

375L0318

9. 6. 75

Diario Oficial de las Comunidades Europeas

Nº L 147/1

DIRECTIVA DEL CONSEJO

de 20 de mayo de 1975

relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas

(75/318/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

des farmacéuticas en la medida en que fijen normas comunes para la realización de pruebas, la formación de expertos y la instrucción de solicitudes;

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea y, en particular, su artículo 100,

Vista la propuesta de la Comisión,

Considerando que la adopción de idénticas normas y protocolos por los Estados miembros permitirá a las autoridades competentes pronunciarse sobre la base de pruebas uniformes y en función de criterios comunes, contribuyendo consecuentemente a evitar posibles divergencias en la apreciación;

Considerando que interesa continuar la aproximación iniciada con la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas ⁽¹⁾, y garantizar la aplicación de los principios establecidos por dicha Directiva;

Considerando que las pruebas físico-químicas, biológicas o microbiológicas que establece el número 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, están íntimamente relacionados con los números 3, 4, 6 y 7 del mismo párrafo y que, consecuentemente, será necesario concretar los datos que deberán suministrarse según lo dispuesto en dichos números;

Considerando que entre las diferencias que todavía subsisten aquéllas que se refieren al control de las especialidades farmacéuticas tienen una importancia primordial y que, el párrafo segundo del número 8 del artículo 4 de la Directiva aludida anteriormente exige que a las solicitudes de autorización de comercialización de especialidades farmacéuticas vayan acompañadas de informes y documentos relativos a los resultados de las pruebas efectuadas con el producto de que se trate;

Considerando que la calidad de las pruebas es esencial; que, consecuentemente, las pruebas efectuadas con arreglo a las presentes disposiciones se deberán aceptar con independencia de la nacionalidad de los expertos que las realicen y del país en el que se efectúen;

Considerando que el establecimiento de normas y protocolos para la realización de pruebas con las especialidades farmacéuticas constituirá un medio eficaz para el control de las mismas y, por consiguiente, para la protección de la salud pública, y facilitará la circulación de las especialida-

Considerando que los conceptos de «nocividad» y de «efecto terapéutico» a que se refiere el artículo 5 de la Directiva 65/65/CEE sólo pueden entenderse en su relación recíproca y que su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el producto farmacéutico; que los documentos e

(¹) DO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

informes que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización deberán resaltar el aspecto positivo de la relación entre la eficacia y los riesgos potenciales; que, en caso contrario, la solicitud deberá rechazarse;

Considerando que la apreciación de la nocividad y del efecto terapéutico puede variar como consecuencia de nuevos descubrimientos, y que las normas y protocolos deberán adaptarse periódicamente al progreso científico,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

Los Estados miembros tomarán las medidas necesarias para que los informes y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, conforme se establece en los números 3, 4, 6, 7 y 8, del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, sean presentados por los interesados con arreglo al Anexo de la presente Directiva.

Cuando se presente una documentación bibliográfica, tal y como disponen las letras a) y b) del número 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva anteriormente citada, se aplicará por analogía la presente Directiva.

Artículo 2

Los Estados miembros tomarán las medidas necesarias para que las autoridades competentes examinen los informes y documentos presentados en apoyo de la solicitud de autorización de comercialización siguiendo los criterios del Anexo de la presente Directiva, sin perjuicio de lo dispuesto en otras directivas referentes a las especialidades farmacéuticas.

Artículo 3

Los Estados miembros adoptarán, en un plazo de 18 meses a partir del día de su notificación, las medidas necesarias para cumplir la presente Directiva, e informarán de ello inmediatamente a la Comisión.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones básicas de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 20 de mayo de 1975.

