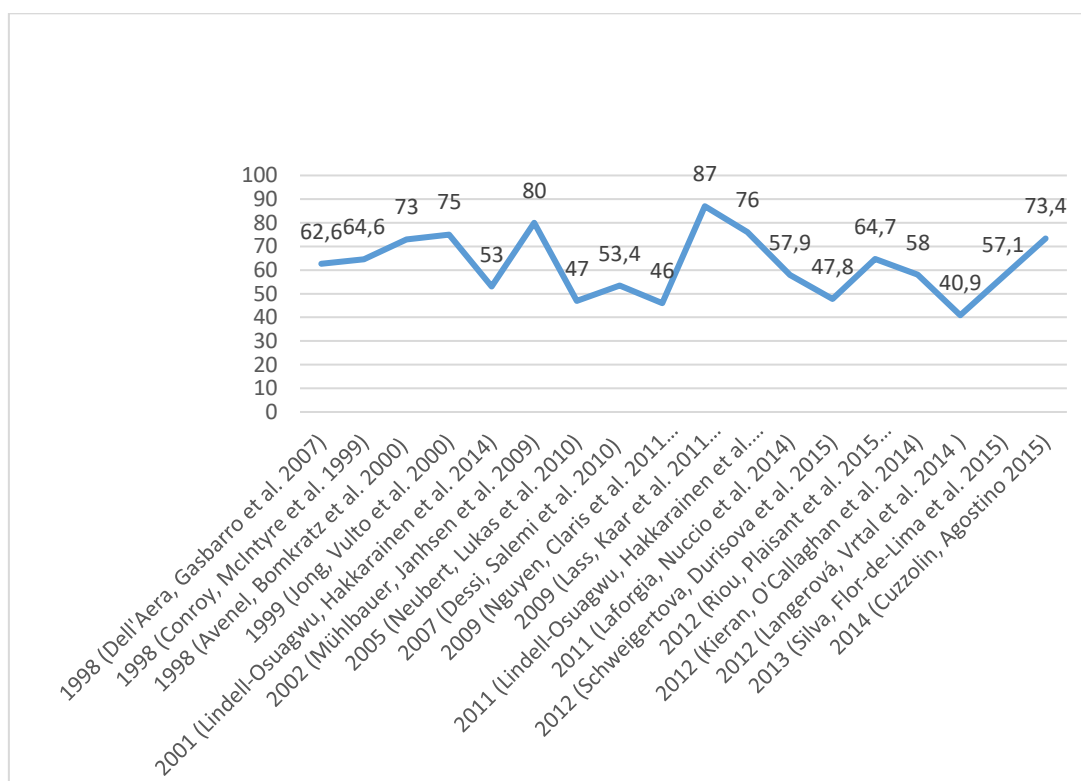


Bei den bereits abgeschlossenen pädiatrischen Prüfplänen sind in den Fachinformationen der betreffenden Arzneimittel die jeweiligen zugelassenen Altersgruppen ersichtlich. Details hierzu sind in Kapitel 9 aufgeführt. Von 97 abgeschlossenen Prüfplänen resultierten neun in Zulassungen für Früh- und Neugeborene. Hierbei handelt es sich um Immunglobuline zur Substitutionstherapie, Wirkstoffe zu Behandlung von Stoffwechselerkrankungen wie der Phenylketonurie, sowie antivirale Substanzen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Cytomegalievirus-erkrankung, HI-Virus-erkrankung, sowie Erkrankung durch das Humane Respiratorische Synzytial-Virus. Beispiele häufig eingesetzter Wirkstoffe in der Neonatologie sind laut den oben genannten Autoren Stoffe wie Gentamicin, Midazolam, Koffeinverbindungen, Multivitaminpräparate, Phytomenadion. Durchgehend Wirkstoffgruppen, die auf die Erstversorgung auf der Intensivstation ausgerichtet sind. Eine Deckung mit der derzeitigen Entwicklung ist hier nicht zu erkennen. Alles in allem lässt sich feststellen, dass die Entwicklung auf dem Arzneimittelmarkt in den Jahren 2007 bis 2016 kaum Neuerungen für die Neonatologie gebracht hat. Trotz der Bemühungen und der wachsenden Zahl involvierter Studienteilnehmer sind die Auswirkungen auf das Arzneimittelangebot marginal respektive der geringen Anzahl an Neuzulassungen. Wie es scheint, zielen die wirtschaftlich getriebenen Initiativen der Industrie nach wie vor auf die größeren und ertragreicheren Märkte älterer Patientengruppen ab, wie die der chronischen Erkrankungen, antineoplastischen Wirkstoffe und Virustatika.

5.3. Inzidenz der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung nach 2007

Um die Frage weiter beantworten zu können, ob die Kinderarzneimittelverordnung das Angebot adäquater Therapeutika für die Neonatologie verbessern konnte, wurde in der Literatur nach entsprechenden Studien betreffend die Inzidenz des *Off-Label Use* nach Inkrafttreten der Verordnung gesucht. Der Anteil der zulassungsüberschreitenden Anwendung wurde tabellarisch erfasst und den Ergebnissen älterer Studien gegenübergestellt (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Anteil zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendung vor und nach Einführung der VO (EG) 1901/2006 gemäß den angeführten Autoren und dem Jahr der Erfassung



Im Durchschnitt ist die Rate des Einsatzes nicht zugelassener Arzneimittel von 64 Prozent auf 61 Prozent gefallen, was auf einen leicht absteigenden Trend hindeutet. Im Vergleich zu der steigenden Zahl Früh- und Neugeborener in klinischen Studien ist das Ergebnis eher enttäuschend. Lindell-Osuagwu et al. (2014) berichten sogar von einem deutlichen Anstieg des *Off-Label Use* bei Neugeborenen. Jedoch wurde bereits weiter oben erwähnt, dass auch die Verschreibungen pro Patient deutlich angestiegen waren, was zudem darauf hindeutet, dass die Kinder auf den neonatologischen Stationen generell mehr Arzneimittel erhalten, obwohl kaum mehr geeignete Präparate zur Verfügung stehen.

5.4. Fazit neun Jahre nach Implementierung der Verordnung

Die gestiegene Zahl der Früh- und Neugeborenen in klinischen Studien hat sich bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht in einem verbesserten Arzneimittelangebot ausgewirkt. Die Inzidenz des *Off-Label Use* ist lediglich geringfügig gesunken und Interessengebiete der Unternehmen bleiben gewinnorientiert. Daraus lässt sich ableiten, dass für diese Patientengruppe mehr Bürde als Nutzen aus der gesetzlichen Initiative in ihrer jetzigen Form ergeben hat.

Im Progress Report der Europäischen Kommission (2013) wird auf diesen Umstand nur kurz eingegangen. Zum einen räumt der Bericht einen Zeitraum von mindestens zehn Jahren ein, um Beurteilungen über den Erfolg der Verordnung zu treffen. Zum anderen schreibt die Kommission zwar: „This legislative approach creates friction in the case of diseases that are specific and exclusive to children. “, geht aber in keiner Weise auf die Unterrepräsentation der einzelnen Altersgruppen ein.

Als eindeutig unzureichend hat sich aber auch nach eigenen Angaben der Europäischen Kommission das Konzept der Genehmigung für die pädiatrische Anwendung (PUMA) erwiesen (European Commission 2013). Diese zusätzliche Genehmigung für Produkte, deren Patenschutz bereits abgelaufen ist, soll, wie bereits an früherer Stelle beschrieben, die Zulassungsinhaber anhalten, den Nutzen bereits am Markt erhältlicher Medikamente für die Pädiatrie zu erforschen. Bis zum Jahr 2015 erhielten allerdings lediglich zwei Produkte die Zulassung zur pädiatrischen Anwendung gemäß Artikel 30 der Kinderverordnung, nämlich Buccolam und Hemangiol (European Medicines Agency, Annual Reports 2007-2015). Dieses bescheidene Ergebnis lässt sich eventuell darauf zurückführen, dass die in Aussicht gestellten Vergünstigungen den hohen Forschungs- und Entwicklungsaufwand zugunsten bereits etablierter Generika nicht vergüten können. Auch die Bedenken, dass behandelnde Ärzte auf die kostengünstigeren Konkurrenzprodukte desselben Wirkstoffs zurückgreifen könnten, mag mit ein Grund sein von Investitionen auf diesem Gebiet abzusehen. Hier hat sich allerdings die unter Artikel 40 der Verordnung bezeichnete Obligation positiv bewährt, welche die Europäische Union selbst in die Pflicht nimmt. Diesem Artikel zufolge ist die Union verpflichtet, Forschungsprojekte zu Produkten finanziell zu fördern, deren Patenschutz bereits abgelaufen ist (VO (EG) 1901/2006). Dadurch könnte die Verfehlung des Artikel 30 ein klein wenig wettgemacht werden. Durch Erstellen einer Prioritätenliste durch den Pädiatrieausschuss sollen die Förderungen den Wirkstoffen mit dem höchsten Forschungsbedarf zukommen. In den ersten fünf Jahren wurden 16 Projekte gefördert, die eine Gesamtsumme von 80 Millionen Euro an Subventionen erhielten. Beachtlich ist der Umstand, dass von diesen 16 Projekten bereits sieben der Neonatologie zugutekommen sollen. Die Projekte beinhalten

Verträglichkeits- und Sicherheitsstudien zur Anwendung von Dobutamin, sowie die Entwicklung einer altersgerechten Formulierung für die Jüngsten. Andere Projekte untersuchen die Eigenschaften von Azithromycin, Meropenem, Ciprofloxacin als Antiinfektiva, sowie Fentanyl und Morphin als Opioidanalgetika zur Anwendung an Neugeborenen (European Commission 2013). Hier hat die Prioritätenliste offensichtlich den Bedarf dieser Patientengruppe erkannt, denn diese Wirkstoffe decken sich mit den erhobenen Verschreibungspraktiken auf den entsprechenden klinischen Stationen. Ebenfalls als erfolgreich erwiesen hat sich die unter den Artikeln 45 und 46 gefasste Verpflichtung für Zulassungsinhaber, sämtliche bereits existierenden Studiendaten, die pädiatrische Teilnehmer umfassen, der zuständigen Behörde zu übermitteln. Dieses pädiatrische *Worksharing* -Verfahren resultierte in der Übermittlung von 18000 Studien (European Commission 2013). Auf diese Weise sammelt die europäische Arzneimittelbehörde sämtliche existierenden Daten, kann diese evaluieren und gegebenenfalls Zulassungsdaten adaptieren (VO (EG) 1901/2006). Bis Februar 2014 wurden 182 *Kinderworksharing* -Verfahren abgeschlossen, von denen in 79 Fällen die Fachinformationen aktualisiert werden konnten (Afentaki 2014).

Der nächste Bericht wird im Jahr 2017 anlässlich des zehnjährigen Bestehens der Kinderarzneimittelverordnung erscheinen. Es bleibt zu erwarten, ob der Diskrepanz zwischen der gestiegenen Involvierung Früh- und Neugeborener in die klinische Entwicklung und dem geringen Nutzen für die Neonatologie behördliche Beachtung geschenkt wurde und wird.

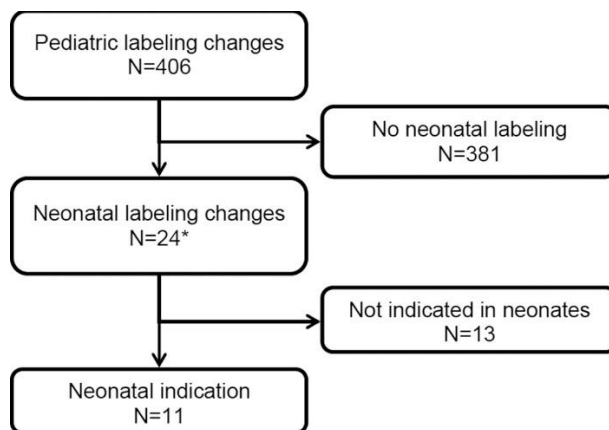
6. Ausblick

Die Maßnahmen zur Verbesserung der klinischen Evidenz in der Pharmakotherapie von Kindern sind auf dem amerikanischen und dem europäischen Kontinent einander nicht unähnlich. Man kann die amerikanische Vorgehensweise auch als Vorbild für die europäische Legislative in Hinsicht auf die Regulierung der Arzneimittelentwicklung auf dem pädiatrischen Sektor verstehen. Mehr sogar, die Europäische Kommission bezeichnete das Programm der amerikanischen Legislative als „extremely successful [...] in stimulating the development of medicinal products für pediatric use“ (Arlett 2005). Mit der Tatsache konfrontiert, dass 75 Prozent der Medikamente ungenügende Informationen für die Anwendung in der Kinderheilkunde aufwiesen, erließ der amerikanische Kongress 1997 den Food & Drug Administration Modernization Act (FDAMA), der unter anderem die Implementierung eines pädiatrischen Programmes enthielt, das Anreize zur Durchführung klinischer Forschung für Kinderarzneimittel vorsah. Wie später von der Europäischen Union aufgegriffen, wurde für die Durchführung von pädiatrischen Studien eine Patentschutzverlängerung von sechs Monaten geboten (Benjamin et al. 2006). Es folgten weitere Legislativen die Arzneimittelversorgung für Kinder zu reglementieren, wie die Pediatric Rule, der Best Pharmaceuticals for Children Act, der Pediatric Research Equity Act und der Food and Drug Administration Safety and Innovation Act aus dem Jahr 2012. Neben den Verlängerungen des Patentschutzes für neu zuzulassende Arzneimittel durch die Food and Drug Administration sollen für generische Wirkstoffe Studien finanziell gefördert werden (www.fda.gov; <https://bpca.nichd.nih.gov>; www.gpo.gov). Im Gegensatz zur europäischen Kinderverordnung sind die klinischen Untersuchungen für den Hersteller nicht obligat, sondern erfolgen auf schriftliche Anfrage der Behörde an den Antragsteller beziehungsweise den Zulassungsinhaber. Dieser kann die Anfrage auch zurückweisen, woraufhin das National Institute of Health (NIH) schriftlich ersucht werden kann, die entsprechenden Studien durchzuführen (Ren und Zajicek 2015). Die europäische Version der Reglementierung zeugt von einer gewissen Vorbildfunktion der amerikanischen Initiativen, wenn auch die Kinderarzneimittelverordnung restriktiver ist durch die Obligation jeden Antragstellers klinische Daten zu übermitteln. Der Vorsprung von zehn Jahren könnte dennoch die Stärken und Schwächen dieser Initiativen aufzeigen, weshalb sich der Blick auf die Situation des amerikanischen Arzneimittelmarktes lohnt.

Der ursprünglichen Euphorie der Europäischen Kommission zum Trotz hat sich das entsprechende Programm in den Vereinigten Staaten als weniger erfolgreich erwiesen, als ursprünglich erhofft. Tatsächlich ist es so, dass in der Literatur ähnliche Kritikpunkte genannt

werden, wie jene, die derzeit in der europäischen Union deutlich werden. Laughon et al. (2011) beschreiben die Neuentwicklungen von Arzneimitteln in den Jahren 1997 bis 2010 wie folgt: Laut der Informationen der behördlichen Datenbanken wurden 28 Arzneimittel in 41 Studien untersucht, welche in 24 Fällen in einer Aktualisierung der Fachinformation resultierten, die auch Neugeborene einbezogen. Allerdings lautete in 13 der 24 Fällen die Information dahingehend, dass die Wirksamkeit und Sicherheit nicht festgestellt werden konnte. Außerdem wurde anhand der Pediatrix Database die Verschreibungsroutine in der Neonatologie mit den untersuchten Wirkstoffklassen verglichen. Von den 28 klinisch untersuchten Wirkstoffen wurden 13 gar nicht in der Neonatologie eingesetzt, wobei es sich zum Großteil um antivirale Wirkstoffe handelte. Abbildung 10 illustriert die angeführten Zusammenhänge.

Abbildung 10: Übersicht über die Arzneimittelentwicklung in den USA



Quelle: Laughon et al. (2011)

Am häufigsten eingesetzt wurden unter den getesteten Arzneimitteln diejenigen zur Behandlung der Ösophagealen Refluxkrankheit mit Ranitidin als häufigstem Wirkstoff. Nach wie vor waren die am öftesten verordneten Präparate in der Neonatologie nicht für diese Altersklasse zugelassen (Laughon et al. 2011). Tabelle 4 beschreibt die üblichen Verschreibungsgewohnheiten auf amerikanischen Intensivstationen zum damaligen Zeitpunkt und führt ihren Zulassungsstatus für Frühgeborene an. Außer Beractant war keiner der Wirkstoffe zur Anwendung an Frühgeborenen zugelassen.

Tabelle 4: Verschreibungspraxis und Zulassungsstatus auf neonatologischen Intensivstationen der USA

Wirkstoff	Anteil der behandelten Kinder (n=253.651)	Zulassung für Frühgeborene durch die FDA
Ampicillin	74	Nein
Gentamicin	68	Nein
Cefotaxim	36	Nein
Koffeincitrat	19	Nein (29 Wochen)
Furosemid	19	Nein
Vancomycin	17	Nein
Beractant	14	Ja
Metoclopramid	11	Nein
Aminophyllin	11	Nein
Dopamin	10	Nein

Quelle: Clark et al. (2006); zitiert nach: Laughon et al. (2011)

Wirkstoffe, die häufig bei termingeborenen Neugeborenen eingesetzt wurden, waren Clonazepam, Milrinon, N₂O und Phenytoin (Clark et al. 2006).

Die Rate der altersgerechten Anwendung resultierend aus klinischer Evidenz basierend auf den pädiatrischen Regulativen betrug sogar weniger als 0,5 Prozent (Laughon et al. 2011).

Im Falle von Ranitidin, Lansoprazol und Distickstoffmonoxid erfolgte der Einsatz nicht nur ohne entsprechende Zulassung, sondern trotz negativer Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit (Cole et al. 2010).

Eine weitere Studie stellte ebenso die Verschreibungspraktiken amerikanischer Kinderärzte den Wirkstoffklassen gegenüber, die in den Jahren 1998 bis 2006 von einer Vergünstigung im Zuge der neuen Reglementierung profitierten. Von den 130 aktiven Substanzen, die eine Patentschutzverlängerung erhielten, handelte es sich unter anderem zu 19 Prozent um Antidepressiva und Neuroleptika, zu 16 Prozent um ACE Hemmer und Lipidsenker und zu 12 Prozent um Virustatika.

Von den 326 durchgeführten Studien involvierten 38 Neugeborene und lediglich eine auch Frühgeborene. 25 Studien hatten Langzeitbeobachtungen eingeplant. Die angeführten

Wirkstoffklassen repräsentieren einen Markt ausgerichtet auf erwachsene Patienten, da sie sich nicht mit dem Bedarf in der Pädiatrie decken (Boots et al. 2007).

Die Ergebnisse der durchgeführten Studien wurden nicht, wie erhofft, routinemäßig in fachlich begutachteter Literatur veröffentlicht und so die Informationen der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt, was ursprünglich ebenso zu den erklärten Zielen der gesetzlichen Initiativen gezählt hatte. Jede Information aus gut geplanten, qualitativ hochwertigen Studien leistet einen Beitrag zur Datengewinnung, auch im Falle eines negativen Ergebnisses. Dennoch wurden weniger als die Hälfte der Studienergebnisse auch veröffentlicht (Benjamin et al. 2006).

Die gesetzliche Initiative hat zwar die Zahl der klinischen Untersuchungen mit Kindern erhöht, jedoch sind diese von wirtschaftlichen Interessen getrieben und zielen hauptsächlich auf den Markt der Erwachsenen ab. Trotz hoher Investitionen hat sich für Kinder hinsichtlich der *Outcomes* und der Überlebensraten in den letzten 20 Jahren in den Vereinigten Staaten keine Verbesserung eingestellt (Milne und Davis 2014).

Für die Neonatologie ergibt sich hieraus die Schlussfolgerung, dass trotz der Bemühungen der Gesetzgeber in den USA keine hinreichenden Bedingungen geschaffen wurden, die pharmazeutische Industrie in die Verantwortung einzubeziehen, Früh- und Neugeborenen adäquate Arzneimittel zur Verfügung zu stellen. Die große Diskrepanz zwischen den Wirkstoffen, die klinisch geprüft werden und dem tatsächlichen Bedarf spiegelt einmal mehr die ökonomischen Interessen des Marktes wider. Der Literatur zufolge gehört der *Off-Label Use* auf den neonatologischen Stationen Amerikas nach wie vor zum Alltag. Bedenklich ist die Tatsache, dass, wie im Falle von Ranitidin und Distickstoffmonoxid, die Datenlage ignoriert wird und wirkungslose Pharmakotherapie weiterhin zum Einsatz kommt, trotz der Risiken durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Malcolm und Cotten 2012) und der Kosten für das Gesundheitssystem. Für die Kinderarzneimittelverordnung lassen sich bis dato ähnliche Erfahrungen machen und auf dem Gebiet der Neonatologie ist der Effekt auf das Arzneimittelangebot bescheiden.

7. Zusammenfassung

Nischenbereiche in der Pharmakotherapie, wie die Neonatologie einen darstellt, stellen für wirtschaftliche Unternehmen keinen attraktiven Absatzmarkt dar. Daraus resultierende therapeutische Lücken in der Pharmakotherapie Früh- und Neugeborener wurden bis vor einigen Jahren durch die zulassungsüberschreitende Anwendung, im stationären Bereich sogar in bis zu 90 Prozent der Fälle, überbrückt. Diese Art der Arzneimittelanwendung ist nicht nur erlaubt, sondern eventuell sogar geboten. Durch den Ausschluss der jüngsten pädiatrischen Populationen aus der Entwicklung adäquater Arzneimittel konnte jedoch der Mangel an empirischen Daten nie behoben werden. Eine Rechtfertigung zum routinemäßigen Einsatz des *Off-Label Use* kann aber nicht in der ärztlichen Therapiefreiheit liegen, da dieser eine Behandlung nach dem neuesten wissenschaftlichen Stand und nach Erkenntnissen aus vorliegenden Daten erfolgen soll. Der Einsatz von Pharmaka ohne ausreichender klinischer Evidenz birgt ein erhöhtes Risiko für die Patienten fehlerhafte Dosierungen oder wirkungslose Arzneimittel zu erhalten.

Die Kinderarzneimittelverordnung hat diesbezüglich die Situation verändert. Neun Jahre nach Inkrafttreten der Verordnung (EG) 1901/2006 ist die Zahl der Kinder, die in klinische Studien einbezogen sind, signifikant gestiegen, dies gilt insbesondere für Früh- und Neugeborene. Ein Gerüst aus Richtlinien, Netzwerken und wissenschaftlicher Beratung unterstützt Antragsteller in der Planung pädiatrischer Studien, welche sich technisch, personell und ethisch als ausnehmend anspruchsvoll gestalten. Kinder sind sowohl physisch als auch psychisch höchst vulnerabel und nur begrenzt zur Einverständniserklärung oder zur Äußerung ihrer Bedürfnisse fähig. Dies gilt in besonderem Maße für Früh- und Neugeborene aufgrund der dynamischen und komplexen perinatalen Entwicklungsprozesse. Zum Schutz dieser Kinder hat die Europäische Arzneimittelagentur eine Reihe von Leitlinien zusammengetragen, um ihre ethischen Ansprüche und Interessen zu wahren. Die Implementierung innovativer Studiendesigns trägt dazu bei, die Belastung für die Kleinsten so gering wie möglich zu halten. Entsprechende in silico Modelle und Simulationen dienen dazu, Eingriffe und Stress in Versuchsreihen zu vermeiden. Minimierung der Interventionen reduziert nachteilige Auswirkungen für die Studienteilnehmer. Eine weitere Möglichkeit zur Optimierung des Informationsgewinns bietet das *Kinderworksharing*-Verfahren, in welchem wichtige, bereits existierende Daten zusammengetragen werden und unnötige weitere Interventionen vermieden werden. Durch die Erfassung der Bereiche mit dem höchsten Bedarf in der Arzneimittelversorgung für Kinder und durch entsprechende Förderungen konnten Projekte finanziert werden, von denen die Neonatologie tatsächlich profitiert.

Beim Vergleich des therapeutischen Bedarfs und der Indikationsgebiete der registrierten Kinderstudien wird jedoch eine signifikante Diskrepanz deutlich. Hier vermag die gesetzliche Initiative nicht, wie erhofft, die Versorgungslücke zu schließen. Neuzulassungen zielen nach wie vor auf lukrativere Absatzmärkte ab. Wie die Europäische Kommission selbst bemängelt, ist die Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung (PUMA) weit hinter den Erwartungen zurückgeblieben (European Commission 2013). Die gebotenen Vergütungen für freiwillig durchgeführte Studien scheinen die Investitionen nicht aufwiegen zu können.

Ähnlich verhält es sich beim amerikanischen Vorbild zur Förderung der Arzneimittelentwicklung für Kinder. Auch in den Vereinigten Staaten decken die Neuzulassungen und Entwicklungen nicht den bestehenden Bedarf der Neonatologie. Im Rückblick auf 19 Jahre amerikanische und neun Jahre europäische Reglementierung hat sich für die Neonatologie die Situation lediglich marginal verbessert. Der Anteil der zulassungsüberschreitenden Anwendung ist nur geringfügig gesunken und betrifft immer noch mehr als zwei Drittel der Verordnungen.

7.1. Abstract

Due to several reasons, niche areas in drug therapy like the neonatology do not pose attractive sales markets for pharmaceutical companies. In the past, children, especially babies, had been systematically excluded from clinical drug research. As a result, medical care givers were forced to overcome these gaps in drug provision for neonates by prescribing drugs in an off-label or unlicensed manner. For neonatal intensive care units this held true in nearly 90 percent of all prescriptions. Until now this approach was not only permitted in European countries, in certain cases it was also a legal obligation. These circumstances led to a lack of data required for appropriate and safe drug administration in neonates and exposed them to an increased risk of harm.

Legal interventions in the United States as in Europe brought change to the situation. The Regulation (EC) No 1901/2006 obligates pharmaceutical companies to perform clinical research including children when marketing authorization for a new drug or extensions for existing authorizations are applied. This resulted in a significantly increased number of pediatric drug trials and participants, like term and preterm newborns. The Regulation provides a system of obligations and rewards for applicants and initiates the implementation of guidelines, networks and scientific support to perform clinical trials in children. Planning a pediatric study is crucial, due to ethical reasons and complex physiology in a heterogenic population. Ongoing development and ontogenesis pose major obstacles for investigators to

perform such studies. Legal authorities deemed necessary to implement guidelines to protect children from unnecessary harm and to push ahead the development of alternative methodology and study designs to minimize the burden for these patients. Innovative approaches in study design can help to reduce stress and pain during pharmacological interventions. Modeling and simulation are also effective tools to fulfil these requirements.

The obligation under article 45 for authorization holders to submit any existing data resulting from performed trials to the competent authorities made information available, which resulted in updates of the product characteristics regarding the use in children. This worksharing project led to a number of new pediatric products.

The requested provision for funding to support studies in active substances, that are no longer covered by a protection certificate, turned out as a successful implementation for the neonatology. After assessment of the therapeutic needs in this population, a number of studies funded by the Community budget could be performed and evidence was provided. In contrast to the requirements of article 7, 8 and 30 of the Regulation, the fields of investigations hit the actual needs and result in real benefit for the discussed population. Concerning the articles mentioned above, which pose the general requirement to include children in drug studies when applying for a marketing authorization and the Paediatric Use Marketing Authorization, the outcome nine years after the implementation of the Regulation is disappointing. Drug development still is an economic driven market, which cannot fulfil the needs of a small patient group like the group of preterm and term neonates. It is still aiming at lucrative markets such as chronic diseases in adults, the antiviral and the antineoplastic therapy. The Paediatric Use Marketing Authorization lags far behind the expectations, which could be explained by the unattractive refunding of investments in products, that are already established on the market.

The situation in the United States is not better. Since several legal interventions, such as the Pediatric Rule, the Best Pharmaceuticals for Children Act, The Pediatric Research Equity Act and the FDA Safety and Innovation Act, have come into force in the years 1997 until 2012, the situation for the neonatology has scarcely improved. Development still misses the needs in this area and the rate of off-label administration remains rather a rule than an exception in neonatal intensive care units.

8. Anhang

8.1. Literaturverzeichnis

Aciclovir Urteil, OLG Köln 30.5.1990, JR 1991,46 Aciclovir Giesen = VersR 1991, 186

Afentaki, A. (2014): Arzneimittel für Kinder und "Off-Label-Use" 5 Jahre nach Inkrafttreten der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. Ein Zwischenstand. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (9), S. 1111–1119. DOI: 10.1007/s00103-014-2017-1.

Agunod, M.; Yamaguchi, N.; Lopez, R.; Luhby, A. L.; Glass, G. B. (1969): Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. In: *The American journal of digestive diseases* 14 (6), S. 400–414.

Ahsman, Maurice J.; Wildschut, Enno D.; Tibboel, Dick; Mathot, Ron A. (2009): Microanalysis of beta-lactam antibiotics and vancomycin in plasma for pharmacokinetic studies in neonates. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53 (1), S. 75–80. DOI: 10.1128/AAC.00636-08.

Albert, S. M.; Sano, M.; Marder, K.; Jacobs, D. M.; Brandt, J.; Albert, M.; Stern, Y. (1997): Participation in clinical trials and long-term outcomes in Alzheimer's disease. In: *Neurology* 49 (1), S. 38–43.

Alcorn, Jane; McNamara, Patrick J. (2003): Pharmacokinetics in the newborn. In: *Advanced drug delivery reviews* 55 (5), S. 667–686.

Allegaert, Karel; Rochette, Alain; Veyckemans, Francis (2011): Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. In: *Paediatric anaesthesia* 21 (3), S. 266–273. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03389.x.

Allegaert, Karel; van den Anker, John N (2014): Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability. In: *Neonatology* 105 (4), S. 344–349. DOI: 10.1159/000360648.

Allmark, P.; Mason, S.; Gill, A. B.; Megone, C. (2001): Is it in a neonate's best interest to enter a randomised controlled trial? In: *Journal of medical ethics* 27 (2), S. 110–113.

Amin, Sanjiv B.; McDermott, Michael P.; Shamoo, Adil E. (2008): Clinical trials of drugs used off-label in neonates: ethical issues and alternative study designs. In: *Accountability in research* 15 (3), S. 168–187. DOI: 10.1080/08989620802194392.

Aperia, A.; Broberger, O.; Elinder, G.; Herin, P.; Zetterstrom, R. (1981): Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. In: *Acta paediatrica Scandinavica* 70 (2), S. 183–187.

Arant, B. S., JR (1978): Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. In: *The Journal of pediatrics* 92 (5), S. 705–712.

Avenel, S.; Bomkratz, A.; Dassieu, G.; Janaud, J. C.; Danan, C. (2000): The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. In: *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 7 (2), S. 143–147.