Por el Consejo

El Presidente

R. RYAN

ANEXO

PRIMERA PARTE

PRUEBAS FÍSICO-QUÍMICAS, BIOLÓGICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

A. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA DE LOS COMPONENTES

Los informes y documentos que se adjuntarán a la solicitud de autorización según lo dispuesto en el número 3 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Se entenderá por «composición cualitativa» de todos los componentes de la especialidad, la designación o descripción:

- del principio o principios activos,
- del componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza y la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etc.,
- el componente o componentes de los elementos de presentación farmacéutica, tales como cápsulas, cápsulas de gelatina, sellos, supositorios, etc, en los que se contengan los ingredientes activos de que se trate y que deban ser ingeridos por los pacientes o administrados a éstos de cualquier otra forma. Estas indicaciones deberán completarse con toda información útil sobre el envase y en su caso, sobre la forma de abrir o cerrar éste.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el número 3 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, se entenderá por «términos usuales» para la designación de los componentes de la especialidad farmacéutica:

- cuando se trate de productos que figuren en la farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de cada Estado miembro, la denominación principal recogida en la correspondiente monografía con referencia a la farmacopea de que se trate;
- para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y al modo de obtención, completándose estos datos, con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario;

- para las materias colorantes, la designación mediante el indicativo «E» que les será atribuido en una futura Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las materias colorantes que podrán utilizarse en las especialidades farmacéuticas.

3. Para proporcionar la «composición cuantitativa» de todos los componentes activos de la especialidad farmacéutica, será preciso, según sea la presentación farmacéutica de la especialidad de que se trate, especificar el peso o el número de unidades internacionales, bien sea por dosis, o por unidad de peso o volumen, de cada principio activo.

Estas indicaciones se complementarán:

- en el caso de inyectables, con el peso de cada principio activo contenido en el recipiente unitario, teniendo en cuenta el volumen utilizable,
- para las especialidades que se administren en forma de gotas, con el peso de cada principio activo contenido en el número de gotas correspondiente a una dosis media,
- cuando se trate de jarabes, emulsiones, suspensiones, granulados o cualquier otra presentación farmacéutica que se administre en dosis, con el peso de cada principio activo por dosis.

Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su peso total y, si fuera necesario o importante, por el peso de la fracción o fracciones activas de la molécula (por ejemplo, en el caso del palmitato de cloranfenicol se precisará el peso de éster y el peso del cloranfenicol correspondiente).

Las unidades biológicas de sustancias que no estén definidas químicamente y de los que no exista información bibliográfica suficiente, se expresarán de manera tal que no haya lugar a equívoco sobre la actividad de la sustancia.

B DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE PREPARACIÓN

La «breve descripción del método de preparación» que, conforme a lo establecido en el número 4 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, deberá acompañar a la solicitud de autorización. Se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la presentación farmacéutica han podido provocar la alteración de los componentes,
- en caso de fabricación en serie, información completa sobre las medidas tomadas para garantizar la homogeneidad del producto acabado,
- la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias que se hayan utilizado, pudiéndose no obstante indicar las cantidades de excipiente en forma aproximada, en la medida en que la presentación farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que desaparezcan en el transcurso del proceso de fabricación,
- la indicación de aquellas fases del proceso de fabricación en las que se hayan efectuado tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad de la especialidad.

C. CONTROL DE LAS MATERIAS PRIMAS

A los efectos del presente apartado, se entenderá por «materias primas» todos los componentes de la especialidad y, si fuera necesario, del envase, tal y como se establece en el número 1 del apartado A.

Los informes y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en aplicación de los números 7 y 8 del apartado segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, deberán incluir los resultados de las pruebas realizadas para el control de calidad de todos los componentes utilizados. Los informes y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1. Materias primas inscritas en las farmacopeas

Las monografías de la farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ellas.

Para los restantes productos, los Estados miembros podrán exigir la observancia de su farmacopea nacional con relación a los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos de cumplimiento de lo dispuesto en el número 7 del apartado segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la farmacopea europea o de la farmacopea de cada Estado miembro. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá reemplazarse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando una materia prima incluida en la farmacopea europea o en la de algún Estado miembro haya sido preparada siguiendo un método que pudiera dejar impurezas que no figuren en la monografía de la farmacopea de que se trate, deberán señalarse dichas impurezas, con indicación de su nivel máximo admisible, y deberá proponerse un método de prueba apropiado.

Podrá autorizarse la referencia a las farmacopeas de terceros países si la sustancia no está descrita en la farmacopea europea ni en la farmacopea nacional del Estado miembro interesado; en estos casos deberá presentarse la monografía utilizada acompañada, en su caso, de la correspondiente traducción, que se efectuará bajo la responsabilidad del solicitante.

En todo caso, las materias colorantes deberán reunir los requisitos que se establezcan en una futura Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los materias colorantes que podrán utilizarse en las especialidades farmacéuticas.