- Barbara, L.; Lazzari, R.; Roda, A.; Aldini, R.; Festi, D.; Sama, C. et al. (1980): Serum bile acids in newborns and children. In: *Pediatric research* 14 (11), S. 1222–1225.
- Bellis, Jennifer R.; Kirkham, Jamie J.; Nunn, Anthony J.; Pirmohamed, Munir (2014): Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. In: *British journal of clinical pharmacology* 77 (3), S. 545–553. DOI: 10.1111/bcp.12222.
- Benjamin, Daniel K., JR; Smith, Philip Brian; Murphy, M. Dianne; Roberts, Rosemary; Mathis, Lisa; Avant, Debbie et al. (2006): Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. In: *JAMA* 296 (10), S. 1266–1273. DOI: 10.1001/jama.296.10.1266.
- Berseth, C. L. (1989): Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. In: *The Journal of pediatrics* 115 (4), S. 646–651.
- Besunder, J. B.; Reed, M. D.; Blumer, J. L. (1988): Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). In: neonatology clinic in Italy. In: *Pharmacy world & science : PWS* 29 (4), S. 361–367. DOI: 10.1007/s11096-006-9081-z.
- Deren, J. S. (1971): Development of structure and function in the fetal and newborn stomach. In: *The American journal of clinical nutrition* 24 (1), S. 144–159.
- Dessi, Angelica; Salemi, Claudia; Fanos, Vassilios; Cuzzolin, Laura (2010): Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. In: *Pharmacy world & science : PWS* 32 (2), S. 120–124. DOI: 10.1007/s11096-009-9356-2.
- Dumont, R. C.; Rudolph, C. D. (1994): Development of gastrointestinal motility in the infant and child. In: *Gastroenterology clinics of North America* 23 (4), S. 655–671.
- Ellenberg, S. S.; Temple, R. (2000): Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. In: *Annals of internal medicine* 133 (6), S. 464–470.
- European Commission (2008): Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. European Commission.
- European Commission (2013): Better medicines for children. From concept to reality. Progress report on the paediatric regulation (EC) 1901/2006. European Commission.
- European Medicines Agency (2005a): concept paper on the impact of liver immaturity when investigating medicinal products intended for neonatal use. EMEA/CHMP/PEG/194605/2005. European Medicines Agency.
- European Medicines Agency (2005b): Concept paper on the impact of lung and heart immaturity when investigating medicinal products intended for neonatal use. EMEA/CHMP/114218/2006. European Medicines Agency.
- European Medicines Agency (2006): Concept Paper on the impact of brain immaturity when investigating medicinal products intended for neonatal use. EMEA/181377/2006. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2004a): Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use. CPMP/PEG/35132/03. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2004b): Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. EMEA/126327/2004. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2001): Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2009): Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. EMEA/536810/2008. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2009): Guideline on the investigation of medicinal products in the term an preterm neonate. EMEA/536810/2008. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2010): Report to the European Commission. Companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the paediatric regulation and the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation covering the years 2007 to 2009. EMA/50813/2009. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2011): Report to the European Commission. On companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this Regulation, covering the year 2010. EMA/163613/2011. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2012): Report to the European Commission. On companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this Regulation, covering the year 2011. EMA/480331/2012 Corr. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2014a): Report to the European Commission. On companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this Regulation, year 2012. EMA/328413/2013 Corr.2. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2014b): Report to the European Commission. On companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this Regulation, year 2013. EMA/24516/2014 Corr.3. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2015): Report to the European Commission. On companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this Regulation, year 2014. EMA/133100/2015. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2016): Report to the European Commission. On companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this Regulation, year 2015. EMA/795830/2015. European Medicines Agency.

Europäisches Parlament (28.11.2001): RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, vom idgF. In: ABl. L 311.

Europäisches Parlament: Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Faulder, C. G.; Hirrell, P. A.; Hume, R.; Strange, R. C. (1987): Studies of the development of basic, neutral and acidic isoenzymes of glutathione S-transferase in human liver, adrenal, kidney and spleen. In: *The Biochemical journal* 241 (1), S. 221–228.

Ferriman, A. (2001): World Medical Association clarifies rules on placebo controlled trials. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 323 (7317), S. 825.

Freedman, B. (1987): Equipoise and the ethics of clinical research. In: *The New England journal of medicine* 317 (3), S. 141–145. DOI: 10.1056/NEJM198707163170304.

Gallagher, Ruairi M.; Mason, Jennifer R.; Bird, Kim A.; Kirkham, Jamie J.; Peak, Matthew; Williamson, Paula R. et al. (2012): Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. In: *PloS one* 7 (12), S. e50127. DOI: 10.1371/journal.pone.0050127.

Gallini, F.; Maggio, L.; Romagnoli, C.; Marrocco, G.; Tortorolo, G. (2000): Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2), S. 119–124.

Garazzino, Silvia; Lutsar, Irja; Bertaina, Chiara; Tovo, Pier-Angelo; Sharland, Mike (2013): New antibiotics for paediatric use: a review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000--why aren't we doing better? In: *International journal of antimicrobial agents* 42 (2), S. 99–118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.001.

Garcia, Benito; Barcia, Emilia; Perez, Fernando; Molina, Irene T. (2006): Population pharmacokinetics of gentamicin in premature newborns. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 58 (2), S. 372–379. DOI: 10.1093/jac/dkl244.

Gill, A. M.; Leach, H. J.; Hughes, J.; Barker, C.; Nunn, A. J.; Choonara, I. (1995): Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 84 (4), S. 438–441.

Gomberg-Maitland, Mardi; Frison, Lars; Halperin, Jonathan L. (2003): Active-control clinical trials to establish equivalence or noninferiority: methodological and statistical concepts linked to quality. In: *American heart journal* 146 (3), S. 398–403. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00324-7.

Hart, Dieter; Mühlbauer, Bernd (2008): Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-label-Use von Arzneimitteln. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 102 (1), S. 37–43.

Haslund-Krog, Sissel; Mathiasen, René; Christensen, Hanne Rolighed; Holst, Helle (2014): The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards--a nationwide

- study. In: *European journal of clinical pharmacology* 70 (4), S. 445–452. DOI: 10.1007/s00228-013-1626-1.
- Haycock, G. B. (1998): Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. In: *British journal of urology* 81 Suppl 2, S. 33–38.
- Henderson-Smart, D. J.; Steer, P. (2000): Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD000075. DOI: 10.1002/14651858.CD000075.
- Holderegger, Adrian (Hg.) (2002): Theologie und biomedizinische Ethik. Grundlagen und Konkretionen, S. 46. Symposium. Freiburg, Schweiz: Univ.-Verl. (Studien zur theologischen Ethik, 97).
- Horen, Benjamin; Montastruc, Jean-Louis; Lapeyre-Mestre, Maryse (2002): Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. In: *J Clin Pharmacol* (54), S. 665–670.
- Impicciatore, Piero; Mohn, Angelika; Chiarelli, F.; Pandolfini, Chiara; Bonati, Maurizio (2002): Adverse Drug Reactions to Off-label Drugs on a Paediatric Ward. An Italian Prospective Pilot Study. In: *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 5 (1), S. 19–24. DOI: 10.1185/146300902322125118.
- Jha, P.; Deboer, D.; Sykora, K.; Naylor, C. D. (1996): Characteristics and mortality outcomes of thrombolysis trial participants and nonparticipants: a population-based comparison. In: *Journal of the American College of Cardiology* 27 (6), S. 1335–1342.
- Jong, G. W. 't; Vulto, A. G.; Hoog, M. de; Schimmel, K. J.; Tibboel, D.; van den Anker, J N (2000): Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. In: *The New England journal of medicine* 343 (15), S. 1125. DOI: 10.1056/NEJM200010123431515.
- Kopetzki, C.: "Off-Label-use" von Arzneimitteln, S. 73f . In: Ennöckl, Daniel; Raschauer, Nicolas; Schulev-Steindl, Eva; Wessely, Wolfgang (Hg.) (2008): Über Struktur und Vielfalt im Öffentlichen Recht. Festgabe für Bernhard Raschauer ; [Festschrift]. Unter Mitarbeit von Bernhard Raschauer. Vienna: Springer-Verlag/Wien. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-79380-0>.
- Kurz, R. (2003): Ethik in der pädiatrischen Forschung. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 151 (12), S. 1276–1281. DOI: 10.1007/s00112-003-0848-1.
- Lacroix, D.; Sonnier, M.; Moncion, A.; Cheron, G.; Cresteil, T. (1997): Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. In: *European journal of biochemistry / FEBS* 247 (2), S. 625–634.
- Lange, Lothar; Jaeger, Halvor; Seifert, Wolf; Klingmann, Ingrid (1992): Good Clinical Practice I. Grundlagen und Strategie. Berlin, Heidelberg: Springer (Konzepte in der Humanpharmakologie). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-77152-1>.
- Laughon, Matthew M.; Benjamin, Daniel K., JR; Capparelli, Edmund V.; Kearns, Gregory L.; Berezny, Katherine; Paul, Ian M. et al. (2011): Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. In: *Expert review of clinical pharmacology* 4 (5), S. 643–652. DOI: 10.1586/ecp.11.43.

- Legrand, Frederic; Boulkedid, Rym; Elie, Valery; Leroux, Stephanie; Valls, Elizabeth; Valls-i-Soler, Adolfo et al. (2014): A Delphi process to optimize quality and performance of drug evaluation in neonates. In: *PloS one* 9 (9), e104976. DOI: 10.1371/journal.pone.0104976.
- Lentner, Cornelius (1981): Geigy scientific tables. [excerpts from the eighth edition]. 8., rev. and enlarged ed. Basle: Ciba-Geigy (Geigy scientific tables, / ed. by C. Lentner ; Vol. 7). *Clinical pharmacokinetics* 14 (4), S. 189–216. DOI: 10.2165/00003088-198814040-00001.
- Boots, Isabelle; Sukhai, Ram N.; Klein, Richard H.; Holl, Robert A.; Wit, Jan M.; Cohen, Adam F.; Burggraaf, Jacobus (2007): Stimulation programs for pediatric drug research--do children really benefit? In: *European journal of pediatrics* 166 (8), S. 849–855. DOI: 10.1007/s00431-006-0381-z.
- Bueva, A.; Guignard, J. P. (1994): Renal function in preterm neonates. In: *Pediatric research* 36 (5), S. 572–577. DOI: 10.1203/00006450-199411000-00005.
- Burtin, P.; Jacqz-Aigrain, E.; Girard, P.; Lenclen, R.; Magny, J. F.; Betremieux, P. et al. (1994): Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 56 (6 Pt 1), S. 615–625.
- Chappell, K.; Newman, C. (2004): Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 89 (6), F483-4. DOI: 10.1136/adc.2003.041608.
- Chin, Richard; Lee, Bruce Y. (2008): Principles and practice of clinical trial medicine. Amsterdam: Elsevier Academic Press. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10254739>.
- Chiodo, G. T.; Tolle, S. W.; Bevan, L. (2000): Placebo-controlled trials: good science or medical neglect? In: *The Western journal of medicine* 172 (4), S. 271–273.
- Choonara, I.; Lawrence, A.; Michalkiewicz, A.; Bowhay, A.; Ratcliffe, J. (1992): Morphine metabolism in neonates and infants. In: *British journal of clinical pharmacology* 34 (5), S. 434–437.
- Clark, Reese H.; Bloom, Barry T.; Spitzer, Alan R.; Gerstmann, Dale R. (2006): Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. In: *Pediatrics* 117 (6), S. 1979–1987. DOI: 10.1542/peds.2005-1707.
- Clarkson A, Conroy S, Burroughs K, Choonara I. Surveillance for adverse drug reactions in children: a paediatric regional monitoring centre. *Paediatr Perinat Drug Ther.* Zitiert in: Conroy, Sharon; McIntyre, John (2005): The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. In: *Seminars in fetal & neonatal medicine* 10 (2), S. 115–122. DOI: 10.1016/j.siny.2004.11.003.
- Coad, D. Stephen; Ivanova, Anastasia (2005): The use of the triangular test with response-adaptive treatment allocation. In: *Statistics in medicine* 24 (10), S. 1483–1493. DOI: 10.1002/sim.2051.
- Cole, F. Sessions; Alleyne, Claudia; Barks, John D. E.; Boyle, Robert J.; Carroll, John L.; Dokken, Deborah et al. (2010): NIH consensus development conference: Inhaled nitric oxide

therapy for premature infants. In: *NIH consensus and state-of-the-science statements* 27 (5), S. 1–34.

Committee for medicinal products for human use (2006): reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. Europäische Arzneimittelagentur.

Conroy, S.; Choonara, I.; Impicciatore, P.; Mohn, A.; Arnell, H.; Rane, A. et al. (2000): Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 320 (7227), S. 79–82.

Conroy, S.; McIntyre, J.; Choonara, I. (1999): Unlicensed and off label drug use in neonates. In: *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 80 (2), F142-4; discussion F144-5.

Conroy, Sharon; McIntyre, John (2005): The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. In: *Seminars in fetal & neonatal medicine* 10 (2), S. 115–122. DOI: 10.1016/j.siny.2004.11.003.

Coughtrie, M. W.; Burchell, B.; Leakey, J. E.; Hume, R. (1988): The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. In: *Molecular pharmacology* 34 (6), S. 729–735.

Cuzzolin, Laura; Atzei, Alessandra; Fanos, Vassilios (2006): Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. In: *Expert opinion on drug safety* 5 (5), S. 703–718. DOI: 10.1517/14740338.5.5.703.

De Hoog, M.; Schoemaker, R. C.; Mouton, J. W.; van den Anker, J N (2000): Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 67 (4), S. 360–367. DOI: 10.1067/mcp.2000.105353.

Dell'Aera, Maria; Gasbarro, Anna Rita; Padovano, Margherita; Laforgia, Nicola; Capodiferro, Donatella; Solarino, Biagio et al. (2007): Unlicensed and off-label use of medicines at a

Zitiert in Alcorn, Jane; McNamara, Patrick J. (2003): Pharmacokinetics in the newborn. In: *Advanced drug delivery reviews* 55 (5), S. 672

Levitsky, L. L.; Schoeller, D. A.; Lambert, G. H.; Edidin, D. V. (1989): Effect of growth hormone therapy in growth hormone-deficient children on cytochrome P-450-dependent 3-N-demethylation of caffeine as measured by the caffeine ¹³CO₂ breath test. In: *Developmental pharmacology and therapeutics* 12 (2), S. 90–95.

Lindell-Osuagwu, L.; Hakkarainen, M.; Sepponen, K.; Vainio, K.; Naaranlahti, T.; Kokki, H. (2014): Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 39 (2), S. 144–153. DOI: 10.1111/jcpt.12119.

- Malcolm, William F.; Cotten, C. Michael (2012): Metoclopramide, H2 blockers, and proton pump inhibitors: pharmacotherapy for gastroesophageal reflux in neonates. In: *Clinics in perinatology* 39 (1), S. 99–109. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.015.
- Manolis, Efthymios; Osman, Tariq Eldirdiry; Herold, Ralf; Koenig, Franz; Tomasi, Paolo; Vamvakas, Spiros; Saint Raymond, Agnes (2011): Role of modeling and simulation in pediatric investigation plans. In: *Paediatric anaesthesia* 21 (3), S. 214–221. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2011.03523.x.
- Mayer H., Michtner W., Schober W.: Kommentar zum Arzneimittelgesetz §2 Anm 54. Staatsdruckerei, Wien 1987 zitiert in Kopetzki 2008.
- McIntosh, Neil (2004): Ethical principles of research with children. In: *Current Paediatrics* 14 (6), S. 489–494. DOI: 10.1016/j.cupe.2004.07.008.
- Mei, J. V.; Alexander, J. R.; Adam, B. W.; Hannon, W. H. (2001): Use of filter paper for the collection and analysis of human whole blood specimens. In: *The Journal of nutrition* 131 (5), 1631S–6S.
- Mentzer, Dirk (2014): Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after six years of implementation. In: *International journal of pharmaceutics* 469 (2), S. 240–243. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.03.019.
- Messerer, B.; Grögl, G.; Stromer, W.; Jaksch, W. (2014): Perioperative systemische Schmerztherapie bei Kindern. Österreichische interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 28 (1), S. 43–64. DOI: 10.1007/s00482-013-1384-0.
- Milne, Christopher-Paul; Davis, Jonathan (2014): The pediatric studies initiative: after 15 years have we reached the limits of the law? In: *Clinical therapeutics* 36 (2), S. 156–162. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.11.007.
- Morselli, P. L.; Franco-Morselli, R.; Bossi, L. (1980): Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. In: *Clinical pharmacokinetics* 5 (6), S. 485–527.
- Mühlbauer, Bernd; Janhsen, Katrin; Pichler, Josef; Schoettler, Petra (2009): Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 106 (3), S. 25–31. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0025.
- Nellis, Georgi; Metsvaht, Tuuli; Varendi, Heili; Toompere, Karolin; Lass, Jana; Mesek, Inge et al. (2015): Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. In: *Archives of disease in childhood* 100 (7), S. 694–699. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307793.
- Neubert, Antje; Lukas, Kristin; Leis, Thomas; Dormann, Harald; Brune, Kay; Rascher, Wolfgang (2010): Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. In: *European journal of clinical pharmacology* 66 (1), S. 87–95. DOI: 10.1007/s00228-009-0722-8.

- Noel, Gary J.; van den Anker, John N; Lombardi, Donald; Ward, Robert (2012): Improving drug formulations for neonates: making a big difference in our smallest patients. In: *The Journal of pediatrics* 161 (5), S. 947–949. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.07.016.
- Osborn, David A. (2005): Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. In: *Early human development* 81 (5), S. 413–422. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2005.03.009.
- Pacifici, G. M.; Kubrich, M.; Giuliani, L.; Vries, M. de; Rane, A. (1993): Sulphation and glucuronidation of ritodrine in human foetal and adult tissues. In: *European journal of clinical pharmacology* 44 (3), S. 259–264.
- Palmer, C. R.; Rosenberger, W. F. (1999): Ethics and practice: alternative designs for phase III randomized clinical trials. In: *Controlled clinical trials* 20 (2), S. 172–186.
- Pandolfini, Chiara; Bonati, Maurizio (2005): A literature review on off-label drug use in children. In: *European journal of pediatrics* 164 (9), S. 552–558. DOI: 10.1007/s00431-005-1698-8.
- Parker, A. C.; Pritchard, P.; Preston, T.; Choonara, I. (1998): Induction of CYP1A2 activity by carbamazepine in children using the caffeine breath test. In: *British journal of clinical pharmacology* 45 (2), S. 176–178.
- Parker, S. P.; Cubitt, W. D. (1999): The use of the dried blood spot sample in epidemiological studies. In: *Journal of clinical pathology* 52 (9), S. 633–639.
- Ren, Zhaoxia; Zajicek, Anne (2015): Review of the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act: What can the obstetric community learn from the pediatric experience? In: *Seminars in perinatology* 39 (7), S. 530–531. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.08.006.
- Roos, Reinhard; Genzel-Boroviczeny, Orsolya; Proquitté, Hans (2010): Checkliste Neonatologie. 4. Aufl., S.15, s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/230535.
- Rosenberger, W. F. (1999): Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations. In: *Controlled clinical trials* 20 (4), S. 328–342.
- Royal College of Paediatrics and Child Health: Safeguarding informed parental involvement in clinical research involving newborn babies and infants: a position statement. RCPCH: London, 1999: 2.
- Ruperto, Nicolino; Eichler, Irmgard; Herold, Ralf; Vassal, Gilles; Giaquinto, Carlo; Hjorth, Lars et al. (2012): A European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). In: *Archives of disease in childhood* 97 (3), S. 185–188. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300286.
- Sampson, Mario R.; Benjamin, Daniel K.; Cohen-Wolkowicz, Michael (2012): Evidence-based guidelines for pediatric clinical trials: focus on StaR Child Health. In: *Expert review of clinical pharmacology* 5 (5), S. 525–531. DOI: 10.1586/ecp.12.52.

- Sauer, P. J. J. (2005): Ethical and practical issues regarding research in children: the European perspective. In: *Toxicology and applied pharmacology* 207 (2 Suppl), S. 668–672. DOI: 10.1016/j.taap.2005.02.033.
- Schmidt, B.; Gillie, P.; Caco, C.; Roberts, J.; Roberts, R. (1999): Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? In: *The Journal of pediatrics* 134 (2), S. 151–155.
- Singh, Jatinder (2015): International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. In: *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 6 (3), S. 185–187. DOI: 10.4103/0976-500X.162004.
- Sonnier, M.; Cresteil, T. (1998): Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. In: *European journal of biochemistry / FEBS* 251 (3), S. 893–898.
- Spooner, Neil; Lad, Rakesh; Barfield, Matt (2009): Dried blood spots as a sample collection technique for the determination of pharmacokinetics in clinical studies: considerations for the validation of a quantitative bioanalytical method. In: *Analytical chemistry* 81 (4), S. 1557–1563. DOI: 10.1021/ac8022839.
- Subhedar, N. V.; Shaw, N. J. (2003): Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD001242. DOI: 10.1002/14651858.CD001242.
- The Paediatric Medicines Office Product Development Scientific Support Department European Medicines Agency (2015): Report to the European Commission on companies and products that have benefited from any of the rewards and incentives in the Paediatric Regulation and on the companies that have failed to comply with any of the obligations in this regulation. 2014. EMA/133100/2015. Europäische Arzneimittelagentur.
- Treluyer, J. M.; Jacqz-Aigrain, E.; Alvarez, F.; Cresteil, T. (1991): Expression of CYP2D6 in developing human liver. In: *European journal of biochemistry / FEBS* 202 (2), S. 583–588.
- Tse, F. L.; Nedelman, J. R. (1996): Serial versus sparse sampling in toxicokinetic studies. In: *Pharmaceutical research* 13 (7), S. 1105–1108.
- Turner, Mark A. (2011): Neonatal drug development. In: *Early human development* 87 (11), S. 763–768. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.014.
- Turner, Mark A.; Shah, Utpal (2015): Why are Excipients Important to Neonates? In: *Current pharmaceutical design* 21 (39), S. 5680–5687.
- Turner, S.; Nunn, A. J.; Fielding, K.; Choonara, I. (1999): Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 88 (9), S. 965–968.
- Uppal, Navjeet; Yasseen, Baseer; Seto, Winnie; Parshuram, Christopher S. (2011): Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 183 (4), E246-8. DOI: 10.1503/cmaj.100467.
- Van den Anker, J N (1996): Pharmacokinetics and renal function in preterm infants. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 85 (12), S. 1393–1399.

Wade, K. C.; Wu, D.; Kaufman, D. A.; Ward, R. M.; Benjamin, D. K., JR; Sullivan, J. E. et al. (2008): Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52 (11), S. 4043–4049. DOI: 10.1128/AAC.00569-08.

Warner, A. (1986): Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity. In: *Clinical chemistry* 32 (5), S. 721–727.

Yamaguchi, A.; Fukushi, M.; Mizushima, Y.; Shimizu, Y.; Takasugi, N.; Arashima, S.; Ohyanagi, K. (1989): Microassay for screening newborns for galactosemia with use of a fluorometric microplate reader. In: *Clinical chemistry* 35 (9), S. 1962–1964.

Internetressourcen:

Grundsätze der Pharmakologie, verfügbar unter <https://www.eupati.eu/de/klinische-entwicklung-und-studien/grundsätze-der-pharmakologie>, Stand Juli 2016

ICH-Harmonisation For Better Health, verfügbar unter <http://www.ich.org/about/vision.html>, Stand Juli 2016

Neonatologie, verfügbar unter http://www.dgkj.de/eltern/spezialisten_portraits/neonatologie/, Stand Juli 2016

ATC, verfügbar unter http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/, Stand Juli 2016

Off-Label Use, verfügbar unter <http://www.basg.gv.at/news-center/patientinnen/arzneimittel/off-label-use/>, Stand Juli 2016

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, verfügbar unter <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/U/UAW.html>, Stand Juli 2016

WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, verfügbar unter https://www.infofuerarzte.at/wp-content/uploads/2014/09/Deklaration_Helsinki_2014_EV.pdf, Stand Juli 2016

Opinions and decisions on paediatric investigation plans, verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129, Stand Juli 2016

Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) of 1997, verfügbar unter <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm>, Stand Juli 2016

Best Pharmaceuticals for Children Act, verfügbar unter <https://bpca.nichd.nih.gov/about/Pages/Index.aspx>, Stand Juli 2016

Pediatric Research Equity Act of 2003, verfügbar unter
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077853.pdf>, Stand Juli 2016

Food and Drug Administration Safety and Innovation Act 2012, verfügbar unter
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>, Stand Juli 2012

Opinions and decisions on pediatric investigation plans, verfügbar unter
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129, Stand Juni 2016

Arzneispezialitätenregister – Online Suche Arzneispezialitäten, verfügbar unter
https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afLoop=31388870592338745&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=18qvcj3j3e_4, Stand Juni 2016

Compliance Check: 4. What is a Compliance Check? Verfügbar unter
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003916.pdf). Stand Juli 2016

Arlett P (2005) Proposed regulation on medicinal products for paediatric use. Overview and explanation of the proposal.
<http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/overview%20and%20explanation%20of%20the%20proposal%201.pdf> (accessed July 27, 2005), zitiert in:

Boots, Isabelle; Sukhai, Ram N.; Klein, Richard H.; Holl, Robert A.; Wit, Jan M.; Cohen, Adam F.; Burggraaf, Jacobus (2007): Stimulation programs for pediatric drug research--do children really benefit? In: *European journal of pediatrics* 166 (8), S. 849–855. DOI: 10.1007/s00431-006-0381-z.

8.2. Abbildungsverzeichnis	Seite
<i>Abbildung 1:</i>	
Anzahl pädiatrischer Studien nach Jahr der Genehmigung	17
<i>Abbildung 2:</i>	
Die Rolle von Modulation und Simulation im pädiatrischen Studienprotokoll	23
<i>Abbildung 3:</i>	
Entwicklungsabhängige Veränderungen der Körperzusammensetzung	35
<i>Abbildung 4:</i>	
Aufteilung eingereichter Prüfpläne nach Entscheidungen im Zeitraum 11.12.2007 (Datum der ersten Entscheidung) bis 12.05.2016 (Stand Juni 2016)	42

Abbildung 5:

Aufteilung der Prüfpläne mit nicht abgeschlossenem <i>Compliance Check</i>	43
--	----

Abbildung 6:

Aufteilung der abgeschlossenen pädiatrischen Prüfpläne nach ATC Code (in Prozent)	44
---	----

Abbildung 7:

Verteilung der Verschreibungen nach ATC Codes (in Prozent)	47
--	----

Abbildung 8:

Gegenüberstellung der Verteilungen von Verschreibungspraxis und der pädiatrischen Prüfpläne	48
--	----

Abbildung 9:

Anteil zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendung vor und nach Einführung der VO (EG) 1901/2006	49
--	----

Abbildung 10:

Übersicht über die Arzneimittelentwicklung in den USA	53
---	----

8.3.Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Überblick über die Literatur zur Inzidenz der zulassungsüberschreitenden Arzneimittelanwendung vor 2007	10
--	----

Tabelle 2:

Anzahl der Kinder mit geplanter Teilnahme an klinischen Studien	17
---	----

Tabelle 3:

Literatur zur Verschreibungspraxis auf neonatologischen Intensivstationen in Europa	46
---	----

Tabelle 4:

Verschreibungspraxis und Zulassungsstatus auf neonatologischen Intensivstationen der USA	54
---	----

Tabelle 5:

Auszug aus dem Register der Europäischen Arzneimittelagentur: Pädiatrische Prüfpläne mit abgeschlossenem <i>Compliance Check</i> (mit angefügtem ATC Code)	73
---	----

Tabelle 6:

Auszug aus dem Register der Europäischen Arzneimittelagentur:	
---	--

pädiatrische Prüfpläne mit abgeschlossenem *Compliance Check*, Handelsnamen und Altersangaben der Zulassung 76

Tabelle 7:

Ergänzende Angaben und Quellen zu Tabelle 6 80

Tabelle 8:

Auszug aus dem Register der Europäischen Arzneimittelagentur: Alle Entscheidungen zu pädiatrischen Prüfpläne nach ATC Codes, Stand Juni 2016 83

9. Annex

Tabelle 5: Auszug aus dem Register der Europäischen Arzneimittelagentur: Pädiatrische Prüfpläne mit abgeschlossenem *Compliance Check* (mit angefügtem ATC Code)

Active Substance	Decision type	PIP number	Compliance check	Decision date	Last updated	ATC
Sapropterin dihydrochloride	P	EMA-001476-PIP01-13	yes 10/10/2014	23/09/2013	15/11/2013	A
Nitisinone	PM	EMA-000784-PIP02-11-M01	yes 17/01/2014	30/10/2013	19/11/2013	A
Alanine, arginine, aspartic acid, cysteine...	PM	EMA-000112-PIP01-07-M01	yes 16/10/2009	02/10/2009	06/12/2009	A
propranolol hydrochloride	PM	EMA-000511-PIP01-08-M04	yes 14/02/2013	21/01/2013	05/04/2013	C
Raltegravir / lamivudine	P	EMA-001442-PIP01-13	yes 21/03/2014	13/01/2014	05/02/2014	J
Purified diphtheria toxoid...	P	EMA-000278-PIP01-08-M01	yes 18/09/2009	31/03/2009	18/05/2009	J
Lopinavir / ritonavir	PM	EMA-001005-PIP01-10-M01	yes 17/07/2015	23/07/2012	27/07/2015	J
Pandemic influenza vaccine (H1N1) (split virion, ...	PM	EMA-000687-PIP01-09-M02	yes 12/12/2014	09/08/2010	07/10/2010	J
Split influenza virus, inactivated, containing antigen...	PM	EMA-000725-PIP01-09-M03	yes 12/12/2014	28/09/2011	17/10/2011	J
13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine....	PM	EMA-000036-PIP01-07-M06	yes 10/10/2014	05/04/2011	21/08/2012	J
Purified diphtheria toxoid / purified tetanus...	PM	EMA-000394-PIP01-08-M01	yes 10/10/2014	03/02/2012	15/03/2012	J
Human normal immunoglobulin	PM	EMA-000558-PIP01-09-M02	yes 23/05/2014	04/04/2014	14/05/2014	J
Human normal immunoglobulin	PM	EMA-001110-PIP01-10-M01	yes 11/10/2013	20/07/2012	22/08/2012	J
Valganciclovir	PM	EMA-000726-PIP01-09-M02	yes 11/10/2013	06/09/2013	08/10/2013	J
Human normal immunoglobulin	PM	EMA-000167-PIP01-07-M02	yes 15/10/2012	29/07/2011	15/09/2011	J
17 rotavirus type G1/rotavirus type G2/rotavirus type ...	PM	EMA-000967-PIP01-10-M01	yes 21/07/2011	09/06/2011	13/07/2011	J
Anakinra	P	EMA-001212-PIP01-11	yes 12/12/2014	28/03/2012	19/04/2012	L
Palivizumab	P	EMA-001309-PIP01-12	yes 09/08/2013	30/04/2013	31/05/2013	L
Midazolam hydrochloride	P	EMA-000395-PIP01-08	yes 06/08/2010	11/08/2009	22/10/2009	N
Artemether / lumefantrine	PM	EMA-000777-PIP01-09-M05	yes 09/10/2015	05/06/2015	13/11/2015	P
Montelukast sodium	PM	EMA-000012-PIP01-07-M01	yes 15/01/2010	01/10/2009	06/12/2009	R
Gadobutrol	PM	EMA-000994-PIP01-10-M01	yes 20/06/2014	19/12/2012	04/02/2014	V
Insulin degludec	PM	EMA-000456-PIP01-08-M02	yes 23/05/2014	20/05/2014	25/06/2014	A
Eltrombopag	PM	EMA-000170-PIP01-07-M03	yes 14/11/2014	21/12/2012	07/02/2013	B
bosentan	PM	EMA-000425-PIP02-10-M04	yes 21/03/2014	29/04/2013	31/05/2013	C
Caspofungin acetate	PM	EMA-000010-PIP01-07-M01	yes 04/06/2008	23/05/2008	17/06/2008	J
Latanoprost	PM	EMA-000011-PIP01-07-M03	yes 19/03/2010	02/11/2009	22/12/2009	S
Insulin glargine	P	EMA-000387-PIP01-08	yes 18/11/2011	15/07/2009	16/09/2009	A
Insulin glargine	P	EMA-000396-PIP01-08	yes 18/11/2011	15/07/2009	16/09/2009	A
Voriconazole	P	EMA-000191-PIP01-08-M05	yes 09/08/2013	05/07/2013	08/08/2013	J
Entecavir	PM	EMA-000339-PIP02-09-M03	yes 20/06/2014	16/05/2014	25/06/2014	J

Influenza virus type A, H1N1 / influenza virus...	PM	EMA-001051-PIP01-10-M03	yes 14/06/2013	12/10/2012	26/11/2012	J
Canakinumab	PM	EMA-000060-PIP02-08-M06	yes 09/10/2015	03/07/2013	13/11/2015	L
Canakinumab	PM	EMA-000060-PIP01-07-M03	yes 19/06/2015	02/09/2011	27/07/2015	L
Adalimumab	PM	EMA-000366-PIP01-08-M06	yes 20/06/2014	19/12/2013	04/02/2014	L
Imatinib mesilate	PM	EMA-000463-PIP01-08-M03	yes 09/03/2012	27/01/2012	23/02/2012	L
Rupatadine fumarate	P	EMA-000582-PIP01-09-M03	yes 21/03/2014	26/02/2014	20/03/2014	R
Ribavirin	P	EMA-000070-PIP01-07	yes 17/10/2008	15/08/2008	18/09/2008	J
Split influenza virus, inactivated containing antigen...	PM	EMA-000670-PIP01-09-M02	yes 13/09/2013	09/09/2011	17/10/2011	J
Darunavir	PM	EMA-000038-PIP01-07-M03	yes 13/12/2011	30/07/2010	26/08/2010	J
Nevirapine	PM	EMA-000391-PIP01-08-M01	yes 06/08/2010	03/03/2010	19/04/2010	J
Peginterferon alfa-2b	P	EMA-000384-PIP01-08	yes 17/10/2008	14/10/2008	23/11/2008	L
Peginterferon alfa-2b	P	EMA-000071-PIP01-07	yes 17/10/2008	15/08/2008	18/09/2008	L
Etanercept	PM	EMA-000299-PIP01-08-M03	yes 13/12/2011	29/09/2011	17/10/2011	L
Insulin detemir	PM	EMA-000412-PIP01-08-M01	yes 14/11/2014	11/07/2014	05/08/2014	A
Losartan potassium	P	EMA-000008-PIP01-07	yes 06/02/2009	28/02/2008	18/03/2008	C
Rosuvastatin (calcium)	PM	EMA-000022-PIP01-07-M04	yes 11/10/2013	23/11/2010	06/12/2009	C
Valsartan	PM	EMA-000005-PIP01-07-M01	yes 21/08/2009	26/06/2009	22/10/2009	C
Atazanavir (sulphate)	PM	EMA-000804-PIP01-09-M02	yes 13/02/2015	10/04/2014	27/07/2015	J
Tobramycin	PM	EMA-000184-PIP01-08-M02	yes 12/09/2014	07/07/2014	05/08/2014	J
Infliximab	PM	EMA-000549-PIP01-09-M01	yes 16/09/2011	05/11/2010	20/12/2010	L
Guanfacine (hydrochloride)	PM	EMA-000745-PIP01-09-M03	yes 06/12/2013	30/10/2013	19/11/2013	N
Sodium benzylpenicilloate / benzylpenicilloyl octa-L-lysine	P	EMA-001398-PIP02-13	yes 12/09/2014	29/11/2013	06/01/2014	V
Tigecycline	PM	EMA-000120-PIP01-07-M05	yes 12/12/2014	24/10/2014	05/12/2014	J
Tigecycline	PM	EMA-000120-PIP01-07-M05	yes 12/12/2014	24/10/2014	05/12/2014	J
Human-papillomavirus-type-6 L1 protein...	PM	EMA-000654-PIP01-09-M02	yes 17/01/2014	02/09/2013	08/10/2013	J
Human Papillomavirus type 6 L1 protein...	PM	EMA-000375-PIP01-08-M02	yes 16/04/2010	22/01/2010	25/02/2010	J
Atorvastatin calcium	P	EMA-000073-PIP01-07	yes 13/11/2009	20/07/2008	08/09/2008	C
Meningococcal group A oligosaccharide conjugated to Corynebacterium diptheriae	PM	EMA-000032-PIP01-07-M04	yes 25/05/2011	01/04/2011	12/05/2011	J
Aprepitant	PM	EMA-000144-PIP01-07-M05	yes 10/10/2014	22/01/2014	19/02/2014	A
Human coagulation factor VIII / von Willebrand factor	PM	EMA-000312-PIP01-08-M07	yes 22/05/2015	28/10/2014	27/07/2015	B
Clindamycin phosphate / Tretinoin	P	EMA-000892-PIP01-10	yes 10/12/2010	27/08/2010	06/10/2010	J
Bilastine	PM	EMA-000347-PIP01-08-M06	yes 13/11/2015	04/09/2015	15/06/2015	R
Azelastine (hydrochloride) / fluticasone (propionate)	P	EMA-000990-PIP02-10	yes 24/06/2011	06/04/2011	12/05/2011	R
Fluticasone propionate / formoterol fumarate	PM	EMA-000127-PIP01-07-M03	yes 13/03/2015	24/11/2014	27/07/2015	R

Misoprostol	P	EMA-001159-PIP02-12	yes 11/10/2012	23/07/2012	23/08/2012	A
Colesevelam hydrochloride	P	EMA-000543-PIP01-09	yes 24/07/2009	19/06/2009	11/08/2009	A
Insulin degludec / insulin aspart	PM	EMA-000479-PIP01-08-M03	yes 11/09/2015	06/03/2015	13/11/2015	A
Fosaprepitant	PM	EMA-000406-PIP01-08-M04	yes 10/10/2014	22/01/2014	19/02/2014	A
Prucalopride succinate	PM	EMA-000459-PIP01-08-M02	yes 06/12/2013	18/12/2012	07/02/2013	A
Esomeprazole sodium, Esomeprazole magnesium trihydrate	PM	EMA-000331-PIP01-08-M01	yes 16/07/2010	29/10/2009	06/12/2009	A
Clopidogrel	PM	EMA-000049-PIP01-07-M03	yes 10/12/2010	26/11/2010	20/12/2010	B
ivabradine (hydrochloride)	PM	EMA-000627-PIP01-09-M04	yes 10/10/2014	30/04/2013	31/05/2013	C
ivabradine (hydrochloride)	PM	EMA-000628-PIP01-09-M04	yes 10/10/2014	30/04/2013	31/05/2013	C
Ezetimibe	PM	EMA-000007-PIP01-07-M02	yes 17/01/2013	28/03/2012	20/04/2012	C
Solifenacin(succinate)	PM	EMA-000573-PIP01-09-M05	yes 22/05/2015	29/09/2014	27/07/2015	G
Ulipristal acetate	PM	EMA-000305-PIP01-08-M02	yes 08/11/2013	30/08/2011	03/10/2011	G
Nomegestrol acetate / 17 beta - estradiol	PM	EMA-000250-PIP01-08-M02	yes 21/05/2010	09/03/2010	28/07/2010	G
Human normal immunoglobulin	PM	EMA-000872-PIP01-10-M03	yes 30/10/2015	27/08/2015	13/11/2015	J
Antigen of pre-pandemic strain A/Vietnam/1203/2004 propagated in Vero cells	PM	EMA-000156-PIP01-07-M02	yes 17/01/2013	11/03/2011	08/04/2011	J
Abatacept	P	EMA-000118-PIP01-07-M01	yes 29/05/2009	19/05/2009	09/07/2009	L
Anastrozole	P	EMA-000283-PIP-01-08	yes 03/04/2009	06/02/2009	23/04/2009	L
Ipilimumab	PM	EMA-000117-PIP01-07-M07	yes 11/12/2015	08/05/2015	15/06/2015	L
Bevacizumab	PM	EMA-000056-PIP03-10-M02	yes 13/11/2015	22/01/2014	19/02/2014	L
Golimumab	PM	EMA-000265-PIP01-08-M04	yes 10/10/2014	05/09/2014	29/09/2014	L
Vandetanib	PM	EMA-000052-PIP01-07-M03	yes 20/06/2014	29/11/2013	06/01/2014	L
Anagrelide	PM	EMA-000720-PIP01-09-M02	yes 14/02/2014	19/12/2013	04/02/2014	L
Zoledronic acid	P	EMA-000024-PIP01-07	yes 12/12/2008	24/06/2008	21/07/2008	M
Rizatriptan	P	EMA-000084-PIP02-10	yes 14/09/2011	28/01/2011	23/02/2011	N
Paliperidone / paliperidone palmitate	PM	EMA-000014-PIP01-07-M06	yes 14/02/2013	04/07/2011	09/08/2011	N
Tiotropium bromide (monohydrate)	PM	EMA-000035-PIP01-07-M05	yes 21/08/2012	04/06/2012	23/07/2012	R
Glycopyrronium (bromide)	PM	EMA-001366-PIP01-12-M02	yes 14/11/2014	26/09/2014	09/10/2014	A
Human normal immunoglobulin	P	EMA-001637-PIP01-13	yes 16/01/2015	11/03/2014	16/04/2014	J
Autologous CD34+ cells transduced ex-vivo with retroviral vector...	PM	EMA-001289-PIP01-12-M01	yes 14/11/2014	06/08/2014	22/08/2014	L
recombinant L-asparaginase	PM	EMA-000013-PIP01-07-M03	yes 14/06/2013	29/04/2013	31/05/2013	L
recombinant L-asparaginase	PM	EMA-000013-PIP01-07-M03	yes 14/06/2013	29/04/2013	31/05/2013	L
House dust mites allergen extracts	PM	EMA-000319-PIP01-08-M03	yes 19/06/2015	06/03/2015	27/07/2015	V

Quelle: www.ema.europa.eu, Stand Juli 2016. Adaptiert.

Tabelle 6: Auszug aus dem Register der Europäischen Arzneimittelagentur: pädiatrische Prüfpläne mit abgeschlossenem *Compliance Check*, Handelsnamen und Altersangaben der Zulassung

Active Substance	PIP number	Compliance check	Zugelassen ab (Jahre)	Handelsname	Quelle
Sapropterin dihydrochloride	EMA-001476-PIP01-13	yes 10/10/2014	0	Kuvan	1
Nitisinone	EMA-000784-PIP02-11-M01	yes 17/01/2014	0	Orfadin	2
Alanine, arginine, aspartic acid, cysteine/cystine, glutamic acid, glycine, ...	EMA-000112-PIP01-07-M01	yes 16/10/2009	kA	kA	3
propranolol hydrochloride	EMA-000511-PIP01-08-M04	yes 14/02/2013	0	Hemangirol	4
Raltegravir / lamivudine	EMA-001442-PIP01-13	yes 21/03/2014	0	Isentress	5
Purified diphtheria toxoid / Purified tetanus toxoid...	EMA-000278-PIP01-08-M01	yes 18/09/2009	0	Pediacel	6
Lopinavir / ritonavir	EMA-001005-PIP01-10-M01	yes 17/07/2015	0	Kaletra	7
Pandemic influenza vaccine (H1N1) ...	EMA-000687-PIP01-09-M02	yes 12/12/2014	0	Arepanrix	8
Split influenza virus, inactivated,...	EMA-000725-PIP01-09-M03	yes 12/12/2014	0	Pandemrix	9
13-valent pneumococcal polysaccharide ...	EMA-000036-PIP01-07-M06	yes 10/10/2014	0	Prevenar 13	10
Purified diphtheria toxoid / purified tetanus toxoid....	EMA-000394-PIP01-08-M01	yes 10/10/2014	0	Vaxelis	11
Human normal immunoglobulin	EMA-000558-PIP01-09-M02	yes 23/05/2014	0	Igymune	12
Human normal immunoglobulin	EMA-001110-PIP01-10-M01	yes 11/10/2013	0	Panzyga	13
Valganciclovir	EMA-000726-PIP01-09-M02	yes 11/10/2013	0	Valcyte	14
Human normal immunoglobulin	EMA-000167-PIP01-07-M02	yes 15/10/2012	0	Human Normal Immunoglobulin	15
17 rotavirus type G1/rotavirus type G2...	EMA-000967-PIP01-10-M01	yes 21/07/2011	0	RotaTeg	16
Anakinra	EMA-001212-PIP01-11	yes 12/12/2014	0	Kineret	17
Palivizumab	EMA-001309-PIP01-12	yes 09/08/2013	0	Synagis	18
Midazolam hydrochloride	EMA-000395-PIP01-08	yes 06/08/2010	0	Buccolam	19
Artemether / lumefantrine	EMA-000777-PIP01-09-M05	yes 09/10/2015	0	Riamet	20
Montelukast sodium	EMA-000012-PIP01-07-M01	yes 15/01/2010	0	Singulair	21
Gadobutrol	EMA-000994-PIP01-10-M01	yes 20/06/2014	0	Gadovist	22
Insulin degludec	EMA-000456-PIP01-08-M02	yes 23/05/2014	1	Tresiba	23
Eltrombopag	EMA-000170-PIP01-07-M03	yes 14/11/2014	1	Revolade	24
bosentan	bosentan	yes 21/03/2014	1	Tracleer	25
Caspofungin acetate	EMA-000010-PIP01-07-M01	yes 04/06/2008	1	Cancidas	26
Latanoprost	EMA-000011-PIP01-07-M03	yes 19/03/2010	1	Xalatan	27

Insulin glargine	EMA-000387- PIP01-08	yes 18/11/2011	2	Lantus	28
Insulin glargine	EMA-000396- PIP01-08	yes 18/11/2011	2	Toujeo	29
Voriconazole	EMA-000191- PIP01-08-M05	yes 09/08/2013	2	Vfend	30
Entecavir	EMA-000339- PIP02-09-M03	yes 20/06/2014	2	Baraclude	31
Influenza virus type A, H1N1 / influenza virus type A, H3N2 / ...	EMA-001051- PIP01-10-M03	yes 14/06/2013	2	Fluenz Tetra	32
Canakinumab	EMA-000060- PIP02-08-M06	yes 09/10/2015	2	Ilaris	33
Canakinumab	EMA-000060- PIP01-07-M03	yes 19/06/2015	2	Ilaris	34
Adalimumab	EMA-000366- PIP01-08-M06	yes 20/06/2014	2	Humira	35
Imatinib mesilate	EMA-000463- PIP01-08-M03	yes 09/03/2012	2	Glivec	36
Rupatadine fumarate	EMA-000582- PIP01-09-M03	yes 21/03/2014	2	Rupafin	37
Ribavirin	EMA-000070- PIP01-07	yes 17/10/2008	3	Rebetol	38
Split influenza virus, inactivated containing antigen equivalent to ...	EMA-000670- PIP01-09-M02	yes 13/09/2013	3	Panenza	39
Darunavir	EMA-000038- PIP01-07-M03	yes 13/12/2011	3	Prezista	40
Nevirapine	EMA-000391- PIP01-08-M01	yes 06/08/2010	3	Viramune	41
Peginterferon alfa-2b	EMA-000384- PIP01-08	yes 17/10/2008	3	ViraferonPeg	42
Peginterferon alfa-2b	EMA-000071- PIP01-07	yes 17/10/2008	3	PegIntron	43
Etanercept	EMA-000299- PIP01-08-M03	yes 13/12/2011	4	Enbrel	44
Insulin detemir	EMA-000412- PIP01-08-M01	yes 14/11/2014	6	Levemir	45
Losartan potassium	EMA-000008- PIP01-07	yes 06/02/2009	6	Cosaar	46
Rosuvastatin (calcium)	EMA-000022- PIP01-07-M04	yes 11/10/2013	6	Crestor	47
Valsartan	EMA-000005- PIP01-07-M01	yes 21/08/2009	6	Diovan	48
Atazanavir (sulphate)	EMA-000804- PIP01-09-M02	yes 13/02/2015	6	Reyataz	49
Tobramycin	EMA-000184- PIP01-08-M02	yes 12/09/2014	6	Tobi Podhaler	50
Infliximab	EMA-000549- PIP01-09-M01	yes 16/09/2011	6	Remicade	51
Guanfacine (hydrochloride)	EMA-000745- PIP01-09-M03	yes 06/12/2013	6	Intuniv	52
Sodium benzylpenilloate / benzylpenicilloyl octa- L-lysine	EMA-001398- PIP02-13	yes 12/09/2014	6	Sodium benzylpenilloate / benzylpenicilloyl octa- L-lysine	53
Tigecycline	EMA-000120- PIP01-07-M05	yes 12/12/2014	8	Tygacil	54
Tigecycline	EMA-000120- PIP01-07-M05	yes 12/12/2014	8	Tygacil	55
Human-papillomavirus- type-6 L1 protein / human-papillomavirus- type-11 L1 protein / ...	EMA-000654- PIP01-09-M02	yes 17/01/2014	9	Gardasil	56

Human Papillomavirus type 6 L1 protein / Human Papillomavirus type 11 L1 protein...	EMA-000375-PIP01-08-M02	yes 16/04/2010	9	Gardasil	57
Atorvastatin calcium	EMA-000073-PIP01-07	yes 13/11/2009	10	Sortis	58
Meningococcal group A oligosaccharide conjugated to Corynebacterium diptheriae...	EMA-000032-PIP01-07-M04	yes 25/05/2011	11	Menveo	59
Aprepitant	EMA-000144-PIP01-07-M05	yes 10/10/2014	12	Emend	60
Human coagulation factor VIII / von Willebrand factor	EMA-000312-PIP01-08-M07	yes 22/05/2015	12	Voncento	61
Clindamycin phosphate / Tretinoin	EMA-000892-PIP01-10	yes 10/12/2010	12	Acnatac	62
Bilastine	EMA-000347-PIP01-08-M06	yes 13/11/2015	12	Bilaxten	63
Azelastine (hydrochloride) / fluticasone (propionate)	EMA-000990-PIP02-10	yes 24/06/2011	12	Dymista	64
Fluticasone propionate / formoterol fumarate	EMA-000127-PIP01-07-M03	yes 13/03/2015	12	Flutiform	65
Misoprostol	EMA-001159-PIP02-12	yes 11/10/2012	18	Misodel	66
Colesevelam hydrochloride	EMA-000543-PIP01-09	yes 24/07/2009	18	Cholestagel	67
Insulin degludec / insulin aspart	EMA-000479-PIP01-08-M03	yes 11/09/2015	18	Ryzodeg	68
Fosaprepitant	EMA-000406-PIP01-08-M04	yes 10/10/2014	18	Ivemend	69
Prucalopride succinate	EMA-000459-PIP01-08-M02	yes 06/12/2013	18	Resolor	70
Esomeprazole sodium, Esomeprazole magnesium trihydrate	EMA-000331-PIP01-08-M01	yes 16/07/2010	1	Nexium	71
Clopidogrel	EMA-000049-PIP01-07-M03	yes 10/12/2010	18	Plavix	72
ivabradine (hydrochloride)	EMA-000627-PIP01-09-M04	yes 10/10/2014	18	Corlentor	73
ivabradine (hydrochloride)	EMA-000628-PIP01-09-M04	yes 10/10/2014	18	Procoralan	74
Ezetimibe	EMA-000007-PIP01-07-M02	yes 17/01/2013	18	Ezetrol	75
Solifenacin(succinate)	EMA-000573-PIP01-09-M05	yes 22/05/2015	18	Vesicare	76
Ulipristal acetate	EMA-000305-PIP01-08-M02	yes 08/11/2013	12	EllaOne	77
Nomegestrol acetate / 17 beta - estradiol	EMA-000250-PIP01-08-M02	yes 21/05/2010	kA	kA	78
Human normal immunoglobulin	EMA-000872-PIP01-10-M03	yes 30/10/2015	18	Hyqvia	79
Antigen of pre-pandemic strain A/Vietnam/1203/2004 propagated in Vero cells	EMA-000156-PIP01-07-M02	yes 17/01/2013	6 Monate	PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER	80
Abatacept	EMA-000118-PIP01-07-M01	yes 29/05/2009	6	Orencia	81
Anastrozole	EMA-000283-PIP-01-08	yes 03/04/2009	18	Arimidex	82
Ipilimumab	EMA-000117-PIP01-07-M07	yes 11/12/2015	18	Yervoy	83
Bevacizumab	EMA-000056-PIP03-10-M02	yes 13/11/2015	18	Avastin	84

Golimumab	EMA-000265-PIP01-08-M04	yes 10/10/2014	"ab 40 kg"	Simponi	85
Vandetanib	EMA-000052-PIP01-07-M03	yes 20/06/2014	18	Caprelsa	86
Anagrelide	EMA-000720-PIP01-09-M02	yes 14/02/2014	18	Xagrid	87
Zoledronic acid	EMA-000024-PIP01-07	yes 12/12/2008	18	Zometa	88
Rizatriptan	EMA-000084-PIP02-10	yes 14/09/2011	18	Maxalt	89
Paliperidone / paliperidone palmitate	EMA-000014-PIP01-07-M06	yes 14/02/2013	18	Invega	90
Tiotropium bromide (monohydrate)	EMA-000035-PIP01-07-M05	yes 21/08/2012	18	Spiriva	91
Glycopyrronium (bromide)	EMA-001366-PIP01-12-M02	yes 14/11/2014	kA	kA	92
Human normal immunoglobulin	EMA-001637-PIP01-13	yes 16/01/2015	kA	kA	93
Autologous CD34+ cells transduced ex-vivo with retroviral vector (GIADAI) containing human adenosine deaminase gene from cDNA	EMA-001289-PIP01-12-M01	yes 14/11/2014	kA	Autologous CD34+ cells transduced ex-vivo with retroviral vector (GIADAI) containing human adenosine deaminase gene from cDNA	94
recombinant L-asparaginase	EMA-000013-PIP01-07-M03	yes 14/06/2013	kA	Asparaginase Medac	95
recombinant L-asparaginase	EMA-000013-PIP01-07-M03	yes 14/06/2013	kA	Asparaginase Medac	96
House dust mites allergen extracts	EMA-000319-PIP01-08-M03	yes 19/06/2015	kA	Actair	97

Quellen: www.ema.europa.eu sowie Angaben in Tabelle 7, Stand Juli 2016

Tabelle 7: Ergänzende Angaben und Quellen zu Tabelle 6

	Bemerkungen und Quellenangaben
1	Phenylketonurie, alle Altersgruppen, für Kinder unter 20 kg wird die Auflösung der Tabletten empfohlen (Quelle: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000943/WC500045038.pdf)
2	Tyrosinämie Typ 1, alle Altersgruppen: Hartkapseln, Lösung (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000555/WC500049195.pdf)
3	Parenterale Ernährung
4	ab 5 Wochen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002621/WC500166910.pdf)
5	ab 4 Wochen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf)
6	ab 6 Wochen (http://www.pharmazie.com/graphic/A/85/2-00385.pdf)
7	ab 2 Wochen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf)
8	ab 6 Monaten (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001201/human_med_001299.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) Zulassung zurückgezogen
9	ab 6 Monaten Zulassung zurückgezogen
10	ab 6 Wochen (http://www.pharmazie.com/graphic/A/59/0-91659.pdf)
11	ab 6 Wochen (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003982/human_med_001962.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
12	Immunmodulation, Substitution, 0-18 Jahre, Infusionslösung (http://www.pharmazie.com/graphic/A/10/2-36810.pdf)
13	Immunmodulation, Substitution, 0-18 Jahre, Infusionslösung (http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1456464618452.pdf)
14	CMV Prophylaxe ab der Geburt, Infusionslösung (http://www.pharmazie.com/graphic/A/10/1-24510.pdf)
15	Immunmodulation, Substitution, 0-18 Jahre, Infusionslösung (http://www.drugbase.de/de/datenbanken/abda-datenbank/aktuelle-infos/artikel.html?tx_ttnews%5Btt_news%5D=2175459&tx_ttnews%5BbackPid%5D=115&tx_ttnews%5Bback_link%5D=yes&cHash=37956a489a31ab194362ab2977f21ec5)
16	ab 6 Wochen (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf)
17	ab 8 Monaten (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf)
18	RSV, 0-2 Jahre, Infusionslösung (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf)
19	ab 3 Monaten (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002267/WC500112310.pdf)
20	"ab 5 kg KG" (http://www.fachinfo.de/pdf/007356)
21	ab 6 Monaten (http://www.pharmazie.com/graphic/A/66/1-22766.pdf)
22	MRT Kontrastmittel alle Altersgruppen, Injektionslösung (http://www.pharmazie.com/graphic/A/10/1-23810.pdf)
23	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf
24	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf
25	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000401/WC500041455.pdf
26	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf
27	http://www.pharmazie.com/graphic/A/19/1-22019.pdf
28	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf
29	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf
30	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf

31	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf
32	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
33	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf
34	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf
35	http://www.pharmazie.com/graphic/A/18/0-90718.pdf
36	http://www.fachinfo.de/pdf/008242
37	https://www.diagnosia.com/at/medikamente/ropafin-1-mg-ml-losung-zum-einnehmen
38	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
39	http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/panenza_sanofi_pasteur_product_insert.pdf
40	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
41	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000183/WC500051483.pdf
42	http://www.pharmazie.com/graphic/A/36/0-90536.pdf
43	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
44	http://www.pharmazie.com/graphic/A/04/0-91004.pdf
45	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf
46	https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afwLoop=31730238134323181&_afwWindowMode=0&_adf.ctrl-state=126cd5h7h7_4
47	http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/c/crestorR-5-mg-10-mg-20-mg-filmtabletten/
48	http://www.fachinfo.de/pdf/011820
49	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf
50	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002155/WC500110921.pdf
51	http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/remicade.pdf
52	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150917132789/anx_132789_de.pdf
53	http://www.medecapharma.com/dap/dap-penicillin-en.pdf
54	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000644/WC500044508.pdf
55	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000644/WC500044508.pdf
56	http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/7/5/2/CH1100/CMS1457095189606/gebrauchsinformation_gardasil_april_2016.pdf
57	http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/7/5/2/CH1100/CMS1457095189606/gebrauchsinformation_gardasil_april_2016.pdf
58	http://www.pharmazie.com/graphic/A/27/1-21927.pdf
59	http://www.pharmazie.com/graphic/A/63/0-91763.pdf
60	http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/emend.pdf
61	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002493/WC500151207.pdf
62	http://www.pharmazie.com/graphic/A/61/1-31861.pdf
63	http://compendium.ch/mpro/mnr/22922/html/de
64	http://dymista.de/fileadmin/Dymista_Nasenspray_14566_Apr13.pdf
65	http://www.pharmazie.com/graphic/A/19/1-31519.pdf
66	http://www.pharmazie.com/graphic/A/51/1-35351.pdf
67	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000512/WC500025675.pdf
68	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002499/WC500139014.pdf
69	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000743/WC500037153.pdf
70	http://www.sanova.at/tl_files/_Pharma/DE/Sanova-Resolor-GI.pdf

71	Granulat, (https://aspregrister.basg.gv.at/aspregrister/faces/aspregrister.jspx?_afLoop=31732655094729226&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=126cd5h7h7_9)
72	http://packageinserts.bms.com/pi/pi_plavix.pdf
73	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000598/WC500035341.pdf
74	http://www.pharmazie.com/graphic/A/11/0-90911.pdf
75	http://www.pharmazie.com/graphic/A/02/1-24902.pdf
76	https://aspregrister.basg.gv.at/aspregrister/faces/aspregrister.jspx?_afLoop=31733193155803269&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=126cd5h7h7_19
77	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf
78	
79	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002491/WC500143851.pdf
80	http://www.pharmazie.com/graphic/A/88/0-91688.pdf
81	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf
82	http://www.pharmazie.com/graphic/A/90/1-21490.pdf
83	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
84	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf
85	http://www.msdd.de/fileadmin/files/gebrauchsinformationen/GI_Simponi_50mg_Fsp.pdf
86	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf
87	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf
88	https://www.novartis.at/system/files/product-info/GI_Zometa_InflLoe_4mg_0.pdf
89	http://www.msdd.de/fileadmin/files/gebrauchsinformationen/GI_Maxalt_10mg.pdf
90	http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000746/WC500034925.pdf
91	http://www.pharmazie.com/graphic/A/07/1-24507.pdf

Tabelle 8: Auszug aus dem Register der Europäischen Arzneimittelagentur: Alle Entscheidungen zu pädiatrischen Prüfpläne nach ATC Codes, Stand Juni 2016

Active Substance	Decision type	Therapeutic area	PIP number	Compliance check	Decision date	ATC
Insulin degludec / insulin aspart	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000479-PIP01-08-M03	yes 11/09/2015	06/03/2015	A
Glycopyrronium (bromide)	PM	Neurology	EMA-001366-PIP01-12-M02	yes 14/11/2014	26/09/2014	A
Insulin detemir	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000412-PIP01-08-M01	yes 14/11/2014	11/07/2014	A
Aprepitant	PM	Oncology	EMA-000144-PIP01-07-M05	yes 10/10/2014	22/01/2014	A
Fosaprepitant	PM	Oncology	EMA-000406-PIP01-08-M04	yes 10/10/2014	22/01/2014	A
Sapropterin dihydrochloride	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001476-PIP01-13	yes 10/10/2014	23/09/2013	A
Insulin degludec	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000456-PIP01-08-M02	yes 23/05/2014	20/05/2014	A
Nitisinone	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000784-PIP02-11-M01	yes 17/01/2014	30/10/2013	A
Prucalopride succinate	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000459-PIP01-08-M02	yes 06/12/2013	18/12/2012	A
Misoprostol	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism Other	EMA-001159-PIP02-12	yes 11/10/2012	23/07/2012	A
Insulin glargine	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000387-PIP01-08	yes 18/11/2011	15/07/2009	A
Insulin glargine	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000396-PIP01-08	yes 18/11/2011	15/07/2009	A
Esomeprazole sodium, Esomeprazole magnesium trihydrate	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000331-PIP01-08-M01	yes 16/07/2010	29/10/2009	A
Alanine, arginine, aspartic acid, cysteine...	PM	Nutrition	EMA-000112-PIP01-07-M01	yes 16/10/2009	02/10/2009	A
Colesevelam hydrochloride	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000543-PIP01-09	yes 24/07/2009	19/06/2009	A
(2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluorophenyl)-5-[2,6-dihydro-2-(methylsulfonyl)pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran-3-amine (MK-3102)	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001234-PIP01-11	no	20/11/2012	A
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-Chloro-3-{3-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-benzyl}-phenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-pyran-3,4,5-triol / Linagliptin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001184-PIP01-11	no	21/10/2011	A
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-{3-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-benzyl}-phenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-pyran-3,4,5-triol / metformin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001182-PIP01-11	no	28/10/2011	A
(4R,5R)-1-[4-[[4-[3,3-dibutyl-7-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-1,1-dioxido-1-benzothiepin-5-yl]phenoxy]methyl]phenyl]methyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride (SHP625)	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001475-PIP02-13	no	10/07/2015	A