Para las pruebas de rutina de cada lote de materia prima, únicamente será obligatoria a observancia de aquella parte de la farmacopea que se refiera a las pruebas de control (pureza y dosificación). No será necesario llevar a cabo todas las pruebas de identidad, en la medida en que aquellas que hayan sido efectuadas permitan una caracterización inequívoca. En estos casos, la referencia a la monografía de la farmacopea a la que se alude en el párrafo anterior deberá acompañarse de las correspondientes precisiones al respecto.

En aquellos casos en que la especificación de una monografía de la farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no fuera suficiente para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al responsable de la comercialización del producto.

2. Materias primas no inscritas en una farmacopea

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

- a) *la denominación de la sustancia*, que cumpla los requisitos del número 2 del apartado A, se completará con sinónimos comerciales o científicos;
- b) *la descripción de la sustancia*, realizada en forma similar a la que se utiliza para la redacción de un artículo de la farmacopea europea, se acompañará de todas las precisiones necesarias, especialmente en lo referente a la estructura molecular, si ello fuera posible; en este caso, deberá completarse con una breve referencia al procedimiento de síntesis. Cuando se trate de productos que sólo puedan describirse por su método de preparación, la descripción de dicho método deberá hacerse en forma detallada, de modo que caracterice un producto de composición y efectos constantes;
- c) *los medios de identificación*, que podrán describirse en forma de técnicas completas seguidas en el producto, y en forma de pruebas que deban efectuarse rutinariamente;
- d) *los controles de pureza* se describirán en función del conjunto de las impurezas previsibles, especialmente de las que pudieran producir efectos nocivos y, si fuera necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de medicamentos que sean objeto de la solicitud, pudieran influir negativamente en la estabilidad de la especialidad o perturbar los resultados analíticos;

- e) *la técnica o técnicas de determinación* deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pudiera utilizarse, acompañando la descripción, si fuera posible, con esquemas de los mismos. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación.

Deberá precisarse y, en caso necesario, justificarse, la desviación típica, la fiabilidad y los márgenes de fiabilidad del método o métodos utilizados.

En lo que atañe a los productos complejos de origen vegetal o animal, deberá distinguirse el caso en que acciones farmacológicas múltiples exijan un control químico, físico o biológico de los principales componentes del caso de productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación;

- f) *cualquier precaución especial que deba tomarse para su conservación y en su caso los plazos de caducidad* de las materias primas.

D. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS EN UNA FASE INTERMEDIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Entre los informes y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en los números 7 y 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hubieran podido efectuarse sobre productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la permanencia de las características tecnológicas y la regularidad del proceso de fabricación.

Tales pruebas serán indispensables para que sea posible comprobar la adecuación de la especialidad farmacéutica a la fórmula en aquellos casos excepcionales en que el solicitante proponga una técnica analítica para probar el producto final que no incluya la determinación de la totalidad de los ingredientes activos (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que los ingredientes activos).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto final dependa de las pruebas que se efectúen durante la fabricación, especialmente en caso de que el producto se defina principalmente por su proceso de preparación.

E. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO FINAL

Entre los informes y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en los números 7 y 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, deberán incluirse especialmente aquellos que se refieran a los controles efectuados en el producto final. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

1. Caracteres generales de las distintas presentaciones farmacéuticas

Figurarán obligatoriamente entre las pruebas del producto final aquellos controles de los caracteres generales del mismo que puedan realizarse en el proceso de fabricación.

Con carácter indicativo, y sin perjuicio de las prescripciones que puedan establecer la farmacopea europea o las farmacopeas nacionales de los Estados miembros, los caracteres generales de las diferentes presentaciones farmacéuticas que deberán ser objeto de control son aquellos que figuran en el número 5.

Dichas pruebas de control recaerán, siempre que haya lugar a ello, sobre la determinación de los pesos medios y las desviaciones máximas, las pruebas físico-químicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos, como la nitidez, color, sabor, las características físicas, como densidad, pH, índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir las normas y límites de cada uno de estos caracteres, haciendo referencia a cada caso particular.

2. Identificación y determinación del principio o principios activos

La exposición de la técnica para analizar el producto acabado deberá incluir una descripción detallada de los métodos utilizados para la identificación y la determinación del principio o principios activos, con objeto de que dichos métodos puedan reproducirse directamente, bien sobre una muestra representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de unidades analizadas aisladamente.

En todos los casos, los métodos descritos deberán estar en consonancia con los avances más recientes del progreso científico, y suministrarán precisiones y explicaciones referentes a la desviación típica, la fiabilidad del método analítico y las desviaciones máximas aceptables.

En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas en las que la determinación de los principios activos, muy numerosos o presentes sólo en pequeñas proporciones, reclamare investigaciones igualmente complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de uno o varios principios activos en el producto acabado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de fabricación. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes comprobar la adecuación a la fórmula de la especialidad farmacéutica, después que ésta haya sido comercializada.

Si los métodos físico-químicos no bastaren para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatoria una determinación de la actividad biológica.

Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en el apartado B se desprenda que en la fabricación de la especialidad farmacéutica se ha utilizado una sobredosis importante de un ingrediente activo, la descripción de los métodos de control del producto acabado deberá incluir, en su caso, el estudio químico, si fuere necesario, el estudio tóxico-farmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización o dosificación de los productos de degradación, si a ello hubiera lugar.

3. Identificación y dosificación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, los componentes del excipiente serán objeto, como mínimo, de una caracterización.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar que figuran en la relación que se adjuntará en una futura directiva del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las materias colorantes que podrán utilizarse en las especialidades farmacéuticas.

Los componentes del excipiente a los que se aplique la reglamentación en materia de sustancias tóxicas, o que se utilicen como conservantes, serán objeto obligatoriamente de una prueba límite superior; por otro lado, se dosificarán aquellos componentes que pudieran afectar a funciones orgánicas.

4. Pruebas de inocuidad

Independientemente de las pruebas tóxico-farmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico las pruebas de inocuidad o de tolerancia local en animales, en todos aquellos casos en que dichas pruebas deban efectuarse periódicamente para comprobar la calidad del producto.

5. Caracteres generales que deberán comprobarse sistemáticamente en los productos acabados, según la presentación farmacéutica de cada uno de ellos

Los siguientes caracteres se mencionan a título indicativo y sin perjuicio de las prescripciones que en el futuro puedan establecer la farmacopea europea o las farmacopeas nacionales de los Estados miembros; por ejemplo, el control microbiológico de las preparaciones que se administren por vía oral, se efectuará con arreglo a las prescripciones de la farmacopea europea.

Comprimidos y píldoras: color, peso y diferencias de peso por unidad toleradas; en caso de que sea necesario, tiempo de disgregación con referencia al método utilizado para su determinación.

Comprimidos recubiertos con alguna sustancia: color, tiempo de disgregación con referencia al método de determinación, peso de los comprimidos acabados; pesos del núcleo y diferencias de peso por unidad toleradas.

Cápsulas y cápsulas de gelatina: color, tiempo de disgregación con referencia al método de determinación; aspecto y peso del contenido con las diferencias del peso por unidad toleradas.

Preparaciones resistentes al ácido (comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y granulados): además de los caracteres propios de cada presentación farmacéutica, tiempo de resistencia en medio gástrico artificial con referencia al método de determinación; tiempo de disgregación en medio intestinal artificial con referencia al método de determinación.

Preparaciones recubiertas de sustancias protectoras especiales (comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, granulados): además de los caracteres propios de cada presentación farmacéutica, comprobación de la eficacia de la protección para alcanzar el fin perseguido.

Preparados de liberación progresiva del principio activo: además de las exigencias propias de cada presentación farmacéutica, las que se refieran a la liberación progresiva con referencia al método de determinación.

Sellos, paquetas y sobres: naturaleza y peso del contenido y diferencias de peso unitario toleradas.

Injectables: color, volumen del contenido y diferencias toleradas para ese volumen; pH, pureza de la solución, tamaño límite de las partículas en las suspensiones; control de la esterilidad, con descripción del método de determinación; excepto en casos específicos, prueba de apirogenuidad con descripción del método de determinación, en el caso de preparados cuya dosis unitaria sea igual o superior a 10 ml.

Ampollas con contenido sólido: cantidad del producto por ampolla y límites permitidos de variación del peso; pruebas y exigencias de esterilidad.