(4R,5R)-1-[[4-[[3,3-dibutyl-7-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-1,1-dioxido-1-benzothiepin-5-yl]phenoxy)methyl]phenyl]methyl]-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride	W	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001475-PIP01-13	no	30/10/2013	A
(S)-Pyrrolidine-2-carboxylic acid compound with (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)methyl)-4-ethylphenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (2:1) (LIK066)	P	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001527-PIP01-13	no	24/07/2014	A
3-[[4-[(1S)-1-[4-(4-tert-butylphenyl)-3,5-dimethylphenoxy]-4,4,4-trifluorobutyl]benzoyl]amino]propanoic acid	P	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001237-PIP01-11	no	30/07/2013	A
[(3S)-6-({2',6'-Dimethyl-4'-[3-(methylsulfonyl)propoxy]biphenyl-3-yl)methoxy}-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl]acetic acid hydrate (TAK-875)	P	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000734-PIP01-09	no	26/11/2010	A
Acotiamide	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001461-PIP02-14	no	02/10/2015	A
Acotiamide	RW	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001461-PIP01-13	no	05/09/2013	A
Albiglutide	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001175-PIP01-11-M03	no	29/01/2016	A
Alogliptin (benzoate) / metformin (hydrochloride)	W	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001128-PIP01-10	no	04/07/2011	A
Alogliptin benzoate	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000496-PIP01-08-M04	no	05/06/2015	A
Asfotase alfa	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000987-PIP01-10-M02	no	02/07/2014	A
Balaglitazone	W	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000106-PIP01-07	no	15/08/2008	A
Bismuth subcitrate potassium / Metronidazole / Tetracycline hydrochloride	W	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000382-PIP01-08	no	20/04/2009	A
bucelipase alfa	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000822-PIP01-09-M01	no	29/04/2013	A
Budesonide / salmeterol xinafoate	W	Pneumology-allergy	EMA-000623-PIP01-0	no	31/03/2010	A
Canagliflozin / metformin	W	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001111-PIP01-10	no	10/06/2011	A
Canagliflozin	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001030-PIP01-10-M05	no	29/01/2016	A
Cholic acid	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism Gastroenterology-Hepatology	EMA-000651-PIP01-09-M02	no	31/08/2011	A
Citric acid (as citric acid anhydrous) / sodium chloride / simeticone ...	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001356-PIP02-12	no	07/03/2014	A
Cyclic pyranopterin monophosphate	P	Other	EMA-001491-PIP01-13	no	21/03/2014	A
Dapagliflozin / metformin hydrochloride	W	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001151-PIP01-11	no	26/09/2011	A
Dapagliflozin	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000694-PIP02-14-M01	no	18/03/2016	A
dapagliflozin	PM	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000694-PIP01-09-M06	no	30/10/2015	A

Dulaglutide	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000783-PIP01-09-M03	no	29/01/2016	A
Eliglustat (tartrate)	PM	Other	EMA-000461-PIP02-11-M01	no	07/09/2015	A
elobixibat	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001484-PIP01-13	no	07/03/2014	A
Empagliflozin	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000828-PIP01-09-M04	no	02/10/2015	A
Eprotirome	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000255-PIP01-08	no	22/12/2008	A
Ertugliflozin / metformin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001532-PIP01-13	no	07/03/2014	A
Ertugliflozin / sitagliptin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001534-PIP01-13	no	03/03/2014	A
Ertugliflozin	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001533-PIP01-13	no	01/09/2014	A
Esomeprazole magnesium/acetysalicylic acid	W	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000682-PIP01-09	no	23/03/2010	A
Exenatide	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001755-PIP01-15	no	18/03/2016	A
Exenatide	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000689-PIP01-09-M05	no	08/08/2014	A
Exenatide	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001755-PIP01-15	no	18/03/2016	A
Expanded human allogeneic mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue (Cx601)	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001561-PIP01-13	no	29/09/2014	A
Expanded human autologous mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue (CX-401)	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000635-PIP01-09	no	19/02/2010	A
Ezetimibe / atorvastatin (calcium trihydrate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001204-PIP02-14	no	10/04/2015	A
Ezetimibe / atorvastatin (calcium)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001204-PIP01-11	no	25/01/2012	A
Ezetimibe / atorvastatin	W	Cardiovascular diseases	EMA-001477-PIP01-13	no	30/10/2013	A
Ezetimibe / rosuvastatin	W	Cardiovascular diseases	EMA-001478-PIP01-13	no	30/10/2013	A
Ezetimibe / rosuvastatin	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001344-PIP01-12	no	20/11/2012	A
Ezetimibe / simvastatin	W	Cardiovascular diseases	EMA-000006-PIP03-12	no	23/07/2012	A
Ezetimibe / simvastatin	W	Cardiovascular diseases	EMA-000006-PIP02-10	no	04/04/2011	A
Ezetimibe and simvastatin (fixed combination)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000006-PIP01-07	no	14/09/2008	A
Ezetimibe	W	Cardiovascular diseases	EMA-000007-PIP04-12	no	20/07/2012	A
Glibenclamide	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism Other	EMA-001324-PIP01-12-M01	no	01/04/2015	A
Glimepiride /atorvastatin (calcium)	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001232-PIP01-11	no	30/05/2012	A
Glucagon	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001657-PIP01-14	no	21/08/2015	A
Glucose monohydrate	P	Pain	EMA-000221-PIP01-08	no	23/03/2009	A
Glycerol phenylbutyrate	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000297-PIP02-12-M01	no	14/03/2014	A
Glycopyrronium bromide	RP	Neurology Oto-rhino-laryngology	EMA-001591-PIP01-14	no	22/12/2014	A
Glycopyrronium bromide	W	Pneumology-allergology	EMA-000058-PIP01-07	no	01/02/2008	A

Heterologous human adult liver-derived progenitor cells (HHALPC)	PM	Gastroentology-Hepatology	EMA-001155-PIP01-11-M03	no	15/04/2016	A
Human autologous mesenchymal adult stem cells extracted from adipose tissue	W	Gastroentology-Hepatology	EMA-000519-PIP01-08	no	15/06/2009	A
Human heterologous liver cells	PM	Gastroentology-Hepatology	EMA-000067-PIP02-11-M02	no	21/01/2016	A
Human recombinant interleukin-2	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001556-PIP01-13	no	08/05/2015	A
Ibodontant	P	Gastroentology-Hepatology	EMA-001663-PIP01-14	no	11/05/2015	A
Icosapent	W	Gastroentology-Hepatology	EMA-001117-PIP01-10	no	28/11/2011	A
Idursulfase	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000294-PIP02-12	no	29/08/2013	A
Insulin degludec / liraglutide	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001193-PIP01-11	no	21/12/2011	A
Insulin peglispro	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001097-PIP01-10-M02	no	08/07/2014	A
linacotide	PM	Gastroentology-Hepatology	EMA-000927-PIP01-10-M01	no	30/04/2013	A
Linagliptin, metformin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000699-PIP01-09	no	25/01/2010	A
Linagliptin	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000498-PIP01-08-M05	no	10/09/2015	A
liraglutide	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000128-PIP01-07-M06	no	19/12/2014	A
Liraglutide	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000128-PIP02-09-M01	no	08/05/2015	A
Live bacterium B. thetaiotaomicron	RP	Gastroentology-Hepatology	EMA-000561-PIP01-09	no	21/08/2009	A
Lixisenatide / Insulin glargine	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000915-PIP01-10	no	03/09/2010	A
Lixisenatide	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000916-PIP01-10-M04	no	06/03/2015	A
Lorcaserin	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001098-PIP01-10-M01	no	21/12/2015	A
Lubiprostone	PM	Gastroentology-Hepatology	EMA-000245-PIP01-08-M02	no	13/06/2014	A
Lubiprostone	PM	Gastroentology-Hepatology	EMA-000245-PIP01-08-M02	no	13/06/2014	A
Macrogol 3350	W	Gastroentology-Hepatology	EMA-001668-PIP01-14	no	24/11/2014	A
Mesalazine / prednisolone metasulphobenzoate	P	Gastroentology-Hepatology	EMA-001406-PIP01-12	no	22/01/2014	A
Metformin (hydrochloride)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001352-PIP01-12-M01	no	29/09/2014	A
Metformin / rosuvastatin	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001479-PIP01-13	no	23/09/2013	A
Metformin hydrochloride / rosuvastatin calcium	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001508-PIP01-13	no	29/11/2013	A
Migalastat (hydrochloride)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001194-PIP01-11-M01	no	01/10/2014	A
N-Acetyl-L-Cysteine (corresponds to L-Cysteine), L-Alanine...	P	Nutrition	EMA-000042-PIP01-07	no	07/09/2009	A
N-{4-chloro-2-[(1-oxido-4-pyridinyl)carbonyl]phenyl}-4-(1,1-dimethylethyl) benzenesulfonamide, sodium salt	P	Gastroentology-Hepatology Other	EMA-001267-PIP01-12	no	01/03/2013	A
Naloxegol	PM	Gastroentology-Hepatology	EMA-001146-PIP01-11-M01	no	05/05/2014	A
Naloxone (hydrochloride)	PM	Gastroentology-Hepatology Pain	EMA-001567-PIP01-13-M02	no	18/03/2016	A

Naltrexone (hydrochloride) / bupropion (hydrochloride)	PM	Other	EMA-001373-PIP01-12-M01	no	18/03/2016	A
Obeticholic acid (6 alpha-ethylchenodeoxycholic acid)	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001304-PIP02-13-M02	no	21/12/2015	A
Olipudase alfa	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001600-PIP01-13	no	06/03/2015	A
Pancreas powder	W	Neurology	EMA-000287-PIP02-10	no	26/11/2011	A
Pantoprazole (in combination with amoxicillin + clarithromycin + metronidazole)	W	Gastroenterology-Hepatology Infectious diseases	EMA-001616-PIP01-13	no	18/06/2014	A
Phentermine / topiramate	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000826-PIP01-09	no	29/10/2010	A
Pradigastat	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001333-PIP02-13	no	07/05/2014	A
Rabeprazole	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000055-PIP01-07-M05	no	26/03/2012	A
Recombinant human alpha-galactosidase A (PRX 102)	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001828-PIP01-15	no	15/04/2016	A
Recombinant human alpha-mannosidase	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001056-PIP02-12	no	07/05/2014	A
Recombinant human beta-glucuronidase (rhGUS, UX003)	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001540-PIP01-13	no	13/06/2014	A
Recombinant human glutamic acid decarboxylase (rhGAD65)	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000609-PIP01-09	no	03/09/2010	A
Recombinant human heparan N-sulfatase (rhHNS)	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism Neurology	EMA-001634-PIP01-14	no	30/01/2015	A
Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (BMN110)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000973-PIP01-10-M03	no	30/03/2015	A
Recombinant human N-acetylglucosaminidase (rhNAGLU)	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001653-PIP01-14	no	10/04/2015	A
Recombinant human tripeptidyl peptidase-1 (rhTPP1)	PM	Neurology	EMA-001362-PIP01-12-M02	no	18/09/2015	A
Rolapitant	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001768-PIP02-15	no	03/03/2016	A
Rosiglitazone Maleate	W	Neurology	EMA-000074-PIP01-07	no	31/01/2008	A
Saxagliptin / dapagliflozin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001677-PIP01-14	no	19/12/2014	A
Saxagliptin / metformin-	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000644-PIP01-09	no	30/11/2009	A
Saxagliptin	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000200-PIP01-08-M06	no	18/03/2016	A
Sebelipase alfa	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism Gastroenterology-Hepatology	EMA-001331-PIP01-12-M02	no	07/08/2015	A
Semaglutide	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001441-PIP01-13	no	08/05/2015	A
Sitagliptin (phosphate monohydrate)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000471-PIP01-08-M01	no	29/10/2009	A
Sitagliptin (phosphate monohydrate)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000472-PIP01-08-M01	no	29/10/2009	A
Sitagliptin / atorvastatin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001275-PIP01-12	no	21/08/2012	A
Sitagliptin phosphate monohydrate / metformin hydrochloride	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000165-PIP02-09	no	02/06/2010	A
Sitagliptin phosphate monohydrate / simvastatin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000537-PIP01-09	no	28/08/2009	A
Sitagliptin phosphate monohydrate / simvastatin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000535-PIP01-09	no	28/08/2009	A

Sitagliptin phosphate monohydrate / simvastatin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000538-PIP01-09	no	07/09/2009	A
Sitagliptin phosphate monohydrate, metformin hydrochloride	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000165-PIP01-07	no	01/12/2008	A
Sitagliptin phosphate monohydrate, metformin hydrochloride	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000213-PIP01-07	no	01/12/2008	A
Sitagliptin phosphate monohydrate, metformin hydrochloride	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000212-PIP01-07	no	01/12/2008	A
Sitagliptin	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000470-PIP01-08-M09	no	01/04/2015	A
Sodium sulfate/potassium sulfate/magnesium sulfate heptahydrate	RW	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000816-PIP01-09	no	07/07/2010	A
Sodium sulphate / potassium sulphate / magnesium sulphate heptahydrate	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000816-PIP02-10	no	02/09/2011	A
Sotagliflozin	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001517-PIP02-14	no	10/07/2015	A
Sotagliflozin	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001517-PIP01-13	no	28/10/2014	A
Taliglucerase alfa	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000648-PIP01-09	no	09/04/2010	A
Taranabant	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000062-PIP01-07	no	24/06/2008	A
Taspoglutide	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000665-PIP01-09	no	07/05/2010	A
Taspoglutide	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000649-PIP01-09	no	07/05/2010	A
teduglutide	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000482-PIP01-08-M03	no	30/10/2015	A
Teplizumab	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000524-PIP01-08	no	29/01/2010	A
Velaglucerase alfa	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000556-PIP01-09-M02	no	25/07/2012	A
Vildagliptin / metformin hydrochloride	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000703-PIP01-09	no	03/09/2010	A
Vildagliptin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000700-PIP02-10	no	26/08/2011	A
Human coagulation factor VIII / von Willebrand factor	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000312-PIP01-08-M07	yes 22/05/2015	28/10/2014	B
Eltrombopag	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000170-PIP01-07-M03	yes 14/11/2014	21/12/2012	B
Clopidogrel	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000049-PIP01-07-M03	yes 10/12/2010	26/11/2010	B
(1-(3-Chloro-5-([4-(4-chloro-2-thienyl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbonyl)-2-pyridyl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate) (E5501)	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001136-PIP01-11	no	20/12/2011	B
(S)-3'-(OH)-desazadesferrithiocin-polyether, magnesium salt (FBS0701)	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001057-PIP01-10-M01	no	27/01/2012	B
Albumin interferon alfa-2b	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000017-PIP01-07	no	23/05/2008	B
Anti-von Willebrand factor nanobody (ALX-0081)	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001157-PIP01-11	no	26/03/2012	B
Antithrombin alfa	RW	Haematology-Hemostaseology	EMA-001154-PIP01-11	no	27/09/2011	B

Autologous CD34+ cells transduced with lentiviral vector containing the human Wiskott Aldrich Syndrom Protein gene	PM	Haematology-Hemostaseology Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000786- PIP01-09-M01	no	11/06/2014	B
Autologous CD34+ haematopoietic stem cells transduced with lentiviral vector encoding the human A-T87Q-globin gene	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001687- PIP01-14	no	30/10/2015	B
catridecacog	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000185- PIP01-08-M05	no	11/01/2013	B
Coagulation Factor VIIa (Recombinant)	PM	Haematology-Hemostaseology Oncology	EMA-001203- PIP02-14-M01	no	04/05/2016	B
Conestat alfa	PM	Other	EMA-000367- PIP01-08-M05	no	22/01/2016	B
Dabigatran etexilate	PM	Cardiovascular diseases Haematology-Hemostaseology	EMA-000081- PIP01-07-M08	no	18/03/2016	B
Damoctocog alfa pegol	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001229- PIP01-11-M02	no	29/01/2016	B
darbepoetin alfa	PM	Oncology Uro-nephrology	EMA-000329- PIP02-09-M04	no	30/10/2015	B
Ecaltantide (recombinant inhibitor of human plasma kallikrein)	PM	Dermatology Other Pneumology-allergology	EMA-000688- PIP01-09-M01	no	03/01/2011	B
Edoxaban (tosylate)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000788- PIP02-11-M04	no	21/12/2015	B
Eltrombopag (olamine)	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000170- PIP03-13	no	03/10/2014	B
Eltrombopag	PM	Gastroenterology-Hepatology Haematology-Hemostaseology Infectious diseases Oncology	EMA-000170- PIP02-10-M02	no	30/01/2015	B
Epoetin theta	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-000218- PIP01-08	no	20/07/2008	B
Epoetin theta	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-000217- PIP01-08	no	20/07/2008	B
Epoetin theta	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-000219- PIP01-08	no	20/07/2008	B
Eptacog alfa (activated)	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001382- PIP01-12	no	30/10/2013	B
Eptacog alfa pegol (activated)	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000189- PIP01-08-M01	no	26/11/2010	B
Ferric citrate	PM	Uro-nephrology	EMA-001213- PIP02-12-M01	no	03/09/2014	B
Ferric maltol	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001195- PIP01-11-M01	no	18/03/2016	B
Ferumoxytol	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000373- PIP02-09-M04	no	01/04/2015	B
Fibrinogen (human plasma-derived)	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000457- PIP02-10-M02	no	11/06/2014	B
Fibrinogen / thrombin / aprotinin / calcium chloride	PM	Other	EMA-001079- PIP01-10-M02	no	30/10/2014	B
Human coagulation factor X	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000971- PIP01-10-M02	no	06/08/2014	B
Human fibrinogen / human thrombin	P	Other	EMA-001598- PIP01-13	no	24/10/2014	B
Human fibrinogen / human thrombin	PM	Haematology-Hemostaseology Other	EMA-001340- PIP01-12-M1	no	06/03/2015	B
Human fibrinogen / human thrombin	PM	Other	EMA-001149- PIP01-11-M03	no	18/03/2016	B
Human fibrinogen	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001208- PIP01-11-M02	no	05/06/2015	B
Human plasma proteins	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-000507- PIP01-08	no	16/06/2009	B
Lonoctocog alfa	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001215- PIP01-11-M04	no	02/10/2015	B

Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000172-PIP01-07-M01	no	20/11/2012	B
Molidustat (sodium)	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001546-PIP01-13	no	27/10/2014	B
N-[(1,3-dicyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)carbonyl]glycine (GSK1278863)	P	Haematology-Hemostaseology Uro-nephrology	EMA-001452-PIP01-13	no	06/08/2014	B
Nonacog alfa	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001139-PIP01-11-M02	no	29/01/2016	B
Nonacog beta pegol	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000731-PIP01-09-M02	no	11/12/2014	B
Octocog alfa	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-000358-PIP02-09	no	04/05/2010	B
Octocog alfa	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001064-PIP01-10-M02	no	05/05/2014	B
Peginesatide	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000646-PIP01-09-M01	no	24/10/2012	B
Pegylated recombinant Factor VIIa	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-000189-PIP01-08	no	23/02/2009	B
PEGylated recombinant factor VIII	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001296-PIP01-12-M03	no	08/01/2016	B
Recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX attached to the Fc domain of human IgG1 (rFIXFc)	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000914-PIP01-10-M02	no	24/11/2014	B
Recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor VIII attached to the Fc domain of human IgG1 (rFVIIIc)	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001114-PIP01-10-M02	no	02/04/2014	B
Recombinant fusion protein linking human coagulation factor IX with human albumin	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001107-PIP01-10-M02	no	27/10/2014	B
Recombinant human A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs 13	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001160-PIP01-11	no	29/02/2012	B
Recombinant porcine factor VIII, B-domain deleted	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-000753-PIP01-11	no	24/02/2012	B
Recombinant soluble fusion protein with a modified form of the extracellular domain of human activin receptor IIB linked to the human IgG1 Fc domain (ACE-536)	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001521-PIP01-13	no	29/09/2014	B
Reparixin	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001693-PIP01-14	no	08/05/2015	B
Rivaroxaban	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000430-PIP01-08-M08	no	27/11/2015	B
Romiplostim	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000653-PIP01-09-M04	no	06/05/2014	B
Roxadustat	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001557-PIP01-13	no	30/01/2015	B
Semuloparin sodium	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000562-PIP01-09-M01	no	30/01/2012	B
Thrombin alfa	P	Gastroenterology-Hepatology Haematology-Hemostaseology	EMA-000163-PIP01-07	no	14/08/2008	B
Trenonacog alfa	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000661-PIP01-09-M07	no	18/03/2016	B
Treprostinil (diethanolamine)	P	Cardiovascular diseases	EMA-001165-PIP01-11	no	24/01/2012	B
Treprostinil	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000207-PIP01-08-M05	no	01/04/2015	B

Turoctocog alfa pegol	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001174-PIP02-12-M01	no	28/10/2014	B
turoctocog alpha	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000428-PIP01-08-M02	no	29/04/2013	B
Vatreptacog alfa (activated)	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-000328-PIP02-09	no	30/09/2011	B
Vonicog alfa	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001164-PIP01-11-M01	no	02/10/2015	B
ivabradine (hydrochloride)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000627-PIP01-09-M04	yes 10/10/2014	30/04/2013	C
ivabradine (hydrochloride)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000628-PIP01-09-M04	yes 10/10/2014	30/04/2013	C
bosentan	PM	Cardiovascular diseases Immunology-Rheumatology- Transplantation Pneumology-allergy	EMA-000425-PIP02-10-M04	yes 21/03/2014	29/04/2013	C
Rosuvastatin (calcium)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000022-PIP01-07-M04	yes 11/10/2013	23/11/2010	C
propranolol hydrochloride	PM	Dermatology	EMA-000511-PIP01-08-M04	yes 14/02/2013	21/01/2013	C
Ezetimibe	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000007-PIP01-07-M02	yes 17/01/2013	28/03/2012	C
Atorvastatin calcium	P	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000073-PIP01-07	yes 13/11/2009	20/07/2008	C
Valsartan	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000005-PIP01-07-M01	yes 21/08/2009	26/06/2009	C
Losartan potassium	P	Cardiovascular diseases	EMA-000008-PIP01-07	yes 06/02/2009	28/02/2008	C
(R)-2-[3-({Benzoxazol-2-yl}[3-(4-methoxyphenoxy)propyl]amino)methyl]phenoxy]butanoic acid	RW	Cardiovascular diseases	EMA-001573-PIP01-13	no	03/09/2014	C
(S)-1-[5-Phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-amide	W	Cardiovascular diseases	EMA-001752-PIP01-15	no	07/08/2015	C
6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl) - (benzo derivative)	P	Cardiovascular diseases	EMA-000315-PIP01-08	no	07/09/2009	C
Acetylsalicylic acid / omeprazole	W	Cardiovascular diseases	EMA-001473-PIP01-13	no	19/12/2013	C
Alipogene tiparvovec	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000292-PIP01-08-M01	no	04/09/2013	C
Aliskiren hemifumarate / amlodipine besilate / hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000656-PIP01-09	no	26/11/2009	C
Aliskiren hemifumarate / amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000516-PIP01-08	no	15/06/2009	C
Aliskiren hemifumarate / amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000517-PIP01-08	no	15/06/2009	C
Aliskiren hemifumarate / amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000515-PIP01-08	no	15/06/2009	C
Aliskiren hemifumarate / hydrochlorothiazide	P	Cardiovascular diseases	EMA-000343-PIP01-08	no	23/02/2009	C
Aliskiren hemifumarate / hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000344-PIP01-08	no	23/02/2009	C
Aliskiren hemifumarate, valsartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-000192-PIP01-08	no	14/01/2009	C
Aliskiren	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000362-PIP01-08-M04	no	05/09/2014	C
Ambrisentan	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000434-PIP01-08-M03	no	16/10/2014	C
Amlodipine (besilate) / lisinopril (dihydrate) / rosuvastatin (calcium)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001291-PIP01-12	no	21/08/2012	C

amlodipine (besilate) / losartan (potassium)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001390-PIP01-12	no	30/04/2013	C
Amlodipine (besilate) / olmesartan (medoxomil)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001538-PIP01-13	no	19/12/2013	C
Amlodipine (besilate) / valsartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-001138-PIP02-11	no	02/08/2011	C
Amlodipine (besilate) / valsartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-001247-PIP01-11	no	29/06/2012	C
amlodipine (besilate) / atorvastatin (calcium)	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001364-PIP01-12	no	26/02/2013	C
Amlodipine (besilate) / atorvastatin (calcium)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001085-PIP01-10	no	04/04/2011	C
amlodipine (besilate) / atorvastatin (calcium)	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001353-PIP01-12	no	22/01/2013	C
Amlodipine (besilate) / candesartan (cilexetil)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001319-PIP01-12	no	22/10/2012	C
Amlodipine (besilate) / perindopril (arginine) / atorvastatin (calcium trihydrate)	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001496-PIP01-13	no	29/11/2013	C
Amlodipine (besilate) / ramipril	W	Cardiovascular diseases	EMA-001560-PIP01-13	no	10/03/2014	C
Amlodipine (besilate) / valsartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-001680-PIP01-14	no	05/12/2014	C
Amlodipine (besilate) / valsartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-001343-PIP01-12	no	20/11/2012	C
Amlodipine / atorvastatin	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001510-PIP01-13	no	29/10/2013	C
amlodipine / losartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-001380-PIP01-12	no	27/02/2013	C
Amlodipine / Perindopril (erbumine)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001669-PIP01-14	no	30/01/2015	C
Amlodipine / perindopril (tert-butylamine) / rosuvastatin	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001772-PIP01-15	no	04/09/2015	C
Amlodipine / Ramipril	W	Cardiovascular diseases	EMA-001685-PIP01-14	no	19/12/2014	C
Amlodipine / ramipril	W	Cardiovascular diseases	EMA-001464-PIP01-13	no	30/07/2013	C
Amlodipine / rosuvastatin	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001578-PIP01-13	no	07/05/2014	C
Amlodipine besilate / bisoprolol fumarate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000657-PIP01-09	no	18/12/2009	C
Amlodipine besilate / perindopril tert-butylamine	W	Cardiovascular diseases	EMA-000823-PIP02-10	no	04/04/2011	C
Amlodipine besilate / ramipril	W	Cardiovascular diseases	EMA-001607-PIP01-13	no	13/06/2014	C
Amlodipine besilate/perindopril tert-butylamine	W	Cardiovascular diseases	EMA-000823-PIP01-10	no	28/07/2010	C
Amlodipine besilate / valsartan / hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000744-PIP01-09	no	25/01/2010	C
Amlodipine besilate / Valsartan	W	Cardiovascular diseases	EMA-001000-PIP01-10	no	27/08/2010	C
Amlodipine besilate, valsartan, hydrochlorothiazide (fixed combination)	W	Cardiovascular diseases	EMA-000225-PIP01-08	no	20/07/2008	C
Amlodipine besilate, valsartan, hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000397-PIP01-08	no	27/01/2009	C
Amlodipine besilate, valsartan, hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000398-PIP01-08	no	27/01/2009	C

Amlodipine besylate, valsartan, hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000399-PIP01-08	no	27/01/2009	C
Amlodipine camsylate / Losartan potassium	W	Cardiovascular diseases	EMA-000886-PIP01-10	no	24/09/2010	C
Amlodipine/ramipril	W	Cardiovascular diseases	EMA-000887-PIP01-10	no	28/07/2010	C
Amoxicillin (in combination with clarithromycin + metronidazole + pantoprazole)	W	Gastroenterology-Hepatology Infectious diseases	EMA-001574-PIP01-13	no	18/06/2014	C
anacetrapib	P	Cardiovascular diseases	EMA-001100-PIP01-10	no	26/03/2013	C
Anti proprotein convertase subtilisin kexin type 9 humanized monoclonal antibody (PF-04950615)	P	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001430-PIP01-13	no	02/04/2014	C
Apixaban	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000183-PIP01-08-M03	no	05/06/2015	C
Apixaban	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000183-PIP02-12-M01	no	24/09/2013	C
atorvastatin (L-lysine salt) / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-000719-PIP02-10	no	03/03/2011	C
Atorvastatin (L-lysine salt) / amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000719-PIP01-09	no	25/01/2010	C
Atorvastatin / Perindopril (arginine)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001876-PIP01-15	no	15/04/2016	C
Atorvastatin / Perindopril / Acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001547-PIP01-13	no	10/07/2015	C
Atorvastatin / ramipril / acetyl salicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001342-PIP01-12	no	22/10/2012	C
Autologous bone marrow-derived cardiopoietic stem cells	W	Cardiovascular diseases	EMA-001694-PIP01-14	no	01/04/2015	C
Azilsartan medoxomil / chlortalidone	W	Cardiovascular diseases	EMA-001294-PIP01-12	no	01/10/2012	C
Azilsartan medoxomil	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000237-PIP01-08-M06	no	02/10/2015	C
bisoprolol / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001385-PIP01-12	no	26/03/2013	C
Bisoprolol fumarate / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-000448-PIP01-08	no	23/03/2009	C
Bisoprolol fumarate / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-000446-PIP01-08	no	23/03/2009	C
Bisoprolol fumarate / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-000445-PIP01-08	no	23/03/2009	C
Bisoprolol fumarate / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-000447-PIP01-08	no	23/03/2009	C
Bisoprolol fumarate / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-000449-PIP01-08	no	23/03/2009	C
Bivalirudin	RP	Cardiovascular diseases	EMA-001065-PIP01-10	no	18/06/2012	C
Candesartan (cilexetil) / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001633-PIP01-14	no	30/01/2015	C
Candesartan / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001711-PIP01-14	no	06/03/2015	C
Candesartan cilexetil	RP	Cardiovascular diseases	EMA-000021-PIP01-07	no	20/02/2009	C
Candesartan cilexetil	RP	Cardiovascular diseases	EMA-000023-PIP01-07	no	20/02/2009	C
Candesartan/Hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000030-PIP01-07	no	11/12/2007	C
Candesartan/Hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000040-PIP01-07	no	11/12/2007	C