Ampollas bebibles: color, aspecto, volumen del contenido y desviaciones toleradas.

Pomadas, cremas, etc.: color y consistencia; peso y márgenes tolerados; naturaleza del recipiente; en algunos casos, control microbiológico.

Suspensiones: color; cuando se forme un sedimento, facilidad para que la suspensión se produzca de nuevo.

Emulsiones: color; tipo; estabilidad.

Supositorios y óvulos: color, peso y desviaciones de peso unitario toleradas; temperatura de fusión o tiempo de desagregación con su correspondiente método de determinación.

Aerosoles: descripción del recipiente y de la válvula, con precisión del volumen de salida; tamaño límite de las partículas en el caso de que el producto se destine a la inhalación.

Colirios, pomadas oftalmológicas, baños oculares: color; aspecto; control de la esterilidad con descripción del método de determinación; en su caso limpieza o tamaño límite de las partículas en las suspensiones, determinación del pH.

Jarabes, soluciones, etc.: color y aspecto.

F. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los informes y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, de acuerdo con los números 6 y 7 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, con arreglo a las siguientes prescripciones.

Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el plazo de validez propuesto.

Cuando un producto acabado pudiera dar lugar a productos tóxicos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización o de determinación.

Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis justificativos del plazo de validez propuesto en condiciones

normales, o, en su caso, en condiciones especiales de conservación.

Se presentará un estudio sobre la interacción del producto y del recipiente en los casos en que dicha interacción pudiera resultar posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso externo.

SEGUNDA PARTE

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

Los informes y documentos que se adjuntan a la solicitud de autorización según lo dispuesto en el número 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE se presentarán con arreglo a las prescripciones de los capítulos I y II.

CAPÍTULO PRIMERO

EJECUCIÓN DE LAS PRUEBAS

A. INTRODUCCIÓN

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto:

1. La toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudiera producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas valorándose estos efectos en función de la gravedad del estado patológico;
2. sus propiedades farmacológicas, en relación cualitativa y cuantitativa con el uso indicado en seres humanos. Todos los resultados deberán ser fiables y de general aplicación. En la medida en que fuera conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados.

Será preciso informar a los clínicos sobre el posible uso terapéutico del producto.

B TOXICIDAD

1. Toxicidad por administración de una sola dosis (toxicidad «aguda»)

Se entenderá por prueba de toxicidad aguda el estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que puedan manifestarse después de la administración de una sola dosis de la sustancia o sustancias activas contenidas en la especialidad, en las proporciones en que dicha sustancia o sustancias figuren en la misma.

Siempre que sea posible, el producto, en su presentación farmacéutica real, será sometido a una prueba de toxicidad aguda.

Este estudio describirá los síntomas observados, incluyendo las reacciones locales, y en la medida de lo posible, proporcionará la DL₅₀, con sus niveles de fiabilidad (95%). El experto precisará la

duración del periodo de observación con animales, que no será inferior a una semana.

La prueba de toxicidad deberá llevarse a cabo al menos con dos especies de mamíferos de raza definida, utilizándose como mínimo dos vías de administración diferentes: una idéntica o parecida a la indicada para uso humano, y otra idónea para asegurar la absorción del producto. Esta determinación se efectuará en igual número de animales machos y hembras.

En el caso de combinación de principios activos, el estudio se realizará de manera que pueda comprobarse si existen o no fenómenos de potenciación o de aparición de nuevos efectos tóxicos.

2. Toxicidad por administración continuada (toxicidad «sub-aguda» y «crónica»)

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas, y establecer las condiciones de aparición de dichas alteraciones en función de la posología.

De forma general, será conveniente realizar dos pruebas: una a corta plazo, de una duración de dos a cuatro semanas, y otra a largo plazo, cuya duración dependerá de las condiciones de aplicación clínica. Esta última prueba tendrá por objeto establecer los límites de inocuidad experimental del producto examinado y su duración habitual será de tres a seis meses.

Para las especialidades farmacéuticas que en el uso clínico se administren en dosis únicas, se realizará una sola prueba con una duración de dos a cuatro semanas.

Sin embargo, si teniendo en cuenta la duración previsible de empleo en el hombre el investigador responsable juzgara conveniente llevar a cabo experimentos de duración superior o inferior a las anteriormente indicadas, deberá justificar dicha conveniencia de forma adecuada.