Cangrelor (tetrasodium)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-001348-PIP01-12-M01	no	08/08/2014	C
Captopril	P	Cardiovascular diseases	EMA-001544-PIP01-13	no	08/08/2014	C
Carvedilol / ivabradine (hydrochloride)	W	-	EMA-001743-PIP01-14	no	07/08/2015	C
Clazosentan	W	Neurology	EMA-000369-PIP01-08	no	16/06/2009	C
Clevidipine butyrate	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000282-PIP01-08-M02	no	22/01/2014	C
clonidine (hydrochloride)	PM	Anaesthesiology	EMA-001316-PIP01-12-M01	no	07/08/2015	C
Clonidine	W	Pain	EMA-001746-PIP01-15	no	10/07/2015	C
Clopidogrel (bisulphate) / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001163-PIP01-11	no	28/10/2011	C
Clopidogrel (hydrogen sulfate) / acetyl salicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001257-PIP01-11	no	25/04/2012	C
Clopidogrel (hydrogen sulphate) / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001463-PIP01-13	no	30/07/2013	C
Clopidogrel	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000050-PIP01-07	no	05/12/2008	C
Clopidogrel	P	Cardiovascular diseases	EMA-000618-PIP01-09	no	22/09/2009	C
Clopidogrel	P	Cardiovascular diseases	EMA-000617-PIP01-09	no	22/09/2009	C
Dalcetrapib	P	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000580-PIP01-09	no	05/03/2010	C
Diltiazem (hydrochloride)	W	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001223-PIP01-11	no	27/01/2012	C
dobutamine (hydrochloride)	P	Cardiovascular diseases Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-001262-PIP01-12	no	25/01/2013	C
Dopamine	PM	Cardiovascular diseases	EMA-001105-PIP01-10-M02	no	02/10/2015	C
Enalapril (maleate)	P	Cardiovascular diseases	EMA-001516-PIP01-13	no	05/05/2014	C
Enalapril (maleate)	P	Cardiovascular diseases	EMA-001706-PIP01-14	no	07/08/2015	C
Enalapril (maleate)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-001241-PIP02-13-M01	no	03/09/2014	C
Evacetrapib	P	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001180-PIP01-11	no	05/07/2013	C
Evolocumab	PM	Cardiovascular diseases	EMA-001268-PIP01-12-M02	no	18/03/2016	C
Furosemide	P	Uro-nephrology	EMA-000982-PIP01-10	no	21/10/2011	C
Hydrochlorothiazide / nebivolol (hydrochloride)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001761-PIP01-15	no	04/09/2015	C
icatibant acetate	PM	Other	EMA-000408-PIP01-08-M05	no	30/10/2015	C
Icatibant	W	Other	EMA-000408-PIP02-12	no	23/11/2012	C
Icosapent ethyl	W	Cardiovascular diseases	EMA-001300-PIP01-12	no	28/09/2012	C
Imatinib (mesilate)	P	Cardiovascular diseases	EMA-000463-PIP02-10	no	08/04/2011	C
Indapamide / Amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000896-PIP01-10	no	27/08/2010	C
ivabradine (hydrochloride) / metoprolol (tartrate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001405-PIP01-12	no	28/05/2013	C
Landiolol (hydrochloride)	P	Cardiovascular diseases	EMA-001150-PIP02-13	no	30/10/2014	C
Lixivaptan	P	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001078-PIP01-10	no	26/10/2011	C
Lomitapide	PM	Other	EMA-001124-PIP01-10-M03	no	27/11/2015	C

Macitentan	PM	Cardiovascular diseases Immunology-Rheumatology- Transplantation Pneumology-allergy	EMA-001032- PIP01-10-M02	no	18/03/2016	C
Mipomersen (sodium)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000928- PIP01-10-M01	no	01/06/2011	C
Nicotinic acid and laropiprant	P	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000252- PIP01-08	no	23/06/2008	C
Nicotinic acid and laropiprant	P	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000251- PIP01-08	no	23/06/2008	C
Nicotinic acid/ laropiprant	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000063- PIP01-07-M01	no	20/11/2012	C
Nicotinic acid, simvastatin and laropiprant	W	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000064- PIP-07	no	20/08/2008	C
Nicotinic acid, simvastatin and laropiprant	W	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000253- PIP-08	no	20/08/2008	C
Nicotinic acid, simvastatin and laropiprant	W	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000254- PIP-08	no	20/08/2008	C
Nifedipine / candesartan (cilxetil)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001252- PIP01-11	no	29/05/2012	C
Nitric oxide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000612- PIP01-09	no	21/12/2009	C
Olmesartan medoxomil / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001852- PIP01-15	no	27/11/2015	C
Olmesartan medoxomil / amlodipine besilate / hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000666- PIP01-09	no	03/11/2009	C
Olmesartan medoxomil / amlodipine besilate / hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000668- PIP01-09	no	03/11/2009	C
Olmesartan medoxomil / amlodipine besilate / hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000667- PIP01-09	no	03/11/2009	C
Omecamtiv mecarbil	P	Cardiovascular diseases	EMA-001696- PIP01-14	no	07/09/2015	C
Omega-3-acid (85% ethyl esters of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in a ratio of 0.9-1.5), simvastatin	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000336- PIP01-08	no	01/12/2008	C
Osilodrostat	P	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000315- PIP02-15	no	29/01/2016	C
Perindopril (erbumine) / amlodipine (besilate)	W	-	EMA-001467- PIP01-13	no	23/09/2013	C
Perindopril (erbumine) / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001141- PIP01-11	no	29/07/2011	C
Perindopril (tosilate) / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001320- PIP01-12	no	22/10/2012	C
Perindopril / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001702- PIP01-14	no	06/03/2015	C
Perindopril / bisoprolol	W	Cardiovascular diseases	EMA-001497- PIP01-13	no	01/09/2014	C
perindopril / indapamide / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001355- PIP01-12	no	27/02/2013	C
Perindopril / indapamide / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001337- PIP01-12	no	20/11/2012	C
perindopril / indapamide / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001358- PIP01-12	no	22/01/2013	C
perindopril arginine / indapamide / amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-001048- PIP01-10	no	21/01/2011	C
Perindopril erbumine / Amlodipine besilate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000983- PIP01-10	no	27/08/2010	C
Pitavastatin (calcium)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000301- PIP01-08-M03	no	05/10/2012	C

Pitavastatin (calcium)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000302-PIP01-08-M03	no	05/10/2012	C
Pitavastatin (calcium)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000054-PIP01-07-M04	no	15/04/2016	c
Pitavastatin (calcium)	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000300-PIP01-08-M04	no	15/04/2016	C
Potassium (chloride) / magnesium (sulphate heptahydrate) / procaine (hydrochloride) / xylitol	P	Other	EMA-001171-PIP01-11	no	20/07/2012	C
Pravastatin (sodium) / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001118-PIP01-10	no	08/07/2011	C
Pravastatin sodium / Fenofibrate	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000501-PIP01-08	no	15/06/2009	C
Ramipril / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001471-PIP01-13	no	24/09/2013	C
Ramipril / amlodipine	W	Cardiovascular diseases	EMA-001871-PIP01-15	no	04/02/2016	C
Ranolazine / Dronedaron	W	Cardiovascular diseases	P/0129/2015	no	05/06/2015	C
Regadenoson	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000410-PIP01-08-M01	no	29/10/2013	C
Riociguat	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000718-PIP01-09-M05	no	06/03/2015	C
Rolofylline	P	Cardiovascular diseases	EMA-000275-PIP01-08	no	18/05/2009	C
Rosuvastatin / Acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001269-PIP02-14	no	08/08/2014	C
Rosuvastatin / acetylsalicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-001269-PIP01-12	no	01/10/2012	C
rosuvastatin / ezetimibe	W	Cardiovascular diseases	EMA-001447-PIP01-12	no	28/05/2013	C
Rosuvastatin / valsartan	W	Cardiovascular diseases Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001632-PIP01-14	no	22/08/2014	C
Rosuvastatin /ezetimibe	W	Cardiovascular diseases	EMA-001278-PIP01-12	no	20/08/2012	C
sacubitril / valsartan (LCZ696)	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000316-PIP02-11-M02	no	30/10/2015	C
Selexipressin	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000506-PIP01-08-M01	no	29/01/2016	C
Selexipag	PM	Other	EMA-000997-PIP01-10-M01	no	05/07/2013	C
Serelaxin	PM	Cardiovascular diseases	EMA-001168-PIP01-11-M02	no	22/12/2014	C
Sildenafil	PM	Other	EMA-000671-PIP01-09-M07	no	08/05/2015	C
Simvastatin / fenofibrate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000490-PIP01-08	no	18/05/2009	C
Simvastatin / ramipril / acetyl salicylic acid	W	Cardiovascular diseases	EMA-000631-PIP01-09	no	26/11/2009	C
Simvastatin / sitagliptin phosphate monohydrate	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000536-PIP01-09	no	28/08/2009	C
Tadalafil	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000452-PIP02-10-M03	no	07/08/2015	C
Telmisartan / amlodipine (besilate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001845-PIP01-15	no	30/10/2015	C
Telmisartan / amlodipine (besylate)	W	Cardiovascular diseases	EMA-001552-PIP01-13	no	07/03/2014	C
Telmisartan / Hydrochlorothiazide	W	Cardiovascular diseases	EMA-000885-PIP01-10	no	27/08/2010	C
Telmisartan / ramipril (fixed combination)	W	Cardiovascular diseases	EMA-000045-PIP01-07	no	01/02/2008	C
Telmisartan and amlodipine besylate	W	Cardiovascular diseases	EMA-000377-PIP01-08	no	27/01/2009	C
Ticagrelor	PM	Cardiovascular diseases	EMA-000480-PIP01-08-M08	no	21/12/2015	C

Tolvaptan	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001231-PIP02-13-M02	no	26/02/2016	C
Torsemide / lisinopril	W	Cardiovascular diseases	EMA-001759-PIP01-15	no	04/09/2015	C
Valsartan / atorvastatin	W	Cardiovascular diseases	EMA-001472-PIP01-13	no	23/09/2013	C
valsartan / hydrochlorothiazide + rosuvastatin	W	Cardiovascular diseases	EMA-001408-PIP01-12	no	28/05/2013	C
Valsartan / indapamide	W	Cardiovascular diseases	EMA-001377-PIP01-12	no	27/02/2013	c
Vericiguat	P	Cardiovascular diseases	EMA-001636-PIP01-14	no	05/06/2015	C
Vernakalant hydrochloride	W	Cardiovascular diseases	EMA-000226-PIP01-08	no	24/06/2008	C
Vorapaxar	P	Cardiovascular diseases	EMA-000778-PIP02-12	no	16/09/2013	C
Afamelanotide	W	Dermatology	EMA-000737-PIP01-09	no	24/09/2010	D
Afamelanotide	P	Dermatology	EMA-000737-PIP02-11	no	02/12/2011	D
Allantoin	PM	Dermatology	EMA-001590-PIP01-13-M01	no	12/02/2015	D
Alpha Connexin C-terminal 1 peptide (ACT1)	W	Dermatology	EMA-001790-PIP01-15	no	02/10/2015	D
Antisense oligonucleotide (30-mer) with nucleotide sequence 5'-GTAATTGCGGCAAGAAGAAT TGTTCCTGTC-3(CODA001)	W	Dermatology	EMA-001628-PIP01-14	no	05/09/2014	D
Avotermine	P	Dermatology	EMA-000634-PIP01-09	no	04/05/2010	D
Bimatoprost	P	Dermatology	EMA-000917-PIP02-11	no	29/05/2012	D
Bisotrizole / titanium dioxide	P	Dermatology	EMA-000585-PIP01-09	no	01/06/2010	D
Brimonidine tartrate	W	Dermatology	EMA-001239-PIP01-11	no	21/11/2012	D
Calcipotriol hydrate / hydrocortisone	P	Dermatology	EMA-000277-PIP01-08	no	20/04/2009	D
Calcipotriol	P	Dermatology	EMA-001606-PIP02-14	no	10/07/2015	D
Concentrate of proteolytic enzymes in bromelain	PM	Dermatology Other	EMA-000142-PIP02-09-M03	no	01/04/2014	D
Deoxycholic acid	W	Dermatology	EMA-001218-PIP01-11	no	23/03/2012	D
Dry extract from Betulae cortex	P	Dermatology	EMA-001299-PIP01-12	no	05/07/2013	D
Ethanol	P	Dermatology	EMA-000414-PIP02-11	no	23/07/2012	D
Finasteride	W	Dermatology	EMA-001878-PIP01-15	no	15/04/2016	D
Flosfluridine tidoxil	W	Dermatology	EMA-000094-PIP01-07	no	31/03/2008	D
Fluocinolone acetonide	W	Oto-rhino-laryngology	EMA-001494-PIP01-13	no	05/03/2014	D
Human dermal fibroblasts cultured on bioresorbable polyglactin mesh (ABH001)	P	Dermatology	EMA-001326-PIP01-12	no	21/12/2012	D
Human normal immunoglobulin	PM	Dermatology	EMA-000415-PIP01-08-M01	no	27/04/2012	D
Humanised monoclonal antibody IgG2 recognising the interleukin-31 receptor A (CIM331)	P	Dermatology	EMA-001624-PIP01-14	no	13/05/2015	D
Ingenol mebutate	W	Dermatology Oncology	EMA-000894-PIP01-10	no	27/10/2010	D

Ivermectin	W	Dermatology	EMA-001334-PIP01-12	no	18/12/2012	D
Methyl aminolevulinate hydrochloride	PM	Dermatology	EMA-000698-PIP02-10-M01	no	06/05/2014	D
Nalfurafine hydrochloride	PM	Dermatology	EMA-000266-PIP01-08-M01	no	30/05/2012	D
Prednicarbate / octenidine dihydrochloride	P	Dermatology	EMA-000993-PIP01-10	no	16/09/2011	D
Soluble yeast beta-1,3/1,6-glucan	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000633-PIP01-09	no	02/11/2009	D
Tazarotene	PM	Dermatology	EMA-000510-PIP02-10-M02	no	24/10/2012	D
Terbinafine hydrochloride	P	Dermatology	EMA-001259-PIP02-13	no	03/07/2013	D
Trifarotene	P	Dermatology	EMA-001492-PIP01-13	no	05/09/2014	D
Solifenacin(succinate)	PM	Uro-nephrology	EMA-000573-PIP01-09-M05	yes 22/05/2015	29/09/2014	G
Ulipristal acetate	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000305-PIP01-08-M02	yes 08/11/2013	30/08/2011	G
Nomegestrol acetate / 17 beta - estradiol	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000250-PIP01-08-M02	yes 21/05/2010	09/03/2010	G
(11beta,17beta)-17-hydroxy-11-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001576-PIP01-13	no	13/06/2014	G
(3Z,5S)-5-(hydroxymethyl)-1-[(2'-methyl[1,1'-biphenyl]-4-yl)-carbonyl]-3-pyrrolidinone-O-methylloxime	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001854-PIP01-15	no	29/01/2016	G
(R)-N-({5-[3-(2,5-Difluorophenyl)-2-(2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ylidene)-3-oxopropanoyl]-2-fluorophenyl}sulfonyl)-2-hydroxypropanimidamide	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001824-PIP01-15	no	27/11/2015	G
17 beta-estradiol / etonogestrel	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001718-PIP01-14	no	29/01/2016	G
AP214 Acetate (cetyl-(Lys)6--MSH, acetate salt)	W	Uro-nephrology	EMA-000138-PIP01-07	no	24/06/2008	G
Corifollitropin alfa	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000306-PIP01-08-M02	no	02/05/2014	G
Derivative of 4,4'-(1-methylene)-bisbenzonitrile	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000758-PIP01-09	no	29/10/2010	G
Dienogest / ethinylestradiol (as betadex clathrate) / L-5-methyltetrahydrofolic acid, calcium salt	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000518-PIP01-08	no	15/06/2009	G
Dienogest	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000147-PIP01-07	no	03/11/2008	G
Drospirenone / ethinylestradiol bethadex clathrate	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000148-PIP01-07	no	23/02/2009	G
Drospirenone / ethinylestradiol, betadex clathrate / L-5-methyltetrahydrofolic acid, calcium salt	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000475-PIP01-08	no	18/05/2009	G
Drospirenone / ethinylestradiol, betadex clathrate / L-5-methyltetrahydrofolic acid, calcium salt	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000546-PIP01-09	no	14/07/2009	G

Drospirenone / ethinylestradiol, betadex clathrate / L-5-methyltetrahydrofolic acid, calcium salt	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000474-PIP01-08	no	18/05/2009	G
Drospirenone	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001495-PIP01-13	no	05/05/2014	G
Dutasteride, tamsulosin hydrochloride	W	Uro-nephrology	EMA-000216-PIP01-08	no	24/06/2008	G
Elocalcitol	W	Uro-nephrology	EMA-000182-PIP01-08	no	24/06/2008	G
Enclomifene (citrate)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001779-PIP01-15	no	07/09/2015	G
Estetrol / drospirenone	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001332-PIP01-12	no	03/07/2013	G
Estetrol / Levonorgestrel	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001513-PIP01-13	no	19/12/2013	G
Ethinylestradiol valerate / Dienogest	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000526-PIP01-09	no	15/07/2009	G
Etelcalcetide	PM	Uro-nephrology	EMA-001554-PIP01-13-M01	no	18/03/2016	G
Finerenone	P	Uro-nephrology	EMA-001623-PIP01-14	no	30/01/2015	G
Flibanserin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000085-PIP01-07	no	28/04/2008	G
Freeze-dried culture of Lactobacillus casei subspecies rhamnosus Dderleini (Lcr35)	W	-	EMA-001541-PIP01-13	no	16/06/2014	G
Human recombinant follicle-stimulating hormone (FE 999049)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001183-PIP02-13	no	08/08/2014	G
Iron, aqua carbonate hydroxy oxo starch sucrose complex	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000100-PIP01-07-M01	no	03/05/2010	G
Lasoflofen tartrate	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000039-PIP01-07	no	07/01/2008	G
Levamisole (hydrochloride)	P	Uro-nephrology	EMA-001885-PIP01-15	no	18/03/2016	G
Levonorgestrel/ethinylestradiol	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000829-PIP01-09	no	28/07/2010	G
Levonorgestrel	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000606-PIP01-09	no	05/05/2010	G
menotropin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001403-PIP01-12	no	28/05/2013	G
Mifepristone / Misoprostol	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000411-PIP01-08	no	11/08/2009	G
Mifepristone	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001292-PIP01-12-M01	no	08/08/2014	G
Mifepristone	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001437-PIP01-13	no	02/09/2013	G
Mirabegron	PM	Uro-nephrology	EMA-000597-PIP02-10-M04	no	05/06/2015	G
Mirabegron	PM	Uro-nephrology	EMA-000597-PIP03-15-M01	no	27/11/2015	G
Misoprostol	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001601-PIP01-13	no	05/06/2015	G
Norgestrel acetate, 17beta estradiol	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000658-PIP01-09	no	12/11/2009	G
Potassium citrate monohydrate / potassium hydrogen carbonate (ADV7103)	P	Uro-nephrology	EMA-001535-PIP01-13	no	30/09/2014	G
Potassium citrate monohydrate / Potassium hydrogen carbonate	PM	Uro-nephrology	EMA-001357-PIP01-12-M01	no	15/04/2016	G
Progesterone	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001137-PIP01-11	no	10/06/2011	G

Progesterone	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001109-PIP01-10	no	28/09/2011	G
Skeletal-muscle-derived cells	W	Uro-nephrology	EMA-001345-PIP01-12	no	18/12/2012	G
Solifenacin (succinate) / mirabegron	W	Uro-nephrology	EMA-001528-PIP01-13	no	19/12/2013	G
Solifenacin (succinate)	PM	Uro-nephrology	EMA-000573-PIP02-13-M03	no	05/06/2015	G
Sucroferric oxyhydroxide (mixture of iron (III)-oxyhydroxide, sucrose, starch) (PA21)	PM	Uro-nephrology	EMA-001061-PIP01-10-M02	no	04/09/2015	G
Testosterone	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001026-PIP01-10	no	04/03/2011	G
Testosterone	W	Ophthalmology	EMA-001873-PIP01-15	no	18/03/2016	G
Testosterone	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000572-PIP01-09	no	11/08/2009	G
Testosterone	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000571-PIP01-09	no	11/08/2009	G
Ulipristal acetate	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000629-PIP01-09	no	29/10/2009	G
Urofollitropin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001655-PIP01-14	no	19/12/2014	G
Cinacalcet hydrochloride	PM	Uro-nephrology	EMA-000078-PIP01-07-M07	no	29/01/2016	H
Elagolix	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001323-PIP02-12	no	18/12/2012	H
Elagolix	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001323-PIP01-12	no	18/12/2012	H
Hydrocortisone	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001283-PIP01-12	no	26/02/2013	H
Lanreotide (acetate)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism Gastroenterology-Hepatology Oncology	EMA-001503-PIP01-13	no	29/11/2013	H
Pasireotide	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000464-PIP02-10	no	24/09/2010	H
Pasireotide	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000464-PIP01-08	no	20/04/2009	H
Recombinant human growth hormone fused to hybrid Fc composed of the hinge region and N-terminal of CH2 domain of IgD and C-terminal of CH2 and full CH3 domain of IgG4 (hGH-hyFc)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001820-PIP01-15	no	27/11/2015	H
Recombinant human growth hormone modified by fusion with two hydrophilic polypeptide chains (VRS-317)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001462-PIP01-13	no	10/03/2014	H
recombinant parathyroid hormone	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001526-PIP01-13-M01	no	30/10/2015	H
Recombinant salmon calcitonin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000092-PIP02-11	no	03/08/2011	H
Retosiban	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001359-PIP01-12-M02	no	07/09/2015	H
Teriparatide	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001135-PIP01-11	no	02/08/2011	H
Tesamorelin	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001029-PIP01-10	no	23/01/2011	H
Uimorelin	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001144-PIP01-11	no	04/07/2012	H
Bilastine	PM	Dermatology Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergology	EMA-000347-PIP01-08-M06	yes 13/11/2015	04/09/2015	J
Human normal immunoglobulin	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000872-PIP01-10-M03	yes 30/10/2015	27/08/2015	J

Lopinavir / ritonavir	PM	Infectious diseases	EMA-001005-PIP01-10-M01	yes 17/07/2015	23/07/2012	J
Atazanavir (sulphate)	PM	Infectious diseases	EMA-000804-PIP01-09-M02	yes 13/02/2015	10/04/2014	J
Human normal immunoglobulin	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001637-PIP01-13	yes 16/01/2015	11/03/2014	J
Pandemic influenza vaccine (H1N1) (split virion, inactivated, adjuvanted), containing antigen equivalent to Influenza A/California/7/2009 (Produced at Quebec manufacturing site)	PM	Vaccines	EMA-000687-PIP01-09-M02	yes 12/12/2014	09/08/2010	J
Split influenza virus, inactivated, containing antigen: A/California/7/2009 (H1N1)v like strain (X-179A)	PM	Vaccines	EMA-000725-PIP01-09-M03	yes 12/12/2014	28/09/2011	J
Tigecycline	PM	Other	EMA-000120-PIP01-07-M05	yes 12/12/2014	24/10/2014	J
Tigecycline	PM	Other	EMA-000120-PIP01-07-M05	yes 12/12/2014	24/10/2014	J
13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine...	PM	Vaccines	EMA-000036-PIP01-07-M06	yes 10/10/2014	05/04/2011	J
Purified diphtheria toxoid / purified tetanus toxoid ...	PM	Vaccines	EMA-000394-PIP01-08-M01	yes 10/10/2014	03/02/2012	J
Tobramycin	PM	Infectious diseases Pneumology-allergology	EMA-000184-PIP01-08-M02	yes 12/09/2014	07/07/2014	J
Entecavir	PM	Infectious diseases	EMA-000339-PIP02-09-M03	yes 20/06/2014	16/05/2014	J
Human normal immunoglobulin	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000558-PIP01-09-M02	yes 23/05/2014	04/04/2014	J
Raltegravir / lamivudine	P	Infectious diseases	EMA-001442-PIP01-13	yes 21/03/2014	13/01/2014	J
Human-papillomavirus-type-6 L1 protein ...	PM	Vaccines	EMA-000654-PIP01-09-M02	yes 17/01/2014	02/09/2013	J
Human normal immunoglobulin	PM	Haematology-Hemostaseology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001110-PIP01-10-M01	yes 11/10/2013	20/07/2012	J
Valganciclovir	PM	Infectious diseases	EMA-000726-PIP01-09-M02	yes 11/10/2013	06/09/2013	J
Split influenza virus, inactivated...	PM	Vaccines	EMA-000670-PIP01-09-M02	yes 13/09/2013	09/09/2011	J
Voriconazole	P	Infectious diseases	EMA-000191-PIP01-08-M05	yes 09/08/2013	05/07/2013	J
Influenza virus type A, H1N1 ...	PM	Vaccines	EMA-001051-PIP01-10-M03	yes 14/06/2013	12/10/2012	J
Antigen of pre-pandemic strain A/Vietnam/1203/2004 propagated in Vero cells	PM	Vaccines	EMA-000156-PIP01-07-M02	yes 17/01/2013	11/03/2011	J
Human normal immunoglobulin	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000167-PIP01-07-M02	yes 15/10/2012	29/07/2011	J
Darunavir	PM	Infectious diseases	EMA-000038-PIP01-07-M03	yes 13/12/2011	30/07/2010	J
17 rotavirus type G...	PM	Vaccines	EMA-000967-PIP01-10-M01	yes 21/07/2011	09/06/2011	J
Meningococcal group A oligosaccharide conjugated to Corynebacterium diphtheriae CRM197 protein	PM	Vaccines	EMA-000032-PIP01-07-M04	yes 25/05/2011	01/04/2011	J
Clindamycin phosphate / Tretinoin	P	Dermatology	EMA-000892-PIP01-10	yes 10/12/2010	27/08/2010	J
Nevirapine	PM	Infectious diseases	EMA-000391-PIP01-08-M01	yes 06/08/2010	03/03/2010	J
Human Papillomavirus type 6 L1 protein...	PM	Vaccines	EMA-000375-PIP01-08-M02	yes 16/04/2010	22/01/2010	J
Purified diphtheria toxoid / Purified tetanus toxoid ...	P	Vaccines	EMA-000278-PIP01-08-M01	yes 18/09/2009	31/03/2009	J
Ribavirin	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000070-PIP01-07	yes 17/10/2008	15/08/2008	J

Caspofungin acetate	PM	Infectious diseases	EMA-000010-PIP01-07-M01	yes 04/06/2008	23/05/2008	J
(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(chloromethyl)-4-fluoro-2-((isobutyryloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl isobutyrate (ALS-008176)	P	Infectious diseases	EMA-001758-PIP01-15	no	18/03/2016	J
(3-((4-Benzoyl-1-piperazinyl)(oxo)acetyl)-4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (1:1) (BMS-663068)	P	Infectious diseases	EMA-001687-PIP01-14	no	30/10/2015	J
(3S,11aR)-N-[(2,4-Difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido [1,2-d]pyrazine-8-carboxamide (GSK1265744)	P	Infectious diseases	EMA-001418-PIP01-13	no	27/10/2014	J
1-(2R,5R)-5-ethynyl-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydro-2-furanyl)-5-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione (BMS-986001)	P	Infectious diseases	EMA-001288-PIP01-12	no	27/03/2013	J
2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-[[5-methylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino]-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5H)-carboxamide hydrate (ABT-450) /Dimethyl (((2S,5S)-1-(4-tert-butylphenyl) pyrrolidine-2,5-diyl)bis(benzene-4,1-diyl)carbamoyl(2S)pyrrolidine-2,1-diyl((2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl)))biscarbamate hydrate (ABT-267) / ritonavir	P	Infectious diseases	EMA-001440-PIP01-13	no	19/12/2013	J
4-Amino-2-butoxy-8-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,8-dihydropteridin-6(5H)-one (GS-9620)	P	Infectious diseases	EMA-001745-PIP01-14	no	27/11/2015	J
Clostridium difficile toxin A human monoclonal antibody ...	P	Infectious diseases	EMA-001394-PIP01-12	no	21/09/2013	J
A/California/7/2009 influenza-like virus strain	PM	Vaccines	EMA-000663-PIP01-09-M03	no	30/07/2010	J
Aciclovir, hydrocortisone	W	Infectious diseases	EMA-000110-PIP01-07	no	15/08/2008	J
Aciclovir	RW	Infectious diseases	EMA-001066-PIP01-10	no	06/04/2011	J
Alisporivir	W	Infectious diseases	EMA-000724-PIP02-11	no	04/07/2012	J
Amikacin (sulfate)	PM	Infectious diseases Pneumology-allergology	EMA-000525-PIP01-08-M04	no	30/01/2015	J
Anidulafungin	PM	Infectious diseases	EMA-000469-PIP01-08-M05	no	08/05/2015	J

Asunaprevir	P	Infectious diseases	EMA-001190-PIP01-11	no	26/08/2012	J
Atazanavir / cobicistat	P	Infectious diseases	EMA-001465-PIP01-13	no	04/04/2014	J
Azithromycin (monohydrate)	P	Dermatology Infectious diseases	EMA-001145-PIP01-10	no	02/07/2012	J
Azithromycin / Miconazole / Sulfamethoxazole	W	Dermatology	EMA-001769-PIP01-15	no	22/03/2016	J
Azithromycin	P	Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-001298-PIP01-12	no	27/02/2013	J
Azithromycin	W	Ophthalmology	EMA-001777-PIP01-15	no	04/09/2015	J
aztreonam	W	Infectious diseases	EMA-000827-PIP03-11	no	26/02/2013	J
Aztreonam	PM	Infectious diseases	EMA-000827-PIP01-09-M04	no	18/03/2016	J
Bedaquiline (fumarate)	PM	Infectious diseases	EMA-000912-PIP01-10-M02	no	01/04/2015	J
Begelomab	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001744-PIP01-14	no	02/10/2015	J
Boceprevir	PM	Infectious diseases	EMA-000583-PIP01-09-M07	no	15/04/2016	J
Ceftaroline fosamil	PM	Infectious diseases	EMA-000769-PIP01-09-M05	no	21/12/2015	J
ceftazidime / avibactam	PM	Infectious diseases	EMA-001313-PIP01-12-M04	no	30/10/2015	J
ceftobiprole medocartil (sodium)	PM	Infectious diseases	EMA-000205-PIP01-08-M02	no	29/04/2013	J
Ceftobiprole medocartil (sodium)	PM	Infectious diseases	EMA-000205-PIP02-11-M01	no	04/04/2014	J
Ceftriaxone / Sulbactam	P	Infectious diseases	EMA-001568-PIP03-14	no	09/03/2015	J
Chimeric monoclonal anti-Shiga toxin (Stx) antibodies cStx1 and cStx2	P	Infectious diseases	EMA-001134-PIP01-11	no	20/12/2011	J
Chlorhexidine gluconate / isopropyl alcohol	P	Other	EMA-000989-PIP01-10	no	04/07/2011	J
Cholera vaccine, live attenuated, oral (strain CVD 103-HgR)	P	Vaccines	EMA-001490-PIP01-13	no	28/10/2014	J
Clarithromycin (in combination with amoxicillin + metronidazole + pantoprazole)	W	Gastroenterology-Hepatology Infectious diseases	EMA-001614-PIP01-13	no	18/06/2014	J
Clindamycin (phosphate) / bituminosulphonate (sodium)	P	Dermatology	EMA-000532-PIP01-09	no	01/06/2010	J
Clostridium botulinum neurotoxin type A (150 kD), free of complexing proteins	PM	Dermatology Neurology Ophthalmology	EMA-001039-PIP01-10-M01	no	01/04/2015	J
Clostridium botulinum neurotoxin type A (150 kD), free of complexing proteins	PM	Neurology	EMA-001039-PIP02-12-M01	no	25/01/2016	J
Clostridium botulinum toxin type A, purified neurotoxin	W	Dermatology	EMA-001396-PIP01-12	no	03/05/2013	J
Clostridium collagenase	W	Uro-nephrology	EMA-000508-PIP01-09	no	15/07/2009	J
Clostridium difficile toxin B human monoclonal antibody	P	Infectious diseases	EMA-001645-PIP01-14	no	22/12/2014	J
Cobicistat	PM	Infectious diseases	EMA-000969-PIP01-10-M03	no	01/09/2014	J
Colistimethate sodium	PM	Infectious diseases	EMA-000176-PIP01-07-M04	no	30/07/2013	J
Covalently closed DNA plasmids coding for cytomegalovirus phosphoprotein 65 and glycoprotein B genes (ASP0113)	P	Infectious diseases	EMA-001612-PIP01-14	no	22/12/2014	J
Daclatasvir (dihydrochloride) / asunaprevir /...	PM	Infectious diseases	EMA-001485-PIP01-13-M01	no	15/01/2015	J