El investigador deberá además justificar las dosis elegidas.

Las pruebas de toxicidad por administración reiterada deberán realizarse con dos especies de mamíferos, una de las cuales no deberá pertenecer al orden de los roedores, y la elección de la vía

o vías de administración deberá hacerse teniendo en cuenta las previstas en el uso terapéutico y las posibilidades de absorción. Deberán indicarse claramente la forma y frecuencia de la administración.

Convendrá elegir la dosis más alta de manera que con ella se hagan aparecer los efectos nocivos, ya que de este modo las dosis menores permitirán fijar el margen de tolerancia del producto en el animal.

Siempre que sea posible, y en cualquier caso, cuando las pruebas se efectúen con pequeños roedores, las condiciones de la prueba y los controles que se realicen deberán adaptarse a la importancia del problema planteado y permitir la estimación de los márgenes de fiabilidad.

La valoración de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento, del crecimiento, de la fórmula sanguínea y de las pruebas funcionales, en especial de aquellas relativas a los órganos excretores, así como en los informes de la autopsia y en los correspondientes exámenes histológicos. La elección y amplitud de cada grupo de pruebas dependerá de la especie animal utilizada y del estado de los conocimientos científicos.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, las pruebas crónicas a largo plazo podrán, si el investigador lo justifica, modificarse de forma adecuada, excepto en el caso en que las pruebas de toxicidad aguda y subaguda hayan revelado fenómenos de potenciación o nuevos efectos tóxicos. Se asimilarán a las sustancias ya conocidas y estudiadas según las presentes disposiciones aquellas sustancias que se hayan revelado eficaces e inocuas después de haberse utilizado ampliamente en el tratamiento clínico de seres humanos durante un mínimo de tres años, y de haber sido sometidas a pruebas controladas.

Se considerará como principio activo todo excipiente utilizado por primera vez en el sector farmacéutico.

C. TOXICIDAD FETAL

Este estudio consistirá en el examen de los fenómenos tóxicos, especialmente teratógenos observados en el producto de la concepción cuando el medicamento analizado haya sido administrado a la hembra en el curso de la gestación.

Aunque estas pruebas no tienen hasta el presente más que un valor provisional limitado en lo que toca a la trasposición de los resultados a la especie humana, se cree que permitirán obtener informaciones importantes cuando los resultados muestren accidentes tales como reabsorciones, anomalías, etc.

La no realización de estas pruebas, bien sea porque se trate de especialidades que normalmente no usan las mujeres capaces de procrear o por cualquier otra razón deberá justificarse de forma adecuada.

Las pruebas aludidas se realizarán como mínimo con dos especies: el conejo (de una raza sensible a las sustancias reconocidas como tóxicas para el feto) y el ratón o la rata (de raza conocida), o si fuera necesario, con otras especies animales.

Los detalles del experimento (número de animales, cantidades administradas, momento de la administración, y criterios de valoración de los resultados) dependerán del estado de los conoci-

mientos científicos en el momento en que se presente la solicitud y del significado estadístico que tengan los resultados.

D. EXAMEN DE LA FUNCIÓN REPRODUCTORA

Si los resultados de otros experimentos efectuados manifiestan elementos que hagan suponer la existencia de efectos nocivos para la prole o alteraciones de la fertilidad masculina o femenina, deberá controlarse de manera adecuada la función reproductora.

E. CANCEROGÉNESIS

Será indispensable realizar pruebas que pongan de manifiesto la posibilidad de que existan efectos cancerígenos:

1. cuando se trate de productos que tengan una analogía química estrecha con compuestos cancerígenos o cocancerígenos conocidos;
2. cuando se trate de productos que en el curso de estudios toxicológicos a largo plazo hayan provocado manifestaciones sospechosas.

Podrán exigirse pruebas semejantes con relación a aquellas sustancias que entren en la composición de especialidades farmacéuticas que se administren regularmente a lo largo de un período prolongado de la vida del paciente.

F. FARMACODINÁMICA

Se entiende por farmacodinámica el estudio de las variaciones provocadas por el medicamento en las funciones de los organismos, tanto si son normales como provocadas experimentalmente.

Este estudio deberá efectuarse siguiendo dos principios distintos.