Daclatasvir	PM	Infectious diseases	EMA-001191-PIP01-11-M01	no	17/07/2014	J
Dalbavancin	PM	Infectious diseases	EMA-000016-PIP01-07-M05	no	18/03/2016	J
Darunavir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide	P	Infectious diseases	EMA-001825-PIP01-15	no	12/05/2016	J
darunavir / cobicistat	P	Infectious diseases	EMA-001280-PIP01-12	no	27/02/2013	J
Dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir	W	Infectious diseases	EMA-001805-PIP01-15	no	02/10/2015	J
Delafoxacin	W	Infectious diseases	EMA-001080-PIP01-10	no	08/04/2011	J
Delamanid	PM	Infectious diseases	EMA-001113-PIP01-10-M04	no	21/12/2015	J
Deleobuvir	P	Infectious diseases	EMA-001389-PIP01-12	no	24/09/2013	J
Diphtheria toxoid / Tetanus toxoid / Bordetella pertussis antigen: Pertussis toxoid ...	PM	Vaccines	EMA-000500-PIP01-08-M03	no	06/03/2015	J
Dolutegravir / abacavir / lamivudine	PM	Infectious diseases	EMA-001219-PIP01-11-M02	no	21/12/2015	J
Dolutegravir	PM	Infectious diseases	EMA-000409-PIP01-08-M03	no	01/04/2015	J
Doripenem monohydrate	PM	Infectious diseases	EMA-000015-PIP01-07-M04	no	21/04/2012	J
Efinaconazole	P	Dermatology Infectious diseases	EMA-001627-PIP01-14	no	06/03/2015	J
Elbasvir	PM	Infectious diseases	EMA-001603-PIP01-13-M01	no	21/12/2015	J
Elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide	PM	Infectious diseases	EMA-001460-PIP01-13-M01	no	04/09/2015	J
Elvitegravir / emtricitabine / tenofovir disoproxil (as fumarate) / cobicistat	P	Infectious diseases	EMA-000970-PIP01-10	no	07/06/2011	J
elvitegravir	PM	Infectious diseases	EMA-000968-PIP02-11-M04	no	06/11/2015	J
Emtricitabine / propan-2-yl N-[(S)-{[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl]-oxy)methyl}(phenoxy)phosphoryl]-L-alanine, (2E)-but-2-enedioate (2:1)	P	Infectious diseases	EMA-001577-PIP02-14	no	16/02/2015	J
emtricitabine / rilpivirine (hydrochloride) / tenofovir (disoproxil fumarate)	PM	Infectious diseases	EMA-000774-PIP01-09-M02	no	27/10/2015	J
Emtricitabine / rilpivirine / tenofovir alafenamide	P	Infectious diseases	EMA-001679-PIP01-14	no	13/05/2015	J
Emtricitabine / tenofovir alafenamide / Sodium (2R,5S, 13aR)-7,9-dioxo-10-[(2,4,6-trifluorobenzyl carbamoyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olate (GS-9883)	P	Infectious diseases	EMA-001766-PIP01-15	no	21/12/2015	J
Emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate	P	Infectious diseases	EMA/H/C/000594	no	03/12/2015	J
Eravacycline	P	Infectious diseases	EMA-001555-PIP01-13	no	06/03/2015	J
Eritoran	PM	Infectious diseases	EMA-000509-PIP02-09-M02	no	29/11/2010	J
Etravirine	PM	Infectious diseases	EMA-000222-PIP01-08-M08	no	07/08/2015	J
Faldaprevir	P	Infectious diseases	EMA-000602-PIP02-12	no	20/12/2012	J
Fidaxomicin	PM	Infectious diseases	EMA-000636-PIP01-09-M04	no	15/04/2016	J

Grazoprevir / Elbasvir	PM	Infectious diseases	EMA-001604-PIP01-13-M01	no	21/12/2015	J
Grazoprevir	PM	Infectious diseases	EMA-001602-PIP01-13-M01	no	21/12/2015	J
Hepatitis B (rDNA) surface antigen adjuvanted	P	Vaccines	EMA-001127-PIP02-11	no	02/03/2012	J
Human normal immunoglobulin	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000558-PIP02-10	no	06/04/2011	J
Human normal immunoglobulin	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001797-PIP01-15	no	18/03/2016	J
Human normal immunoglobulin	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001853-PIP01-15	no	15/04/2016	J
Human normal immunoglobulin	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000830-PIP02-10-M02	no	03/12/2015	J
Human normal immunoglobulin	PM	Haematology-Hemostaseology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000775-PIP01-09-M02	no	10/07/2015	J
Human normal immunoglobulin	PM	Haematology-Hemostaseology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000454-PIP01-08-M06	no	05/06/2015	J
Human Papillomavirus type 16 L1 protein / Human Papillomavirus type 18 L1 protein	W	Vaccines	EMA-000234-PIP01-08	no	26/01/2009	J
Human Papillomavirus type 18 L1 protein / Human Papillomavirus type 16 L1 protein	W	Vaccines	EMA-000234-PIP02-14	no	30/01/2015	J
Human Papillomavirus1 Type 6 L1 protein / Human Papillomavirus1 Type 11 L1 protein / Human Papillomavirus1 Type 16 L1 protein / Human Papillomavirus1 Type 18 L1 protein	P	Vaccines	EMA-000385-PIP01-08	no	16/06/2009	J
Inactivated poliovirus type 1 (Brunhilde)Inactivated poliovirus type 2 (MEF-1)Inactivated poliovirus type 3 (Saukett)	W	Vaccines	EMA-001850-PIP01-15	no	21/12/2015	J
Influenza virus surface antigens (H5N1)Influenza virus surface antigens (H1N1)	RPM	Vaccines	EMA-000599-PIP01-09-M04	no	05/09/2014	J
Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neurami...	PM	Vaccines	EMA-000149-PIP01-07-M02	no	29/10/2010	J
Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and ...	P	Vaccines	EMA-001782-PIP01-15	no	07/08/2015	J
Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and ...	PM	Vaccines	EMA-000124-PIP01-07-M02	no	28/09/2012	J
Influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase), inactivated, trivalent	P	Vaccines	EMA-000632-PIP01-09	no	24/09/2010	J
Influenza Virus Type A, H3N2Influenza Virus Type A, H1N1Influenza Virus Type B	W	Vaccines	EMA-000249-PIP01-08	no	03/11/2008	J
Influenza virus type A, H3N2Influenza virus type A, H1N1Influenza virus type B	P	Vaccines	EMA-000249-PIP01-10	no	03/01/2011	J
Isavuconazonium (sulfate)	P	Infectious diseases	EMA-001301-PIP02-12	no	14/06/2013	J
Isavuconazonium (sulfate)	P	Infectious diseases	EMA-001301-PIP01-12	no	14/06/2013	J
Japanese encephalitis virus, inactivated (attenuated strain SA14-14-2 grown in vero cells)	PM	Vaccines	EMA-000559-PIP01-09-M03	no	25/10/2011	J

Letermovir	P	Infectious diseases	EMA-001631-PIP01-14	no	10/07/2015	J
Levofloxacin (hemihydrate)	PM	Pneumology-allergology	EMA-001211-PIP01-11-M01	no	08/08/2013	J
Live, attenuated, chimeric dengue virus, serotype 1 ...	PM	Vaccines	EMA-001545-PIP01-13-M01	no	07/08/2015	J
Lopinavir / lamivudine / ritonavir / zidovudine	W	Infectious diseases	EMA-001368-PIP01-12	no	30/07/2013	J
Lopinavir / ritonavir / lamivudine	W	Infectious diseases	EMA-001307-PIP01-12	no	20/11/2012	J
maraviroc	PM	Infectious diseases	EMA-000020-PIP01-07-M05	no	30/10/2015	J
Maribavir	P	Infectious diseases	EMA-000353-PIP01-08	no	22/03/2009	J
Meropenem trihydrate (in combination with vaborbactam)	P	Infectious diseases	EMA-001731-PIP01-14	no	22/10/2015	J
Meropenem	PM	Infectious diseases	EMA-000898-PIP01-10-M02	no	18/03/2016	J
Metronidazole (in combination with amoxicillin + clarithromycin + pantoprazole)	W	Gastroenterology-Hepatology Infectious diseases	EMA-001615-PIP01-13	no	18/06/2014	J
Modified Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic virus (smallpox)	P	Vaccines	EMA-001161-PIP02-11	no	24/02/2012	J
Motavizumab	PM	Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-000352-PIP01-08-M01	no	27/10/2010	J
Moxifloxacin hydrochloride	PM	Infectious diseases	EMA-000491-PIP01-08-M01	no	22/12/2009	J
Moxifloxacin hydrochloride	PM	Infectious diseases	EMA-000492-PIP01-08-M01	no	22/12/2009	J
Moxifloxacin hydrochloride	PM	Infectious diseases	EMA-000493-PIP01-08-M01	no	22/12/2009	J
Moxifloxacin hydrochloride	PM	Infectious diseases	EMA-000288-PIP01-08-M02	no	23/11/2010	J
N. meningitidis outer membrane vesicles (OMV) from NZ 98/254 strain, N. meningitidis 287-953 purified antigen, N. meningitidis 961c purified antigen, N. meningitidis 936-741 purified antigen	PM	Vaccines	EMA-000139-PIP01-07-M01	no	17/01/2011	J
Nanobody directed towards the fusion protein of human respiratory syncytial virus (ALX-0171)	P	Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-001553-PIP01-13	no	29/09/2014	J
Natalizumab	P	Neurology	EMA-001095-PIP02-12	no	19/10/2012	J
Neisseria meningitidis serogroup A ...	PM	Vaccines	EMA-000429-PIP01-08-M04	no	08/05/2015	J
Neisseria meningitidis serogroup B recombinant lipoprotein ...	PM	Vaccines	EMA-001037-PIP02-11-M03	no	21/12/2015	J
Norovirus GI.1 virus-like particle antigen / norovirus GI.4 virus-like particle antigen	P	Vaccines	EMA-001609-PIP01-14	no	05/06/2015	J
Octenidine (dihydrochloride)	P	Oto-rhino-laryngology	EMA-001514-PIP01-13	no	22/03/2016	J
oritavancin (diphosphate)	P	Dermatology Infectious diseases	EMA-001270-PIP01-12	no	25/03/2013	J
Oseltamivir (phosphate)	PM	Infectious diseases	EMA-000365-PIP01-08-M07	no	27/11/2015	J
Outer membrane vesicles from Neisseria meningitidis strain NZ 98/254 / recombinant N. meningitidis	P	Vaccines	EMA-001260-PIP01-11	no	20/12/2012	J

Ozenoxacin	PM	Infectious diseases	EMA-000981-PIP01-10-M04	no	08/07/2014	J
Pagibaximab	P	Infectious diseases Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-000608-PIP01-09	no	29/10/2010	J
Pandemic influenza vaccine (H5N1) ...	PM	Vaccines	EMA-000160-PIP01-07-M04	no	08/05/2015	J
Pandemic influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted)	P	Vaccines	EMA-001830-PIP01-15	no	18/03/2016	J
Pandemic live attenuated influenza virus (H5N1)	P	Vaccines	EMA-001559-PIP01-13	no	26/11/2014	J
Pexiganan (acetate)	W	Infectious diseases	EMA-001847-PIP01-15	no	29/01/2016	J
Pneumococcal polysaccharide serotype 1 ...	PM	Vaccines	EMA-000673-PIP01-09-M08	no	03/12/2015	J
Posaconazole	PM	Infectious diseases	EMA-000468-PIP02-12-M02	no	10/07/2015	J
Propan-2-yl N-[(S)-{[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl]-oxy}methyl](phenoxy)phosphoryl]-L-alaninate, (2E)-but-2-enedioate (2:1) (GS-7340)	P	Infectious diseases	EMA-001584-PIP01-13	no	11/08/2014	J
Purified adenylate cyclase recombinant protein ...	W	Vaccines	EMA-001651-PIP01-14	no	24/11/2014	J
Purified antigen fractions of inactivated split virion Influenza ...	PM	Vaccines	EMA-000178-PIP01-07-M04	no	08/05/2015	J
Purified antigen fractions of inactivated split virion Influenza A/Indonesia/5/05 (H5N1)	P	Vaccines	EMA-000134-PIP01-07	no	24/04/2009	J
Purified antigen fractions of inactivated split virion influenza virus type A, H1N1 /...	PM	Vaccines	EMA-000817-PIP02-11-M01	no	30/07/2013	J
Purified Tetanus Toxoid /...	PM	Vaccines	EMA-001201-PIP01-11-M02	no	23/09/2013	J
Raltegravir	PM	Infectious diseases	EMA-000279-PIP01-08-M04	no	04/09/2015	J
Raxibacumab	P	Infectious diseases	EMA-001569-PIP01-13	no	04/09/2015	J
Recombinant human antibody against the respiratory syncytial virus fusion protein (REGN2222)	P	Infectious diseases	EMA-001747-PIP01-15	no	12/02/2016	J
Recombinant Varicella-zoster-virus (VZV) glycoprotein-E antigen	P	Vaccines	EMA-001426-PIP01-13	no	30/07/2013	J
Rifamycin	W	Infectious diseases	EMA-001754-PIP01-15	no	07/08/2015	J
Rilpivirine (hydrochloride)	PM	Infectious diseases	EMA-000317-PIP01-08-M08	no	29/01/2016	J
Rilpivirine / Dolutegravir	P	Infectious diseases	EMA-001750-PIP01-15	no	29/01/2016	J
Simeprevir	PM	Infectious diseases	EMA-000625-PIP01-09-M02	no	22/01/2014	J
Sitavig and associated names	PM	Infectious diseases	EMA-001066-PIP02-11-M01	no	19/12/2013	J
Sodium N-{6-[3-tert-Butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl]naphthalen-2-yl} methanesulfonamide hydrate (ABT-333)	P	Infectious diseases	EMA-001439-PIP01-13	no	19/12/2013	J
Sofosbuvir / ledipasvir	PM	Infectious diseases	EMA-001411-PIP01-12-M02	no	16/01/2015	J
Sofosbuvir / velpatasvir / a derivative of (2S,3S,4R)-3-	P	Infectious diseases	EMA-001822-PIP01-15	no	29/04/2016	J

ethyl-4- hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid						
Sofosbuvir/a derivative of (S)-methyl (2-(2-(1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate (GS-5816)	P	Infectious diseases	EMA-001646-PIP01-14	no	08/05/2015	J
Sofosbuvir	PM	Infectious diseases	EMA-001276-PIP01-12-M01	no	07/07/2014	J
Solithromycin	P	Infectious diseases	EMA-001581-PIP02-16	no	28/04/2016	J
Solithromycin	PM	Infectious diseases	EMA-001581-PIP01-13-M02	no	28/04/2016	J
Split influenza virus, inactivated containing antigen ...	PM	Vaccines	EMA-000669-PIP01-09-M01	no	18/03/2010	J
Split influenza virus, inactivated containing antigens equivalent to the B-like strain ...	PM	Vaccines	EMA-001254-PIP01-11-M01	no	30/10/2015	J
Surotomycin	PM	Infectious diseases	EMA-001226-PIP01-11-M01	no	30/01/2015	J
Tazobactam / ceftolozane	PM	Infectious diseases	EMA-001142-PIP01-11-M01	no	16/05/2014	J
Tedizolid (phosphate)	PM	Infectious diseases	EMA-001379-PIP01-12-M01	no	01/10/2014	J
Telaprevir	RPM	Infectious diseases	EMA-000196-PIP01-08-M03	no	05/09/2014	J
Telavancin (hydrochloride)	PM	Infectious diseases	EMA-000239-PIP01-08-M01	no	05/06/2015	J
Telbivudine	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000065-PIP01-07-M04	no	22/01/2014	J
Tenofovir (disoproxil fumarate)	PM	Infectious diseases	EMA-000533-PIP01-08-M06	no	04/09/2015	J
Thrombomodulin alfa	P	Infectious diseases	EMA-001363-PIP01-12	no	05/09/2013	J
Tifacogin	P	Infectious diseases	EMA-000027-PIP01-07	no	24/06/2008	J
Tobramycin	P	Infectious diseases Pneumology-allergology	EMA-000184-PIP02-14	no	06/08/2014	J
Trivalent, seasonal, recombinant influenza hemagglutinin vaccine	P	Infectious diseases Vaccines	EMA-001133-PIP01-11	no	27/07/2012	J
Vaborbactam (in combination with meropenem trihydrate)	P	Infectious diseases	EMA-001740-PIP01-14	no	22/10/2015	J
Valaciclovir (Hydrochloride)	P	Infectious diseases	EMA-001548-PIP01-13	no	08/08/2014	J
Vancomycin	PM	Infectious diseases	EMA-001311-PIP01-12-M01	no	26/01/2016	J
Varicella-zoster virus (live, attenuated)	W	Vaccines	EMA-001672-PIP01-14	no	24/11/2014	J
Vicriviroc maleate	PM	Infectious diseases	EMA-000122-PIP01-07	no	11/09/2009	J
Zanamivir	PM	Infectious diseases	EMA-001318-PIP01-12-M01	no	29/04/2013	J
Ipilimumab	PM	Oncology	EMA-000117-PIP01-07-M07	yes 11/12/2015	08/05/2015	L
Bevacizumab	PM	Oncology	EMA-000056-PIP03-10-M02	yes 13/11/2015	22/01/2014	L
Canakinumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000060-PIP02-08-M06	yes 09/10/2015	03/07/2013	L
Canakinumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000060-PIP01-07-M03	yes 19/06/2015	02/09/2011	L
Anakinra	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001212-PIP01-11	yes 12/12/2014	28/03/2012	L
Autologous CD34+ cells transduced ex-vivo with retroviral vector (GIADAI) containing human adenosine deaminase gene from cDNA	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001289-PIP01-12-M01	yes 14/11/2014	06/08/2014	L

Golimumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000265-PIP01-08-M04	yes 10/10/2014	05/09/2014	L
Adalimumab	PM	Dermatology Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000366-PIP01-08-M06	yes 20/06/2014	19/12/2013	L
Vandetanib	PM	Oncology	EMA-000052-PIP01-07-M03	yes 20/06/2014	29/11/2013	L
Anagrelide	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000720-PIP01-09-M02	yes 14/02/2014	19/12/2013	L
palivizumab	P	Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-001309-PIP01-12	yes 09/08/2013	30/04/2013	L
recombinant L-asparaginase	PM	Oncology	EMA-000013-PIP01-07-M03	yes 14/06/2013	29/04/2013	L
recombinant L-asparaginase	PM	Oncology	EMA-000013-PIP01-07-M03	yes 14/06/2013	29/04/2013	L
Imatinib mesilate	PM	Oncology	EMA-000463-PIP01-08-M03	yes 09/03/2012	27/01/2012	L
Etanercept	PM	Dermatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000299-PIP01-08-M03	yes 13/12/2011	29/09/2011	L
Infliximab	PM	Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000549-PIP01-09-M01	yes 16/09/2011	05/11/2010	L
Abatacept	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000118-PIP01-07-M01	yes 29/05/2009	19/05/2009	L
Anastrozole	P	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000283-PIP-01-08	yes 03/04/2009	06/02/2009	L
Peginterferon alfa-2b	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000384-PIP01-08	yes 17/10/2008	14/10/2008	L
Peginterferon alfa-2b	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000071-PIP01-07	yes 17/10/2008	15/08/2008	L
(1-methyl-2-nitro-1H-imidazole-5-yl)methyl N,N-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidate [TH-302]	P	Oncology	EMA-001483-PIP01-13	no	06/03/2015	L
(1R,2R,4S)-4-((2R)-2-[(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-dihydroxy-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-1,5,11,28,29-penta-oxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-tetracosahydro-3H-23,27-epoxyprido[2,1-c][1,4]-oxazacyclohentacontin-3-yl]propyl)-2-methoxycyclohexyldimethylphosphinate (MK-8669, or AP23573)	P	Oncology	EMA-000458-PIP01-08	no	25/01/2010	L
(3S,4R)-3-ethyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (ABT-494)	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001741-PIP01-14	no	27/11/2015	L
(R)-3(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrilephosphate	W	Oncology	EMA-000901-PIP02-10	no	20/09/2010	L
(R)-3(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrilephosphate	W	Oncology	EMA-000901-PIP01-10	no	20/09/2010	L
17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone, hydrochloride	W	Oncology	EMA-000435-PIP01-08	no	04/03/2009	L

3-((1H-indol-3-yl)-4-(2-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-quinazolinyl)-1H-pyrrole-2,5-dione acetate(1:1))	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000093-PIP01-07	no	01/12/2008	L
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoic acid (RO5503781)	P	-	EMA-001489-PIP01-13	no	28/10/2014	L
4-(((1R,2s,3S,5s,7s)-5-Hydroxy-2-adamantyl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide (JNJ-54781532-AAD)	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001530-PIP01-13	no	03/09/2014	L
5-(4,6-Dimethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-methyl-N-[3-(1-methyl-4-piperidiny)propyl]-2-pyrimidinamine 2,3-dihydroxybutanedioate hydrate (1:0.5:4) (JNJ-38518168)	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001504-PIP01-13	no	13/06/2014	L
5-aminolevulinic acid, hydrochloride	W	Dermatology	EMA-000521-PIP01-08	no	11/08/2009	L
[N-((2S,3R,3aS,3R,4aR,6S,6aR,6bS,7aR,12aS,12bS,Z)-3,6,11,12b-tetramethyl-2,3a,3,4,4a,5,5,6,6a,6b,7,7a,7,8,10,12,12a,12b-icosahydro-1H,3Hspiro[furo[3,2-b]pyridine-2,9-naphtho[2,1-a]azulene]-3-yl)methanesulfonamide hydrochloride]	W	Oncology	EMA-001277-PIP01-12	no	21/08/2012	L
Abatacept	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000118-PIP02-10-M02	no	20/05/2014	L
Abrilumab	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001671-PIP01-14	no	29/01/2016	L
Adalimumab	PM	Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000366-PIP02-09-M04	no	12/06/2015	L
Adalimumab	PM	Dermatology Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation Ophthalmology	EMA-000366-PIP05-12-M01	no	18/03/2016	L
adalimumab	P	Dermatology	EMA-000366-PIP04-12	no	03/05/2013	L
Adeno-associated viral vector serotype 9 containing human sulfamidase gene	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001502-PIP01-13	no	13/06/2014	L
Adenovirus-mediated Herpes simplex virus-thymidine kinase gene	P	Oncology	EMA-000140-PIP01-07	no	23/05/2008	L
Aflibercept	W	Ophthalmology	EMA-000236-PIP04-14	no	27/06/2014	L
Aflibercept	W	Ophthalmology	EMA-000236-PIP03-11	no	02/08/2011	L
Alemtuzumab	P	Neurology Oncology	EMA-001072-PIP01-10	no	30/11/2011	L
Alirocumab	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001169-PIP01-11-M01	no	15/04/2016	L
Alirocumab	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001169-PIP02-13	no	11/04/2014	L
Allogeneic ex vivo expanded umbilical cord blood cells-	W	Haematology-Hemostaseology Oncology	EMA-000554-PIP01-09	no	21/12/2009	L
Anamorelin (hydrochloride)	W	Other	EMA-001365-PIP01-12	no	10/06/2014	L

Anastrozole / levonorgestrel	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001575-PIP01-13	no	02/05/2014	L
Anti programmed death-ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody (MPDL3280A)	PM	Oncology	EMA-001638-PIP01-14-M01	no	02/10/2015	L
Anti-BAFF monoclonal antibody (LY2127399)	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation Neurology Oncology	EMA-000802-PIP01-09	no	26/11/2010	L
Anti-human interleukin 23 p19 humanised IgG1/Ig kappa monoclonal antibody	P	Dermatology	EMA-001451-PIP01-13	no	06/03/2014	L
Anti-PD1 humanized monoclonal antibody of the IgG4/kappa class (MK-3475)	P	Oncology	EMA-001474-PIP01-13	no	07/03/2014	L
Anti-sclerostin human monoclonal antibody (AMG785)	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001075-PIP01-10	no	21/12/2011	L
Apremilast	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000715-PIP05-13	no	03/09/2014	L
Apremilast	PM	Dermatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000715-PIP03-11-M03	no	21/12/2015	L
Apremilast	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000715-PIP02-11-M02	no	07/08/2015	L
Arzoxifene	W	Oncology	EMA-000179-PIP01-07	no	23/05/2008	L
Atrasentan (hydrochloride)	P	Uro-nephrology	EMA-001666-PIP01-14	no	07/08/2015	L
Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ ...	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001792-PIP01-15	no	18/03/2016	L
Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a ...	P	Oncology	EMA-001654-PIP01-14	no	11/05/2015	L
Autologous tumour-derived immunoglobulin idiotype coupled to keyhole limpet haemocyanin	W	Oncology	EMA-001274-PIP01-12	no	20/08/2012	L
Azacitidine	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001272-PIP02-13-M01	no	02/10/2015	L
baricitinib	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001220-PIP01-11	no	26/03/2013	L
Belatacept	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000157-PIP01-07-M02	no	10/04/2015	L
Belimumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000520-PIP02-13-M01	no	01/04/2015	L
belimumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000520-PIP01-08-M04	no	24/11/2014	L
Benralizumab	PM	Pneumology-allergology	EMA-001214-PIP01-11-M04	no	27/11/2015	L
Benzamide, 4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl]-1-piperazinyl]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-morpholinyl)-1-[[phenylthio]methyl]propyl]amino]-3-[[trifluoromethyl]sulfonyl]phenyl]sulfonyl] (ABT-263)	PM	Oncology	EMA-000478-PIP01-08-M01	no	10/06/2011	L
Bevacizumab	PM	Oncology	EMA-000056-PIP01-07-M02	no	22/01/2014	L
Binimetinib	P	Oncology	EMA-001454-PIP03-15	no	18/03/2016	L
Blinatumomab	PM	Oncology	EMA-000574-PIP02-12-M01	no	29/01/2016	L
Bortezomib	W	Oncology	EMA-000233-PIP01-08	no	14/09/2008	L
Bosutinib	PM	Oncology	EMA-000727-PIP01-09-M01	no	29/01/2016	L
Brentuximab vedotin	W	Oncology	EMA-000980-PIP02-15	no	07/08/2015	L

Brentuximab vedotin	PM	Oncology	EMA-000980- PIP01-10-M02	no	03/10/2014	L
Briakinumab	PM	Dermatology	EMA-000552- PIP01-09-M01	no	26/01/2011	L
Brodalumab	P	Dermatology	EMA-001089- PIP02-13	no	08/09/2014	L
C1 inhibitor (human)	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000568- PIP01-09-M06	no	21/12/2015	L
Cabozantinib	P	Oncology	EMA-001143- PIP01-11	no	04/07/2012	L
canakinumab	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000060- PIP04-14-M01	no	30/10/2015	L
canakinumab	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000060- PIP05-14-M01	no	30/10/2015	L
Casopitant	P	Oncology	EMA-000154- PIP01-07	no	26/01/2009	L
Cediranib maleate	P	Oncology	EMA-000477- PIP01-08	no	01/06/2010	L
Certolizumab pegol	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001071- PIP02-12-M01	no	29/11/2013	L
Certolizumab pegol	P	Dermatology	EMA-001071- PIP03-14	no	15/04/2016	L
Chimaeric anti- disialoganglioside (GD2) monoclonal antibody (NSC764038)	PM	Oncology	EMA-001285- PIP01-12-M01	no	05/09/2013	L
Chimeric anti- disialoganglioside (GD2) monoclonal antibody (ch14.18/CHO) (APN311)	P	Oncology	EMA-001314- PIP01-12	no	07/04/2014	L
Chimeric antibody to mesothelin (MORAB-009)	W	Oncology	EMA-000833- PIP01-10	no	07/07/2010	L
Chimeric murine-human anti Interleukin 6 monoclonal antibody	W	Oncology	EMA-000323- PIP01-08	no	14/10/2008	L
chlormethine	W	Dermatology Oncology	EMA-001392- PIP01-12	no	29/04/2013	L
Ciclosporin	W	Ophthalmology	EMA-001007- PIP01-10	no	06/07/2011	L
Ciclosporin	PM	Ophthalmology	EMA-000575- PIP01-09-M03	no	10/07/2015	L
Ciclosporin	P	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000988- PIP01-10	no	05/04/2011	L
Ciclosporin	W	Ophthalmology	EMA-001007- PIP02-15	no	27/10/2015	L
cilengitide	PM	Oncology	EMA-000550- PIP02-10-M01	no	01/03/2013	L
Clazakizumab	P	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001371- PIP01-12	no	13/02/2014	L
Cobimetinib	PM	Oncology	EMA-001425- PIP01-13-M01	no	16/05/2014	L
Cyclophosphamide	P	Oncology	EMA-000530- PIP02-11	no	27/01/2012	L
Dabrafenib (mesilate)	PM	Oncology	EMA-001147- PIP01-11-M03	no	29/01/2016	L
dasatinib	PM	Oncology	EMA-000567- PIP01-09-M04	no	02/05/2013	L
decitabine	PM	Oncology	EMA-000555- PIP01-09-M04	no	23/09/2013	L
Docetaxel	P	Oncology	EMA-000029- PIP01-07	no	16/05/2008	L
Dupilumab	PM	Dermatology	EMA-001501- PIP01-13-M02	no	18/03/2016	L
Dupilumab	W	Oto-rhino-laryngology	EMA-001501- PIP03-15	no	21/12/2015	L
Dupilumab	PM	Pneumology-allergy	EMA-001501- PIP02-13-M01	no	13/07/2015	L
Ecilizumab	P	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000876- PIP05-15	no	26/02/2016	L
Ecilizumab	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000876- PIP02-11-M01	no	21/12/2012	L