Primero, se describirán de manera adecuada las acciones a que se basen las aplicaciones terapéuticas recomendadas, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de un producto cuya actividad se conozca perfectamente. En el caso de que se presente un producto que posea un coeficiente terapéutico superior, deberá demostrarse la diferencia sobre la base de los márgenes de fiabilidad.

Por otra parte, el investigador suministrará una caracterización farmacológica general del producto con especial referencia a la posibilidad de efectos secundarios. En general, deberán examinarse las principales funciones, de la vida vegetativa y de la vida de relación y este examen deberá ser tanto más profundo cuanto más se aproximen las dosis que puedan provocar efectos secundarios a aquellas que determinan las acciones principales para las que se prescribe el producto.

Las técnicas experimentales, a no ser que sean las que se utilicen habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, debiendo demostrar el investigador su valor heurístico.

TERCERA PARTE

ENSAYOS CLÍNICOS

Las informaciones y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, según lo dispuesto en el párrafo segundo del número 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, deberán presentarse de conformidad con lo dispuesto en los Capítulos I y III.

CAPÍTULO I

DESARROLLO DE LAS PRUEBAS

1. Las pruebas clínicas y de terapia experimental deberán ser precedidas de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas con animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en la presente Directiva. El clínico deberá conocer las conclusiones del examen farmacológico y toxicológico, y el solicitante deberá suministrar al clínico el informe completo.
2. Las pruebas clínicas se efectuarán bajo la forma de «controlled clinical trials» (pruebas controladas). El modo en que se realicen variará en cada caso y dependerá igualmente de consideraciones de orden ético. En este sentido, pudiera en ocasiones resultar más interesante comparar el efecto terapéutico de una nueva especialidad con el de un medicamento ya aplicado cuyo valor terapéutico sea comúnmente conocido, que el efecto de un «placebo».
3. En la medida de lo posible, muy especialmente cuando se trate de pruebas en las que no pueda medirse objetivamente el efecto del producto, habrá que recurrir a pruebas controladas realizadas según el método «double blind».
4. Si hubiera que emplear métodos estadísticos para determinar el efecto terapéutico, deberán precisarse con claridad los criterios que se hayan utilizado en la conducción de las pruebas, para que dicho tratamiento estadístico pueda llevarse a cabo. El recurso a un gran número de pacientes a lo largo de una prueba no deberá considerarse en ningún caso como sustituto válido de una prueba controlada bien ejecutada.

CAPÍTULO II

PRESENTACIÓN DE INFORMES Y DOCUMENTOS

1. Los informes clínicos que se suministrarán en cumplimiento de lo dispuesto en el párrafo segundo del número 8 del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE deberán permitir formarse una opinión suficientemente fundada y científicamente válida acerca de si la especialidad responde a los criterios previstos para la concesión de la autorización de comercialización. Por este

motivo, es perceptivo que se comuniquen en primer lugar los resultados de todas las pruebas clínicas que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

2. Los resultados de las pruebas se presentarán de acuerdo con el siguiente esquema:

A. INFORMES DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

(Farmacología humana)

1. Siempre que sea posible, deberán proporcionarse informes sobre los resultados:
 - a) de las pruebas que demuestren los efectos farmacológicos;
 - b) de las pruebas que demuestren el mecanismo farmacodinámico que está en la base del efecto terapéutico;
 - c) las pruebas que demuestren la biotransformación (metabolismo) y los elementos farmacocinéticos esenciales.

Será obligatorio justificar la ausencia total o parcial de estos datos.

Si a lo largo de las pruebas de farmacología clínica apareciesen efectos imprevistos, habrá que reiniciar y ampliar las experiencias toxicológicas y farmacológicas con animales.

2. Si se tratara de una especialidad farmacológica destinada a una administración prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica que aparezca después de la administración prolongada.
3. Si hubiera que administrar el producto simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse las pertinentes informaciones sobre las pruebas de administración conjunta que se hayan efectuado, para descubrir las posibles modificaciones de la acción farmacológica.
4. Se describirán individualmente todos los efectos secundarios que se hayan observado a lo largo de las pruebas.