Eculizumab	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000876-PIP01-10	no	29/10/2010	L
Elacytarabine	P	Oncology	EMA-001121-PIP01-10	no	28/02/2012	L
Encorafenib	P	Oncology	EMA-001588-PIP01-13	no	18/03/2016	L
enzastaurin (hydrochloride)	P	Oncology	EMA-001033-PIP02-11	no	01/03/2013	L
Epratuzumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001295-PIP01-12-M01	no	05/06/2015	L
Eribulin	PM	Oncology	EMA-001261-PIP01-11-M02	no	15/06/2015	L
Etrolizumab	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001434-PIP01-13-M01	no	10/07/2015	L
Everolimus	W	Oncology	EMA-000019-PIP03-08	no	15/08/2008	L
Everolimus	W	Oncology	EMA-000019-PIP01-07	no	11/12/2007	L
Everolimus	W	Oncology	EMA-000019-PIP11-14	no	30/01/2015	L
Everolimus	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000019-PIP06-09-M05	no	05/05/2014	L
Everolimus	PM	Neurology	EMA-000019-PIP08-12-M02	no	15/04/2016	L
everolimus	PM	Neurology	EMA-000019-PIP02-07-M05	no	22/01/2014	L
Febuxostat	PM	Oncology	EMA-001417-PIP01-12-M01	no	27/11/2015	L
Fluorouracil / salicylic acid	W	Dermatology	EMA-000650-PIP01-09	no	01/12/2009	L
Forodesine hydrochloride	W	Oncology	EMA-000785-PIP01-09	no	04/05/2010	L
Fostamatinib	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001196-PIP01-11	no	22/10/2012	L
Gemtuzumab linked to ozogamicin	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001733-PIP02-15	no	18/03/2016	L
Gevokizumab	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001487-PIP02-15	no	30/10/2015	L
Givinostat	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000551-PIP01-09	no	29/01/2010	L
Glucarpidase	P	Oncology	EMA-001391-PIP01-12	no	30/07/2013	L
Golimumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000265-PIP02-11-M01	no	02/04/2014	L
Guselkumab	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001523-PIP02-14	no	18/03/2016	L
Herpes simplex 1 virus thymidine kinase and truncated low affinity nerve growth factor receptor transfected donor lymphocytes	P	Oncology	EMA-001370-PIP02-13	no	06/03/2014	L
Human normal immunoglobulin (LFB-IgSC)	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001290-PIP01-12	no	20/12/2012	L
Human papilloma virus type 16 E6 071-095 / ...	W	Oncology	EMA-001055-PIP01-10	no	04/03/2011	L
Human-cell-line recombinant human factor VIII (human-cl rhFVIII)	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001024-PIP01-10-M01	no	28/09/2012	L
Ibrutinib	W	Oncology	EMA-001397-PIP02-13	no	27/10/2014	L
Ibrutinib	W	Oncology	EMA-001397-PIP01-12	no	03/07/2013	L
Ibrutinib	P	Oncology	EMA-001397-PIP03-14	no	30/10/2015	L
Idelalisib	PM	Oncology	EMA-001350-PIP02-13-M01	no	03/09/2014	L
inotuzumab ozogamicin	P	Haematology-Hemostaseology	EMA-001429-PIP01-13	no	24/11/2014	L
Interferon alpha 2b	W	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001036-PIP01-10	no	22/12/2010	L

Ipilimumab	PM	Oncology	EMA-000117- PIP02-10-M06	no	10/07/2015	L
Ixazomib (citrate)	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-001410- PIP01-12	no	05/07/2013	L
Ixekizumab	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001050- PIP01-10-M01	no	15/04/2016	L
L-asparaginase encapsulated in erythrocytes	PM	Oncology	EMA-000341- PIP02-09-M02	no	04/09/2015	L
L-Cysteine, L-leucyl-L-- glutamyl-L--glutamyl-L-lysyl- L-lysylglycyl-L-asparaginyl-L- tyrosyl-L-valyl-L-valyl-L- threonyl-L- -aspartyl-L- histidyl-S-[1-[(4- carboxycyclohexyl)methyl]- 2,5-dioxo-3-pyrrolidinyl]-, complex with keyhole limpet haemocyanin	W	Oncology	EMA-001810- PIP01-15	no	30/10/2015	L
Lapatinib (ditosylate monohydrate)	W	Oncology	EMA-000404- PIP02-12	no	28/09/2012	L
Lapatinib ditosylate monohydrate	W	Oncology	EMA-000404- PIP01-08	no	24/02/2009	L
Lenalidomide	W	Oncology	EMA-000371- PIP01-08	no	06/11/2008	L
Lenalidomide	W	Oncology	EMA-000371- PIP02-09	no	04/03/2011	L
Lenvatinib	PM	Oncology	EMA-001119- PIP02-12-M02	no	28/10/2014	L
Lipegfilgrastim	PM	Oncology	EMA-001019- PIP01-10-M03	no	21/12/2015	L
Lutetium [177 Lu] (chloride)	W	Oncology	EMA-001674- PIP01-14	no	30/01/2015	L
MAGE-A3 recombinant protein	PM	Oncology	EMA-001099- PIP02-11-M01	no	30/10/2014	L
Masitinib (mesylate)	W	Other	EMA-001266- PIP02-14	no	08/05/2015	L
Masitinib (mesylate)	W	Oncology	EMA-001266- PIP01-12	no	01/06/2012	L
Mepolizumab	PM	Pneumology-allergy	EMA-000069- PIP02-10-M05	no	10/07/2015	L
Mepolizumab	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-000069- PIP01-07-M04	no	29/01/2016	L
Mepolizumab	PM	Pneumology-allergy	EMA-000069- PIP04-13	no	22/12/2014	L
Mercaptopurine monohydrate	P	Oncology	EMA-000350- PIP01-08	no	20/04/2009	L
Midostaurin	PM	Oncology	EMA-000780- PIP01-09-M02	no	19/02/2016	L
Mogamulizumab	W	Oncology	EMA-001816- PIP02-15	no	30/10/2015	L
Mogamulizumab	W	Oncology	EMA-001816- PIP01-15	no	30/10/2015	L
Momelotinib	P	Oncology	EMA-001656- PIP01-14	no	10/07/2015	L
N-[4-(3-amino-1H-indazol-4 yl)phenyl]-N1-(2-fluoro-5- methylphenyl) urea (ABT- 869)	PM	Oncology	EMA-000389- PIP01-08-M01	no	02/12/2011	L
N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2- {[4-(2-pyrrolidin-1- ylethoxy)phenyl]amino}pyri- midin-4- yl)amino]benzenesulfonamid e dihydrochloride monohydrate (SAR302503A)	W	Oncology	EMA-001325- PIP01-12	no	19/11/2012	L
Netupitant / palonosetron	W	Oncology Other	EMA/001198- PIP01-11	no	24/01/2012	L
nilotinib	PM	Oncology	EMA-000290- PIP01-08-M04	no	21/12/2015	L
Nintedanib	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation Pneumology-allergy	EMA-001006- PIP02-15	no	27/10/2015	L

Nivolumab	P	Oncology	EMA-001407-PIP02-15	no	19/02/2016	L
Nivolumab	P	Oncology	EMA-001407-PIP01-12	no	07/03/2014	L
obinutuzumab	P	Oncology	EMA-001207-PIP01-11	no	01/03/2013	L
Olaratumab	P	Oncology	EMA-001760-PIP01-15	no	27/11/2015	L
Olokizumab	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001222-PIP01-11	no	22/08/2012	L
Omacetaxine mepesuccinate	W	Oncology	EMA-000484-PIP01-08	no	15/07/2009	L
Ombrabulin	PM	Oncology	EMA-000800-PIP01-09-M01	no	28/10/2011	L
paclitaxel	P	Oncology	EMA-001308-PIP01-12	no	26/04/2013	L
Pacritinib	W	Oncology	EMA-001621-PIP01-14	no	06/08/2014	L
Panobinostat as panobinostat lactate salt	W	Oncology	EMA-000097-PIP01-07	no	31/01/2008	L
Patupilone	W	Oncology	EMA-000557-PIP01-09	no	12/08/2009	L
Pazopanib	PM	Oncology	EMA-000601-PIP01-09-M03	no	18/03/2016	L
Peginterferon alfa-2a	PM	Infectious diseases	EMA-000298-PIP01-08-M05	no	29/01/2016	L
Peginterferon lambda-1a	P	Infectious diseases	EMA-001192-PIP01-11	no	26/07/2012	L
Pegylated human interferon beta-1a	PM	Neurology	EMA-001129-PIP01-11-M1	no	06/03/2015	L
Pegylated proline-interferon alpha-2b	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-001433-PIP01-13	no	30/07/2013	L
Pemetrexed disodium	W	Oncology	EMA-000126-PIP01-07	no	24/02/2009	L
Pirfenidone	W	Pneumology-allergology	EMA-000357-PIP01-08	no	22/12/2008	L
pixantrone (dimaleate)	PM	Oncology	EMA-000713-PIP02-10-M03	no	10/04/2015	L
Plerixafor	PM	Oncology	EMA-000174-PIP01-07-M03	no	29/10/2013	L
Ponatinib	P	Oncology	EMA-001186-PIP01-11	no	04/07/2012	L
Pralatrexate	P	Oncology	EMA-000619-PIP02-10	no	02/12/2010	L
Propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl}- amide (RO5185426)	P	Oncology	EMA-000978-PIP01-10	no	08/04/2011	L
Raltitrexed	W	Oncology	EMA-000400-PIP01-08	no	27/01/2009	L
Recombinant human anti-Rhesus D monoclonal antibody (LFB-R593)	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000512-PIP01-08	no	16/06/2009	L
Recombinant human granulocyte colony stimulating factor / recombinant human albumin fusion protein	RW	Oncology	EMA-001042-PIP01-10	no	28/01/2011	L
Recombinant human granulocyte colony stimulating factor ...	P	Haematology-Hemostaseology Oncology	EMA-001042-PIP02-11	no	20/12/2011	L
Recombinant human monoclonal antibody of the IgG1 class to insulin-like growth factor-1 receptor (RO4858696)	PM	Oncology	EMA-000281-PIP01-08-M02	no	01/12/2009	L
Recombinant human monoclonal antibody t...	P	Oncology	P/266/2009	no	23/12/2009	L

Recombinant human monoclonal IgG1 antibody ...	W	Oncology	EMA-001849-PIP01-15	no	21/12/2015	L
Regorafenib	PM	Oncology	EMA-001178-PIP01-11-M01	no	27/10/2014	L
Rituximab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation Oncology	EMA-000308-PIP02-11-M01	no	18/03/2016	L
rituximab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation Oncology	EMA-000308-PIP01-08-M02	no	18/01/2013	L
Romidepsin	W	Oncology	EMA-001023-PIP01-10	no	03/02/2011	L
sarilumab	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001045-PIP01-10	no	26/03/2013	L
Secukinumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000380-PIP02-09-M02	no	30/09/2014	L
Secukinumab	PM	Dermatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000380-PIP01-08-M03	no	10/07/2015	L
Selumetinib	P	Oncology	EMA-001585-PIP01-13	no	10/07/2015	L
Simtuzumab	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001511-PIP02-13	no	08/05/2015	L
Simtuzumab	P	Pneumology-allergology	EMA-001511-PIP03-14	no	30/10/2015	L
Sirolimus	P	Ophthalmology	EMA-001416-PIP01-12	no	02/04/2014	L
Sirukumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001043-PIP01-10-M02	no	29/01/2016	L
sonidegib	PM	Oncology	EMA-000880-PIP02-11-M03	no	29/01/2016	L
Sorafenib (as tosylate)	W	Oncology	EMA-000781-PIP01-09	no	04/05/2010	L
Sotrastaurin (acetate)	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000093-PIP01-07-M01	no	04/07/2011	L
Sotrastaurin acetate	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000093-PIP02-10	no	26/01/2011	L
Sunitinib	PM	Oncology	EMA-000342-PIP01-08-M04	no	01/06/2015	L
Tabalumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000802-PIP02-11-M01	no	27/10/2014	L
Talimogene laherparepvec	PM	Oncology	EMA-001251-PIP01-11-M01	no	15/04/2016	L
Telotristat etiprate	W	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001840-PIP01-15	no	21/12/2015	L
Temsirolimus	W	Oncology	EMA-000026-PIP02-11	no	28/10/2011	L
Teriflunomide	PM	Neurology	EMA-001094-PIP01-10-M02	no	11/04/2014	L
Tiprelestat	W	Gastroenterology-Hepatology Oncology	EMA-001851-PIP01-15	no	29/01/2016	L
Tivantinib	RW	Oncology	EMA-001284-PIP01-12	no	24/07/2012	L
Tocilizumab	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000309-PIP02-14	no	15/06/2015	L
Tocilizumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000309-PIP01-08-M07	no	27/11/2015	L
Tofacitinib	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000576-PIP01-09-M05	no	30/01/2015	L
Tofacitinib	PM	Dermatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000576-PIP02-11-M03	no	03/09/2014	L
Tofacitinib	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000576-PIP03-12	no	08/08/2014	L
Trametinib (dimethyl sulfoxide)	PM	Oncology	EMA-001177-PIP01-11-M02	no	29/01/2016	L
treosulfan	P	Immunology-Rheumatology-Transplantation Oncology	EMA-000883-PIP01-10-M02	no	04/03/2014	L
Ustekinumab	P	Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000311-PIP04-13	no	07/03/2014	L
Ustekinumab	PM	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000311-PIP03-11-M01	no	18/12/2012	L

Ustekinumab	PM	Dermatology Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000311- PIP01-08-M04	no	15/01/2016	L
Vedolizumab	PM	Gastroenterology-Hepatology	EMA-000645- PIP01-09-M03	no	29/01/2016	L
Veliparib	P	Oncology	EMA-000499- PIP02-10	no	02/09/2011	L
volasertib	PM	Oncology	EMA-000674- PIP02-11-M01	no	30/10/2015	L
Vorinostat	W	Oncology	EMA-000805- PIP01-09	no	30/04/2010	L
Vosaroxin	PM	Oncology	EMA-001450- PIP01-13-M01	no	04/12/2015	L
Zoledronic acid	P	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000024- PIP01-07	yes 12/12/2008	24/06/2008	M
Abaloparatide	W	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-001667- PIP01-14	no	24/11/2014	M
alendronic acid / colecalfiferol	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001327- PIP01-12	no	26/03/2013	m
Autologous cartilage derived cultured chondrocytes	PM	Other	EMA-00979- PIP01-10-M01	no	20/11/2013	M
Bazedoxifene / Conjugated Estrogens	W	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000998- PIP01-10	no	03/09/2010	M
Calcium (carbonate) / cholecalfiferol (in combination with ibandronic acid)	W	Other	EMA-001670- PIP01-14	no	22/12/2014	M
Calcium (carbonate) / cholecalfiferol (in combination with zoledronic acid (monohydrate))	W	Oncology	EMA-001690- PIP01-14	no	19/12/2014	M
Calcium (citrate) / colecalfiferol	W	Other	EMA-001480- PIP01-13	no	24/09/2013	M
Culture expanded autologous chondrocytes	P	Other	EMA-000736- PIP01-09	no	27/01/2012	M
Denosumab	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism	EMA-000145- PIP02-12-M01	no	18/03/2016	M
Denosumab	PM	Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism Immunology-Rheumatology- Transplantation Oncology	EMA-000145- PIP01-07-M07	no	30/01/2015	M
Exon 45 specific phosphorothioate oligonucleotide	P	Other	EMA-001369- PIP01-12	no	04/10/2013	M
Exon 53 specific phosphorothioate oligonucleotide	P	Other	EMA-001374- PIP01-12	no	04/10/2013	M
Expanded autologous bone marrow-derived osteoblastic cells	P	Other	EMA-001329- PIP02-13	no	25/06/2014	M
Expanded autologous bone- marrow-derived osteoblastic cells	W	Other	EMA-001329- PIP01-12	no	21/12/2012	M
Glucosamine hydrochloride, Chondroitin sulphate	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000171- PIP01-07	no	20/07/2008	M
Ibandronic acid (in combination with calcium (carbonate) / colecalfiferol)	W	Other	EMA-001630- PIP01-14	no	22/12/2014	M
Lesinurad	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001597- PIP01-13	no	13/06/2014	M
Naproxen	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000104- PIP01-07	no	31/03/2008	M
Naproxen, esomeprazole magnesium trihydrate	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000268- PIP01-08	no	19/09/2008	M
Odanacatib / colecalfiferol	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001499- PIP01-13	no	29/11/2013	M
Odanacatib	PM	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-001123- PIP01-11-M03	no	21/12/2015	M
Palovarotene	P	Other	EMA-001662- PIP01-14	no	05/06/2015	M
Pegloticase	W	Immunology-Rheumatology- Transplantation	EMA-000293- PIP02-10-M01	no	29/10/2013	M

Recombinant human antibody against activin type IIB receptors	W	Neurology	EMA-001286-PIP01-12	no	24/08/2012	M
Recombinant human monoclonal antibody against growth differentiation factor 8 (REGN1033)	W	Neurology	EMA-001859-PIP02-15	no	18/03/2016	M
Risedronate sodium / colecalciferol	W	Other	EMA-001421-PIP01-12	no	05/09/2013	M
RNA, [2'-O-(2-methoxyethyl)](P-thio)(m5U-m5C-A- m5C-m5U-m5U-m5U- m5C-A-m5U-A-A-m5U-G- m5C-m5U-G-G) (ISIS 396443)	P	Neurology	EMA-001448-PIP01-13	no	31/03/2014	M
Romozosumab	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001075-PIP04-15	no	18/03/2016	M
sialic acid	W	Other	EMA-001400-PIP01-12	no	27/03/2013	M
Silicic acid, sodium zirconium (4+) salt (3:2:1) hydrate	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-001539-PIP01-13	no	12/08/2014	M
Spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes	P	Dermatology Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001264-PIP01-12	no	30/11/2012	M
Strontium (ranelate) / colecalciferol	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001131-PIP01-11	no	02/08/2011	M
Strontium (succinate)	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000733-PIP02-12	no	25/02/2013	M
Strontium ranelate	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000733-PIP01-09	no	02/03/2010	M
Strontium ranelate	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000732-PIP01-09	no	02/03/2010	M
strontium succinate / vitamin D3	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001131-PIP02-12	no	26/02/2013	M
TGp1PTH1-34 L-Asparaginyl-L...	P	Endocrinology, -gynecology-fertility-metabolism	EMA-000044-PIP01-07	no	01/12/2008	M
Zoledronic acid (monohydrate) (in combination with calcium (carbonate) / colecalciferol)	W	Oncology	EMA-001689-PIP01-14	no	19/12/2014	M
Zoledronic acid	PM	Other	EMA-000057-PIP01-07-M05	no	03/07/2013	M
Guanfacine (hydrochloride)	PM	Psychiatry	EMA-000745-PIP01-09-M03	yes 06/12/2013	30/10/2013	N
Paliperidone / paliperidone palmitate	PM	Psychiatry	EMA-000014-PIP01-07-M06	yes 14/02/2013	04/07/2011	N
Rizatriptan	P	Pain	EMA-000084-PIP02-10	yes 14/09/2011	28/01/2011	N
Midazolam hydrochloride	P	Neurology	EMA-000395-PIP01-08	yes 06/08/2010	11/08/2009	N
(1R, 4S, 5S, 6S)-4-[[[(2S)-2-amino-4-(methylthio)-1-oxobutyl]amino]-2-thiabicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid, 2,2-dioxide, monohydrate (LY2140023)]	P	Psychiatry	EMA-000150-PIP02-10	no	26/10/2011	N
(3aR,4S,7aR)-octahydro-4-hydroxy-4-[(3-methylphenyl)ethynyl]-1H-indole-1-carboxylic acid methyl ester	PM	Neurology	EMA-001003-PIP01-10-M02	no	30/04/2013	N
(E)-4-[(5-Phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]-1-azoniatriacyclo[3.3.1.1.3,7]decane 3,4-dicarboxy-3-hydroxybutanoate hydrate (ABT-126)	P	Neurology Psychiatry	EMA-001468-PIP01-13	no	02/04/2014	N
(R)-7-Chloro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-amide	P	Neurology Psychiatry	EMA-001519-PIP01-13	no	12/12/2014	N

hydrochloride hydrate (EVP-6124)						
2-Iminobiotin	P	Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-001070-PIP1-10	no	03/02/2012	N
4-Hydroxy-n-(2-hydroxyethyl)-butyramide	RW	Anaesthesiology Neurology	EMA-000764-PIP1-09	no	23/11/2010	N
[18F]flutemetamol	W	Diagnostic Neurology Psychiatry	EMA-001028-PIP1-10	no	04/04/2011	N
Agomelatine	PM	Psychiatry	EMA-001181-PIP1-11-M02	no	01/04/2015	N
Alpha tocotrienol quinone	P	Neurology	EMA-001238-PIP1-12	no	30/07/2013	N
Arimoclomol (citrate)	P	Neurology	EMA-001748-PIP1-15	no	18/03/2016	N
Aripiprazole	PM	Psychiatry	EMA-000235-PIP2-10-M02	no	26/10/2012	N
Asenapine (maleate)	PM	Psychiatry	EMA-000228-PIP1-08-M04	no	24/11/2014	N
atomoxetine (hydrochloride)	PM	Psychiatry	EMA-001167-PIP2-11-M01	no	29/04/2013	N
Atropine (sulphate) / dimethanesulfonate / avizafone (hydrochloride)	W	Neurology Other	EMA-001586-PIP1-13	no	04/04/2014	N
autologous haematopoietic stem cells transduced	P	Dermatology Gastroenterology-Hepatology Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-001244-PIP1-11	no	03/05/2013	N
Basmisanil	PM	Psychiatry	EMA-001506-PIP2-14-M01	no	18/03/2016	N
Biotin	W	Neurology	EMA-001712-PIP2-15	no	18/03/2016	N
Bitopertin	P	Psychiatry	EMA-000439-PIP2-11	no	04/10/2012	N
Botulinum Neurotoxin Type A	W	-	EMA-001788-PIP1-15	no	02/10/2015	N
Brexipiprazole	PM	Psychiatry	EMA-001185-PIP1-11-M02	no	02/10/2015	N
brivaracetam	PM	Neurology	EMA-000332-PIP1-08-M09	no	30/10/2015	N
Bromfenac (sodium sesquihydrate)	W	Ophthalmology	EMA-001595-PIP1-13	no	05/09/2014	N
Bromfenac sodium sesquihydrate	W	Ophthalmology	EMA-000269-PIP1-08	no	15/05/2009	N
Bromocriptine (mesylate)	P	Endocrinology, -gynaecology-fertility-metabolism	EMA-000487-PIP1-08	no	29/10/2009	N
bumetanide	P	Neurology	EMA-001303-PIP1-12	no	30/04/2013	N
Caffeine / Ibuprofen	W	Pain	EMA-001537-PIP1-13	no	22/01/2014	N
cannabidiol / delta-9-tetrahydrocannabinol	P	Neurology	EMA-000181-PIP2-13	no	24/11/2014	N
Cannabidiol, delta-9-tetrahydrocannabinol	PM	Neurology	EMA-000181-PIP1-08-M01	no	18/12/2012	N
Capsici acris extractum spissum normatum	P	Pain	EMA-001409-PIP1-12	no	31/07/2013	N
Cariprazine (hydrochloride)	PM	Psychiatry	EMA-001652-PIP1-14-M01	no	18/03/2016	N
Carisbamate	P	Neurology	EMA-000360-PIP1-08	no	09/06/2009	N
Cebranopadol	P	Pain	EMA-001305-PIP1-12	no	03/07/2013	N
chloroprocaine (hydrochloride)	PM	Anaesthesiology	EMA-000639-PIP2-09-M02	no	27/10/2015	N
Chloroprocaine hydrochloride	RW	Anaesthesiology	EMA-000639-PIP1-09	no	29/10/2009	N
Cladribine	W	Neurology	EMA-000383-PIP1-08	no	19/05/2009	N
Co-crystal of tramadol (hydrochloride) / celecoxib	W	Pain	EMA-001279-PIP1-12	no	24/08/2012	N
Daclizumab	PM	Neurology	EMA-001349-PIP1-12-M01	no	13/06/2014	N

Desvenlafaxine succinate monohydrate	W	Psychiatry	EMA-000523-PIP01-08	no	11/08/2009	N
Dexketoprofen (trometamol) / tramadol (hydrochloride)	W	Pain	EMA-001302-PIP01-12	no	22/10/2012	N
Dextromethorphan (hydrobromide) / quinidine sulfate	P	Neurology	EMA-001148-PIP01-11	no	30/09/2011	N
diamorphine hydrochloride	W	Other	EMA-000799-PIP01-09	no	04/05/2010	N
Diamorphine	W	Other	EMA-000749-PIP01-09	no	04/05/2010	N
Diclofenac / Levomenthol	W	Other Pain	EMA-001536-PIP01-13	no	24/01/2014	N
Diclofenac sodium / omeprazole	W	Immunology-Rheumatology-Transplantation	EMA-000820-PIP01-09	no	07/07/2010	N
Diclofenac sodium / thiocolchicoside	W	Pain	EMA-001558-PIP01-13	no	07/03/2014	N
Diclofenac sodium / thiocolchicoside	W	Pain	EMA-001558-PIP02-14	no	25/11/2014	N
Dimethyl fumarate	PM	Neurology	EMA-000832-PIP01-10-M02	no	10/07/2015	N
Dimethyl fumarate	W	Dermatology	EMA-001721-PIP01-14	no	26/11/2015	N
Dirucotide acetate	W	Neurology	EMA-000565-PIP01-09	no	15/10/2009	N
Dirucotide acetate	RW	Neurology	EMA-000433-PIP01-08	no	22/03/2009	N
DNA, d(P-thio)([2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rU-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rC-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rU-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rU-[2'-O-(2-methoxyethyl)]rG-G-T-T-A-m5C-A-T-G-A-A-[2'-O-(2-methoxyethyl)]rA-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rU-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rC-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rC-[2'-O-(2-methoxyethyl)]m5rC), sodium salt	W	Neurology	EMA-001773-PIP01-15	no	07/08/2015	N
Drisapersen	PM	Neurology	EMA-000746-PIP01-09-M04	no	10/06/2015	N
Dronabinol	W	Pain	EMA-000643-PIP01-09	no	29/10/2010	N
Duloxetine hydrochloride	W	Pain Psychiatry Uro-nephrology	EMA-000420-PIP01-10	no	17/11/2010	N
Eluxadolone	P	Gastroenterology-Hepatology	EMA-001579-PIP01-13	no	30/01/2015	N
Eplivanserine hemifumarate	P	Psychiatry	EMA-000114-PIP01-07	no	11/08/2008	N
Esketamine (hydrochloride)	W	Oto-rhino-laryngology	EMA-000770-PIP02-11	no	20/12/2011	N
Esketamine	RW	Psychiatry	EMA-001428-PIP01-13	no	30/07/2013	N
Eslicarbazepine (acetate)	PM	Neurology	EMA-000696-PIP02-10-M05	no	30/01/2015	N
Eteplirsene	P	Neurology	EMA-001722-PIP01-14	no	29/01/2016	N
Ethosuximide	P	Neurology	EMA-001617-PIP01-14	no	21/12/2015	N
etoxymide	P	Anaesthesiology Neurology	EMA-000764-PIP02-11	no	25/03/2013	N
Fampridine	PM	Neurology	EMA-000614-PIP01-10-M01	no	29/10/2010	N
Fentanyl (hydrochloride)	PM	Pain	EMA-001509-PIP01-13	no	05/05/2014	N
Fentanyl citrate	RP	Pain	EMA-000481-PIP01-08	no	22/12/2009	N

Fentanyl citrate	P	Neonatology-Paediatric Intensive care Pain	EMA-000712- PIP01-09	no	23/11/2010	N
fingolimod (hydrochloride)	PM	Neurology	N	no	26/04/2013	N
Frovatriptan (succinate monohydrate) / dextketoprofen (trometamol)	W	Neurology	EMA-001317- PIP01-12	no	26/02/2013	N
gabapentin	PM	Pain	EMA-001310- PIP01-12-M02	no	30/10/2015	N
Humanised anti-IL-6 receptor (IL-6R) monoclonal antibody	P	Neurology	EMA-001625- PIP01-14	no	10/07/2015	N
Humanised IgG4 monoclonal antibody against extracellular tau (BMS-986168)	W	Neurology	EMA-001867- PIP01-15	no	19/02/2016	N
Humanised monoclonal antibody against myostatin	P	Neurology	EMA-001763- PIP01-15	no	15/04/2016	N
Hydromorphone (hydrochloride) / naloxone (hydrochloride)	W	Pain	EMA-001762- PIP01-15	no	02/10/2015	N
Hydromorphone (hydrochloride) / naloxone (hydrochloride)	W	Gastroenterology-Hepatology Other Pain	EMA-001699- PIP01-14	no	06/03/2015	N
Ibuprofen (sodium dihydrate)	P	Other	EMA-001599- PIP01-13	no	30/09/2014	N
Ibuprofen / Codeine	W	Pain	EMA-001713- PIP02-14	no	01/04/2015	N
Ibuprofen / Famotidine	W	Pain	EMA-000616- PIP01-09	no	09/10/2009	N
Ibuprofen, diphenhydramine hydrochloride	W	Pain	EMA-000220- PIP01-08	no	01/12/2008	N
Ibuprofen, paracetamol	W	Pain	EMA-000313- PIP01-08	no	27/01/2009	N
Iloperidone	W	Psychiatry	EMA-000995- PIP01-10	no	04/04/2011	N
Ketoprofen / omeprazole	W	Pain	EMA-001361- PIP01-12	no	03/07/2013	N
Ketoprofen	W	Pain	EMA-001783- PIP02-15	no	21/12/2015	N
L-Pyr-L-Glu-L-Gln-L-Leu-L-Glu-L-Arg-L-Ala-L-Leu-L-Asn-L-Ser-L-Ser	W	Neurology	EMA-001719- PIP01-14	no	08/05/2015	N
Lacosamide	PM	Neurology	EMA-000402- PIP02-11-M02	no	17/08/2015	N
Laquinimod (sodium)	PM	Neurology	EMA-000972- PIP01-10-M04	no	04/04/2014	N
Levodopa	W	Neurology	EMA-001874- PIP01-15	no	22/04/2016	N
Levomilnacipran	RW	Neurology	EMA-001724- PIP01-14	no	05/06/2015	N
Lidocaine hydrochloride / Phenylephrine hydrochloride / Tropicamide	W	Ophthalmology	EMA-000991- PIP01-10	no	26/10/2010	N
Lidocaine/tetracaine	W	Anaesthesiology	EMA-000168- PIP02-09	no	28/07/2010	N
Lisdexamfetamine dimesylate	PM	Psychiatry	EMA-000553- PIP01-09-M04	no	19/12/2013	N
Loxapine	PM	Psychiatry	EMA-001115- PIP01-10-M04	no	18/03/2016	N
Lurasidone (hydrochloride)	PM	Psychiatry	EMA-001230- PIP01-11-M01	no	30/10/2013	N
melatonin	PM	Neurology	EMA-000440- PIP02-11-M03	no	30/10/2015	N
Melatonin	RW	Neurology	EMA-000440- PIP01-08	no	23/03/2009	N
Methoxyflurane	PM	Pain	EMA-000334- PIP01-08-M02	no	20/11/2012	N
Morphine (hydrochloride)	P	Neonatology-Paediatric Intensive care Pain	EMA-000711- PIP01-09	no	20/01/2012	N
morphine / oxycodone	W	Pain	EMA-001281- PIP01-12	no	21/01/2013	N

Nalmefene hydrochloride dihydrate	W	Psychiatry	EMA-000824-PIP01-09	no	22/12/2010	N
Ocrelizumab	PM	Neurology	EMA-000310-PIP03-10-M01	no	13/06/2014	N
Olesoxime	PM	Neurology	EMA-001414-PIP01-12-M01	no	15/04/2016	N
Oxycodone (hydrochloride) / naloxone (hydrochloride)	W	Gastroenterology-Hepatology Other Pain	EMA-001700-PIP01-14	no	06/03/2015	N
Ozanimod	P	Neurology	EMA-001710-PIP02-14	no	04/09/2015	N
Paracetamol / Ibuprofen	W	Pain	EMA-000564-PIP01-09	no	22/12/2009	N
Paracetamol / Opium prepared	W	Pain	EMA-000514-PIP01-08	no	07/09/2009	N
Paracetamol / Opium prepared	W	Pain	EMA-000513-PIP01-08	no	07/09/2009	N
Paracetamol	P	Pain	EMA-000130-PIP01-07	no	03/11/2008	N
Perampanel	PM	Neurology	EMA-000467-PIP01-08-M07	no	22/04/2016	N
Pitolisant (hydrochloride)	PM	Neurology	EMA-001176-PIP01-11-M01	no	02/09/2013	N
Ponesimod	P	Neurology	EMA-000798-PIP01-09	no	23/11/2012	N
Pramipexole dihydrochloride monohydrate	P	Neurology	EMA-000080-PIP01-07	no	12/09/2008	N
Pramipexole dihydrochloride monohydrate	PM	Neurology	EMA-000041-PIP01-07-M01	no	05/03/2010	N
Prilocaine, Lidocaine	W	Uro-nephrology	EMA-000248-PIP01-08	no	15/09/2008	N
Processed Nerve Allograft (human)	W	Other	EMA-001807-PIP02-15	no	05/02/2016	N
Proteinase, metallo- (synthetic nociceptin receptor-binding) 1290102- 81-6 (AGN214868)	P	Pain Uro-nephrology	EMA-001200-PIP01-11	no	26/02/2013	N
retigabine	PM	Neurology	EMA-000116-PIP01-07-M08	no	29/01/2016	N
Revusiran	W	Cardiovascular diseases Neurology	EMA-001836-PIP01-15	no	29/01/2016	N
Risperidone	P	Psychiatry	EMA-001034-PIP01-10	no	06/07/2011	N
Rivastigmine	W	Neurology	EMA-001084-PIP01-10	no	11/03/2011	N
Rivastigmine	W	Neurology	EMA-001084-PIP02-11	no	27/04/2011	N
Rufinamide	PM	Neurology	EMA-000709-PIP01-09-M05	no	15/04/2016	N
Siponimod (hemifumarate)	PM	Neurology	EMA-000716-PIP01-09-M01	no	22/01/2014	N
Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA	W	Neurology	EMA-001520-PIP01-13	no	29/11/2013	N
Tafamidis meglumine	W	Neurology	EMA-000884-PIP01-10	no	30/07/2010	N
Tapentadol (hydrochloride)	PM	Pain	EMA-000485-PIP01-08-M04	no	26/02/2016	N
Tapentadol (hydrochloride)	PM	Pain	EMA-000325-PIP01-08-M04	no	26/02/2016	N
Tapentadol (hydrochloride)	PM	Pain	EMA-000495-PIP01-08-M09	no	18/03/2016	N
Tapentadol (hydrochloride)	PM	Pain	EMA-000486-PIP01-08-M04	no	26/02/2016	N
Tapentadol (hydrochloride)	PM	Pain	EMA-000018-PIP01-07-M10	no	18/03/2016	N
Tapentadol(hydrochloride)	PM	Pain	EMA-000494-PIP01-08-M09	no	18/03/2016	N
Tasimelteon	PM	Neurology	EMA-001531-PIP01-13-M02	no	18/03/2016	N

Telcagepant	PM	Pain	EMA-000274-PIP01-08-M01	no	03/03/2011	N
Tetrabenazine (ADV6979)	P	Neurology	EMA-001404-PIP01-12	no	01/04/2015	N
Tetracaine (hydrochloride) / oxymetazoline (hydrochloride)	P	Anaesthesiology	EMA-001764-PIP03-15	no	18/03/2016	N
Tirasemtiv	W	Neurology	EMA-001594-PIP02-13	no	08/08/2014	N
Tramadol / paracetamol	W	Pain	EMA-000598-PIP01-09	no	07/09/2009	N
Tramadol hydrochloride/Paracetamol	W	Pain	EMA-000680-PIP01-09	no	23/12/2009	N
Tramadol hydrochloride/Paracetamol	W	Pain	EMA-000686-PIP01-09	no	23/12/2009	N
Vigabatrin	PM	Neurology	EMA-000717-PIP02-13-M01	no	27/11/2015	N
Vortioxetine	PM	Psychiatry	EMA-000455-PIP02-10-M03	no	04/09/2015	N
Zolpidem (tartrate)	W	Psychiatry	EMA-001444-PIP01-13	no	03/07/2013	N
Artemether / lumefantrine	PM	Infectious diseases	EMA-000777-PIP01-09-M05	yes 09/10/2015	05/06/2015	P
Dihydroartemisinin / piperazine phosphate anhydride	RPM	Infectious diseases	EMA-000153-PIP01-07-M02	no	10/10/2014	P
Fluticasone propionate / formoterol fumarate	PM	Pneumology-allergology	EMA-000127-PIP01-07-M03	yes 13/03/2015	24/11/2014	R
Rupatadine fumarate	P	Dermatology Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergology	EMA-000582-PIP01-09-M03	yes 21/03/2014	26/02/2014	R
Tiotropium bromide (monohydrate)	PM	Pneumology-allergology	EMA-000035-PIP01-07-M05	yes 21/08/2012	04/06/2012	R
Azelastine (hydrochloride) / fluticasone (propionate)	P	Pneumology-allergology	EMA-000990-PIP02-10	yes 24/06/2011	06/04/2011	R
Montelukast sodium	PM	Pneumology-allergology	EMA-000012-PIP01-07-M01	yes 15/01/2010	01/10/2009	R
1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropanecarboxamide (VX-661) / ivacaftor	P	Pneumology-allergology	EMA-001640-PIP01-14	no	08/05/2015	R
12 grass pollen extract and cultivated rye pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000813-PIP01-09	no	29/10/2010	R
12 grass pollen extract and cultivated rye pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000806-PIP01-09	no	29/10/2010	R
12 grass pollen extract, cultivated rye pollen extract and birch pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000810-PIP01-09	no	29/10/2010	R
12 grass pollen extract, cultivated rye pollen extract and birch pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000811-PIP01-09	no	29/10/2010	R
12 grass pollen extract, cultivated rye pollen extract and birch/alder/hazel pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000812-PIP01-09	no	29/10/2010	R
1H-Indole-6-carboxylic acid, 2,3-dihydro-3-[[[4-[methyl[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]amino]phenyl]amino]phenylmethylene]-2-oxo-, methyl ester, (3Z)-, monoethanesulfonate	W	Pneumology-allergology	EMA-001006-PIP01-10	no	29/10/2010	R
4-[[[9-[(3S)-tetrahydro-3-furanyl]-8-[(2,4,6-trifluorophenyl)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-transcyclohexanol (CC-930)	W	Pneumology-allergology	EMA-001170-PIP01-11	no	26/10/2011	R

Adsorbed modified allergen extract of a mixture of 50% Dermatophagoides pteronyssinus and 50% Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergy	EMA-000902-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of 50% grass (equal parts of Lolium perenne pollen, Phleum pratense and Poa pratensis) and 50% Secale cereale pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000905-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of a mixture of 50% Dermatophagoides pteronyssinus and 50% Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergy	EMA-000907-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of Alnus glutinosa pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000906-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of betula verrucosa pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000903-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of Corylus avellana pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000908-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of equal parts of Betula verrucosa, Corylus avellana and Alnus glutinosa pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000911-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of equal parts of Lolium perenne, Phleum pratense and Poa pratensis pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000904-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of Phleum pratense pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000909-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extract of secale cereale pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000910-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergen extracts of Dermatophagoides farinae and Dermatophagoides pteronyssinus (each 50%)	P	Pneumology-allergy	EMA-000866-PIP01-10	no	03/01/2011	R
Allergen extracts of Dermatophagoides farinae and Dermatophagoides pteronyssinus (each 50%)	PM	Pneumology-allergy	EMA-000860-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Allergens from Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae	PM	Pneumology-allergy	EMA-000847-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Allergens of birch pollen (Betula alba / Pendula / Verrucosa)	P	Pneumology-allergy	EMA-000888-PIP01-10	no	03/12/2010	R
Allergoid preparation of Phleum pratense pollen extract	P	Pneumology-allergy	EMA-001413-PIP01-13	no	14/03/2014	R
Alpha-1 antitrypsin	W	Pneumology-allergy	EMA-001525-PIP01-13	no	19/12/2013	R
Alpha1-proteinase inhibitor	W	Other Pneumology-allergy	EMA-001312-PIP01-12	no	19/11/2012	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented glutaraldehyde polymerised, allergen extract from the pollen of Betula alba	PM	Pneumology-allergy	EMA-000630-PIP02-09-M03	no	22/01/2014	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented glutaraldehyde polymerised, allergen extract of birch pollen	PM	Pneumology-allergy	EMA-000837-PIP01-10-M01	no	23/01/2012	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	PM	Pneumology-allergy	EMA-000838-PIP01-10-M01	no	23/01/2012	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	PM	Pneumology-allergy	EMA-000662-PIP02-09-M03	no	22/01/2014	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented	P	Pneumology-allergy	EMA-000839-PIP01-10	no	26/11/2010	R

glutaraldehyde polymerised, allergen extract of Phleum pratense pollen						
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...pollen (50/50)	P	Pneumology-allergology	EMA-000841-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented	P	Pneumology-allergology	EMA-000840-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ... pollen (50/50)	P	Pneumology-allergology	EMA-000793-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000794-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...) pollen (50/50)	P	Pneumology-allergology	EMA-000792-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented glutaraldehyde ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000791-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000795-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000790-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000789-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented glutaraldehyde ...	RW	Pneumology-allergology	EMA-000630-PIP01-09	no	29/10/2009	R
Aluminium hydroxide adsorbed, depigmented ...	RW	Pneumology-allergology	EMA-000662-PIP01-09	no	29/10/2009	R
Aqueous allergen extract of birch, alder and hazel pollen	P	Pneumology-allergology	EMA-000958-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of birch	P	Pneumology-allergology	EMA-000959-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergology	EMA-000961-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus	P	Pneumology-allergology	EMA-000960-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of grass and birch pollen	P	Pneumology-allergology	EMA-000963-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of grass and cereal pollen	P	Pneumology-allergology	EMA-000964-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of grass and rye pollen	P	Pneumology-allergology	EMA-000965-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of grass pollen	P	Pneumology-allergology	EMA-000962-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous allergen extract of pollen from Phleum pratense	P	Pneumology-allergology	EMA-000966-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Aqueous extract of grass pollen from ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000337-PIP01-08	no	20/07/2009	R
Ataluren	PM	Pneumology-allergology	EMA-000115-PIP02-09-M02	no	12/06/2015	R
Ataluren	PM	Neurology	EMA-000115-PIP01-07-M07	no	29/04/2016	R
Beclometasone dipropionate / formoterol fumarate dihydrate	PM	Pneumology-allergology	EMA-000548-PIP01-09-M05	no	29/11/2013	R
Betula alba allergen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000919-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Birch pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000809-PIP01-09	no	29/10/2010	R
Birch, hazel and alder pollen extracts	P	Pneumology-allergology	EMA-000808-PIP01-09	no	27/10/2010	R
Birch/alder/hazel pollen extract	P	Pneumology-allergology	EMA-000814-PIP01-09	no	29/10/2010	R
Budesonide	P	Neonatology-Paediatric Intensive care	EMA-001120-PIP01-10	no	30/11/2011	R

Budesonide	P	Pneumology-allergy	EMA-001087-PIP02-12	no	06/09/2013	R
Chemically modified extract of grass pollen from <i>Holcus lanatus</i> , <i>Phleum pratense</i> and <i>Poa pratensis</i>	P	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001016-PIP01-10	no	09/06/2011	R
Chemically modified extract of grass pollen from <i>Holcus lanatus</i> , <i>Phleum pratense</i> and <i>Poa pratensis</i>	P	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001017-PIP01-10	no	09/06/2011	R
Chemically modified extract of trees pollen from birch and alder	P	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001013-PIP01-10	no	09/06/2011	R
Chemically modified extract of trees pollen from birch and alder	P	Pneumology-allergy	EMA-001012-PIP01-10	no	09/06/2011	R
Chemically modified house dust mites allergen extract (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i>)	P	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001011-PIP01-10	no	09/06/2011	R
Chemically modified house dust mites allergen extract (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i>)	P	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001015-PIP01-10	no	09/06/2011	R
Chemically modified house dust mites allergen extract (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i>)	P	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001014-PIP01-10	no	09/06/2011	R
<i>Dermatophagoides farinae</i> extract 100 %	P	Pneumology-allergy	EMA-000834-PIP01-10	no	03/12/2010	R
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> allergen extract	P	Pneumology-allergy	EMA-000920-PIP01-10	no	26/11/2010	R
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i> extracts (50 %/50 %)	P	Pneumology-allergy	EMA-000836-PIP01-10	no	03/12/2010	R
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i> extracts (50% / 50%)	P	Pneumology-allergy	EMA-000815-PIP01-09	no	27/10/2010	R
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i> extracts (50% / 50%)	P	Pneumology-allergy	EMA-000807-PIP01-09	no	27/10/2010	R
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> extract 100 %	P	Pneumology-allergy	EMA-000835-PIP01-10	no	03/12/2010	R
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> / <i>Dermatophagoides farinae</i>	PM	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001258-PIP01-11-M01	no	27/11/2015	R
Dexamethasone/ciprofloxacin hydrochloride	P	Oto-rhino-laryngology	EMA-000444-PIP01-08	no	15/06/2009	R
Doxylamine (succinate) / pyridoxine (hydrochloride)	W	Endocrinology, gynaecology-fertility-metabolism	EMA-001608-PIP01-13	no	11/06/2014	R
Fluticasone furoate / vilanterol	PM	Pneumology-allergy	EMA-000431-PIP01-08-M08	no	07/08/2015	R
Grass pollen allergen extract from ...	P	Pneumology-allergy	EMA-000976-PIP01-10	no	25/01/2011	R
House dust mites allergen extract from <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i> (50/50)	P	Pneumology-allergy	EMA-000977-PIP01-10	no	28/01/2011	R
Human immunoglobulin G2Lambda monoclonal antibody directed against thymic stromal lymphopoietin (MEDI9929)	P	Pneumology-allergy	EMA-001613-PIP01-14	no	05/12/2014	R

Indacaterol (acetate) / mometasone (furoate)	PM	Pneumology-allergy	EMA-001217-PIP01-11-M02	no	15/04/2016	R
Indacaterol maleate, Glycopyrronium bromide	W	Pneumology-allergy	EMA-000059-PIP01-07	no	01/02/2008	R
Indacaterol maleate	W	Pneumology-allergy	EMA-000043-PIP01-07	no	01/02/2008	R
Ivacaftor	PM	Other	EMA-000335-PIP01-08-M10	no	05/06/2015	R
L-Cysteiny-L-prolyl-L-alanyl-L-valyl-L-...	PM	Oto-rhino-laryngology Pneumology-allergy	EMA-001054-PIP01-10-M03	no	07/08/2015	R
Lebrikizumab	PM	Pneumology-allergy	EMA-001053-PIP01-10-M03	no	27/11/2015	R
Lumacaftor / ivacaftor	PM	Pneumology-allergy	EMA-001582-PIP01-13-M03	no	24/08/2015	R
Lumacaftor	PM	Pneumology-allergy	EMA-001173-PIP01-11-M01	no	19/12/2013	R
Mannitol	P	Pneumology-allergy	EMA-000436-PIP01-08	no	21/10/2009	R
Mixture of birch, hazel and alder allergen extracts	P	Pneumology-allergy	EMA-000918-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Mixture of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae allergen extracts	P	Pneumology-allergy	EMA-000926-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Mixture of Phleum pratense and Secale cereale allergen extracts	P	Pneumology-allergy	EMA-000925-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Mixture of Phleum pratense, ...	P	Pneumology-allergy	EMA-000922-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Mixture of Phleum pratense,...	P	Pneumology-allergy	EMA-000923-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Mixture of Phleum pratense...	P	Pneumology-allergy	EMA-000921-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Modified allergen extract of birch and hazel pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000945-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of birch and hazel pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000931-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of birch pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000932-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of birch pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000946-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of birch, alder and hazel pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000930-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of birch, alder and hazel pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000944-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergy	EMA-000947-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergy	EMA-000933-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergy	EMA-000948-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae	P	Pneumology-allergy	EMA-000934-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus	P	Pneumology-allergy	EMA-000935-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of Dermatophagoides pteronyssinus	P	Pneumology-allergy	EMA-000949-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and birch pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000936-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and birch pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000950-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and cereal pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000951-PIP01-10	no	22/12/2010	R

Modified allergen extract of grass and cereal pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000937-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and mugwort pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000929-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and rye pollen (50/50)	P	Pneumology-allergy	EMA-000939-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and rye pollen (60/40)	P	Pneumology-allergy	EMA-000938-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass and rye pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000953-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000954-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of grass pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000940-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of hazel pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000941-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of hazel pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000955-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of pollen from Phleum pratense	P	Pneumology-allergy	EMA-000956-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of pollen from Phleum pratense	P	Pneumology-allergy	EMA-000942-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of rye pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000943-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified allergen extract of rye pollen	P	Pneumology-allergy	EMA-000957-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Modified grass-pollen extract	PM	Pneumology-allergy	EMA-000284-PIP01-08-M04	no	03/09/2013	R
Mometasone furoate, Formoterol fumarate dihydrate	PM	Pneumology-allergy	EMA-000025-PIP01-07-M01	no	26/01/2009	R
Mometasone furoate	W	Oto-rhino-laryngology	EMA-000351-PIP01-08	no	07/05/2010	R
Montelukast (sodium) / levocetirizine (dihydrochloride)	W	Pneumology-allergy	EMA-001908-PIP01-15	no	15/04/2016	R
N-(2-(2,3-Difluorobenzylthio)-6-[(2R,3S)-3,4-dihydroxybut-2-yl]oxy)pyrimidin-4-yl}azetidine-1-sulfonamide (AZD5069)	P	Pneumology-allergy	EMA-001571-PIP01-13	no	02/05/2014	R
Omalizumab	W	Pneumology-allergy	EMA-000735-PIP01-09	no	28/07/2010	R
Peanut allergen extract	PM	Pneumology-allergy	EMA-001481-PIP01-13-M01	no	27/11/2015	R
Peanut flour	P	Pneumology-allergy	EMA-001734-PIP01-14	no	02/10/2015	R
Phleum pratense allergen extract	P	Pneumology-allergy	EMA-000924-PIP01-10	no	26/11/2010	R
Pollen from Alnus glutinosa (33%), ...	P	Pneumology-allergy	EMA-000863-PIP01-10	no	03/01/2011	R
Pollen from Alnus glutinosa, Betula verrucosa and Corylus avellana	PM	Pneumology-allergy	EMA-000849-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Pollen from Betula pendula (33%), Corylus avellana (33%) and Alnus glutinosa (33%)	PM	Pneumology-allergy	EMA-000852-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Pollen from Betula pendula	PM	Pneumology-allergy	EMA-000853-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Pollen from Betula verrucosa	P	Pneumology-allergy	EMA-000865-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Betula verrucosa	PM	Pneumology-allergy	EMA-000846-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Pollen from Dactylis glomerata (16%)...	P	Pneumology-allergy	EMA-000869-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Dactylis glomerata (16%), Lolium...	PM	Pneumology-allergy	EMA-000857-PIP01-10-M01	no	27/11/2015	R
Pollen from Dactylis glomerata (8%), Lolium ...	P	Pneumology-allergy	EMA-000859-PIP01-10	no	22/12/2010	R

Pollen from Dactylis glomerata,...	P	Pneumology-allergology	EMA-000856-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Dactylis glomerata,...Artemisia vulgaris	P	Pneumology-allergology	EMA-000851-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Dactylis glomerata, ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000850-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Dactylis glomerata, ...	P	Pneumology-allergology	EMA-000864-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Dactylis glomerata, ...	PM	Other	EMA-000845-PIP01-10-M02	no	27/11/2015	R
Pollen from Phleum pratense	P	Pneumology-allergology	EMA-000867-PIP01-10	no	22/12/2010	R
Pollen from Phleum pratense	PM	Other	EMA-000848-PIP01-10-M02	no	27/11/2015	R
Pomalidomide	W	Haematology-Hemostaseology	EMA-001457-PIP01-13	no	02/09/2013	R
Quilizumab	P	Pneumology-allergology	EMA-001395-PIP01-12	no	30/10/2013	R
Recombinant Bet v1 folding variant (rBet v1-FV)	P	Pneumology-allergology	EMA-000742-PIP01-09	no	26/11/2010	R
Reslizumab	P	Pneumology-allergology	EMA-001202-PIP02-13	no	30/01/2015	R
Roflumilast	W	Pneumology-allergology	EMA-000113-PIP01-07	no	28/04/2008	R
Tiotropium bromide (monohydrate)	PM	Pneumology-allergology	EMA-000035-PIP02-09-M02	no	30/01/2015	R
Tralokinumab	PM	Pneumology-allergology	EMA-000782-PIP01-09-M03	no	15/04/2016	R
Tulobuterol	W	Pneumology-allergology	EMA-000763-PIP01-09	no	06/07/2010	R
Latanoprost	PM	Ophthalmology	EMA-000011-PIP01-07-M03	yes 19/03/2010	02/11/2009	S
9-cis-retinyl acetate	P	Ophthalmology	EMA-001453-PIP01-13	no	22/01/2014	S
Adenovirus associated viral vector ...	P	Ophthalmology	EMA-001684-PIP01-14	no	02/10/2015	S
Autologous oral mucosal epithelial cells	P	Ophthalmology	EMA-001004-PIP01-10	no	23/05/2011	S
Bimatoprost	PM	Dermatology Ophthalmology	EMA-000917-PIP01-10-M04	no	30/10/2014	S
Brinzolamide / brimonidine (tartrate)	W	Ophthalmology	EMA-001172-PIP01-11	no	26/10/2011	S
Cysteamine hydrochloride	PM	Ophthalmology	EMA-000322-PIP01-08-M04	no	19/12/2013	S
Dexamethasone	W	Ophthalmology	EMA-000198-PIP02-08	no	22/03/2009	S
Dexamethasone	W	Ophthalmology	EMA-000198-PIP04-10	no	30/07/2010	S
Dexamethasone	W	Ophthalmology	EMA-000198-PIP01-08	no	15/08/2008	S
Ex-vivo expanded human autologous epithelium containing stem cells	PM	Ophthalmology	EMA-001082-PIP02-11-M01	no	30/10/2015	S
Fluocinolone acetonide	W	Ophthalmology	EMA-000801-PIP01-09	no	01/06/2010	S
Gevokizumab	P	Ophthalmology	EMA-001487-PIP01-13	no	13/06/2014	S
Nepafenac	W	Ophthalmology	EMA-000913-PIP01-10	no	21/01/2011	S
Ocriplasmin	W	Ophthalmology	EMA-000986-PIP01-10	no	26/11/2010	S
Ocriplasmin	W	Ophthalmology	EMA-000986-PIP02-13	no	07/03/2014	S
Pegaptanib sodium	W	Ophthalmology	EMA-000611-PIP01-09	no	07/10/2009	S
Phenylephrine hydrochloride / ketorolac trometamol (OMS302)	P	Ophthalmology	EMA-001256-PIP02-12	no	14/06/2013	S
Ranibizumab	W	Ophthalmology	EMA-000527-PIP01-08	no	07/09/2009	S

Ranibizumab	W	Ophthalmology	EMA-000527-PIP03-13	no	06/08/2014	S
Ranibizumab	W	Ophthalmology	EMA-000527-PIP02-10	no	22/12/2010	S
Ranibizumab	P	Ophthalmology	EMA-000527-PIP04-13	no	06/08/2014	S
Recombinant human monoclonal antibody to human interleukin 17A (AIN457)	P	Ophthalmology	EMA-000380-PIP04-10	no	26/11/2010	S
Recombinant human nerve growth factor	P	Ophthalmology	EMA-001729-PIP01-14	no	07/08/2015	S
Tafluprost / timolol	W	Ophthalmology	EMA-001216-PIP01-12	no	27/07/2012	S
Tafluprost	PM	Ophthalmology	EMA-001187-PIP01-11-M02	no	02/10/2015	S
Travoprost / brinzolamide	W	Ophthalmology	EMA-000368-PIP01-08	no	22/12/2008	S
Travoprost	PM	Ophthalmology	EMA-001271-PIP01-12-M01	no	29/11/2013	S
Triamcinolone acetonide	W	Ophthalmology	EMA-000465-PIP01-08	no	15/06/2009	S
voclosporin	PM	Ophthalmology	EMA-000132-PIP01-07-M04	no	29/04/2013	S
House dust mites allergen extracts	PM	Pneumology-allergology	EMA-000319-PIP01-08-M03	yes 19/06/2015	06/03/2015	V
Sodium benzylpenicilloate / benzylpenicilloyl octa- L-lysine	P	Diagnostic	EMA-001398-PIP02-13	yes 12/09/2014	29/11/2013	V
Gadobutrol	PM	Diagnostic	EMA-000994-PIP01-10-M01	yes 20/06/2014	19/12/2012	V
(E)-4-(2-(6-(2-(2-[18F]fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methylbenzenamine	W	Diagnostic	EMA-001060-PIP01-10	no	03/03/2011	V
13C-Methacetin	P	Diagnostic Gastroenterology-Hepatology	EMA-001844-PIP01-15	no	01/02/2016	V
18F-fluoroestradiol	W	Diagnostic Oncology	EMA-001817-PIP01-15	no	30/10/2015	V
2,6-Bis-((1-naphthalenyl-3,6-disulfonic acid)-oxyacetamido)-2,6-bis-2,6-bis-2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-2,6-diamino-hexanoic acid (diphenylmethyl)-amide, polysodium salt	P	Other	EMA-001354-PIP01-12	no	26/02/2013	V
4-O-(D-galactopiranosyl)-D-xylopyranose	W	Diagnostic Gastroenterology-Hepatology	EMA-000641-PIP01-0	no	28/07/2010	V
Colestilan	P	Uro-nephrology	EMA-000878-PIP02-11	no	01/09/2011	V
Copper [64 Cu] chloride	W	Other	EMA-001002-PIP01-10	no	27/09/2010	V
Deferasirox	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001103-PIP01-10-M02	no	06/03/2015	V
Deferiprone	PM	Haematology-Hemostaseology	EMA-001126-PIP01-10-M01	no	22/12/2014	V
Etarfolatide	W	Diagnostic Oncology	EMA-001322-PIP01-12	no	23/10/2012	V
Florbetaben	W	Diagnostic	EMA-001090-PIP01-11	no	03/08/2011	V
Fluciclovine (18F)	P	Diagnostic Oncology	EMA-001644-PIP02-14	no	30/10/2015	V
Fluoroestradiol (18F)	W	Diagnostic	EMA-001892-PIP01-15	no	18/03/2016	V
Folic acid	W	Diagnostic Oncology	EMA-001321-PIP01-12	no	23/10/2012	V
Gallium [68 Ga] chloride / germanium [68 Ge] chloride	W	Other	EMA-001102-PIP01-10	no	08/06/2011	V
Gallium [68Ga]	W	Other	EMA-001842-PIP02-15	no	15/04/2016	V

hexaminolevulinate	W	Diagnostic Endocrinology, -gynecology-fertility- metabolism Oncology	EMA-001245- PIP01-11	no	26/03/2013	V
Idarucizumab	P	Other	EMA-001438- PIP01-13	no	17/03/2014	V
loforminol	P	Diagnostic	EMA-001197- PIP01-11	no	01/10/2012	V
Lanthanum carbonate hydrate	P	Uro-nephrology	EMA-000637- PIP01-09	no	28/11/2011	V
Lanthanum carbonate hydrate	PM	Uro-nephrology	EMA-000637- PIP02-10-M03	no	05/03/2014	V
Larvae of <i>Lucilia sericata</i>	W	Other	EMA-000714- PIP01-09	no	25/01/2010	V
lutetium [177 Lu]	W	Other	EMA-001381- PIP01-12	no	26/03/2013	V
Patiromer calcium	P	Other	EMA-001720- PIP01-14	no	27/10/2015	V
Perflubutane	P	Cardiovascular diseases Diagnostic	EMA-000194- PIP03-10	no	18/05/2011	V
Perflubutane	RW	Cardiovascular diseases	EMA-000194- PIP01-08	no	28/11/2008	V
Recombinant dimer of 6 kD early secretory antigenic target / recombinant 10 kD culture filtrate protein	PM	Diagnostic	EMA-001156- PIP01-11-M06	no	18/03/2016	V
Rubidium (82Rb) chloride	P	Diagnostic	EMA-000882- PIP03-11-M01	no	07/03/2014	V
Rubidium (82Rb) chloride	P	Diagnostic	EMA-000488- PIP02-11	no	23/03/2012	V
Rubidium-82	RW	Diagnostic	EMA-000488- PIP01-08	no	18/05/2009	V
Secretin	P	-	EMA-001069- PIP01-10	no	28/10/2011	V
Skimmed cow's milk powder	PM	Diagnostic Other	EMA-000201- PIP01-08-M01	no	29/10/2009	V
Tilmanocept	PM	Diagnostic Oncology Other	EMA-001255- PIP01-11-M01	no	21/12/2015	V

Quelle: www.ema.europa.eu, Stand Juni 2016. Adaptiert