B. DATOS CLÍNICOS

1. Datos de carácter individual-Historiales clínicos

Los datos que se proporcionen en materia de pruebas clínicas o de terapia experimental deberán detallarse de tal forma que permitan un juicio objetivo. En principio estas pruebas se efectuarán en un establecimiento hospitalario. Deberá indicarse el objeto de las pruebas, y la opinión favorable o desfavorable, que merezca el resultado de la prueba.

Los resultados de la prueba deberán expresarse claramente y deberá hacerse referencia a su significación estadística cuando ello sea importante para la prueba.

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de una administración repetida del medicamento.

Las pruebas de combinaciones de sustancias activas podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas.

En el primer caso, el estudio farmacodinámico deberá poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la combinación para uso clínico.

En el segundo caso, como quiera que la justificación científica de la combinación de sustancias debe proveerla la experimentación clínica, se exige que el investigador compruebe si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales, y que como mínimo investigue la importancia de los efectos secundarios.

En caso de que una combinación incluya una nueva sustancia activa, esta última deberá haber sido objeto de un minucioso estudio previo.

G. FARMACOCINÉTICA

Se entiende por farmacocinética el conjunto de procesos que sufre el producto en el organismo. La farmacocinética comprende el estudio de la absorción, la distribución, la biotransformación (o metabolismo) y la eliminación.

El estudio de estas distintas fases se puede llevar a cabo con métodos físicos, químicos o biológicos, y por observación de la actividad farmacodinámica del producto.

Los datos referentes a la distribución y eliminación serán necesarios en los productos quimioterapéuticos (antibióticos, etc.), en todos aquellos fármacos cuyo uso se base en efectos no farmacodinámicos (especialmente numerosos medios de diagnóstico, etc.) y en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos.

Es recomendable el examen farmacocinético de los productos dotados de efectos farmacodinámicos.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no se exigirán las investigaciones farmacocinéticas cuando las pruebas toxicológicas y la experimentación clínica así lo justifiquen. Serán asimiladas a las sustancias ya conocidas y estudiadas según las presentes disposiciones las sustancias que se hayan revelado eficaces e inocuas después de haberse utilizado ampliamente en el tratamiento clínico de seres humanos durante un mínimo de tres años, y de haber sido sometidas a análisis controlados.

H. PRODUCTOS DE USO TÓPICO

Cuando se trate de especialidades farmacéuticas para uso tópico, deberá estudiarse la absorción, teniendo en cuenta igualmente la posible aplicación del producto sobre piel lesionada. Sólo si se comprueba que la absorción en estas condiciones es despreciable, se podrán eliminar las pruebas de toxicidad por administración

reiterada y de toxicidad fetal, y el estudio de la función reproductiva.

Sin embargo, si las pruebas clínicas demostrasen la existencia de absorción, será necesario practicar las pruebas de toxicidad en animales, y, si el caso lo requiere, las pruebas de toxicidad en fetos.

En todo caso, las pruebas de tolerancia local después de una administración reiterada deberán realizarse con especial cuidado e incluir exámenes histológicos. Deberán también investigarse las posibilidades de sensibilización, así como el posible poder cancerígeno en los casos a los que se refiere el párrafo E.

CAPÍTULO II

PRESENTACIÓN DE INFORMES Y DOCUMENTOS

Como en todo trabajo científico, el expediente de los experimentos toxicológicos y farmacológicos deberá incluir:

- a) una introducción que sitúe el tema, acompañada en su caso de datos bibliográficos de interés;
- b) un plan experimental detallado, justificando la ausencia de cualquiera de las pruebas establecidas anteriormente, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y material utilizado, de la especie, raza y origen de los animales, de su procedencia, de su número y de las condiciones ecológicas adoptadas precisando, entre otras, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF) o tradicionales;
- c) todos los resultados importantes que se hayan obtenido, favorables y desfavorables, los datos originales detallados de forma que posibiliten su apreciación crítica, independientemente de la interpretación que ofrece el autor; a título de explicación y ejemplo, podrán acompañarse los resultados con documentos que reproduzcan los registros kimográficos, microfotografías, etc.;
- d) cuando en la programación de las pruebas esté implícita, se presentará una apreciación estadística de los resultados y un estudio de la variabilidad;
- e) una discusión objetiva de los resultados obtenidos, suministrando conclusiones sobre las propiedades toxicológicas y farmacológicas del producto, sobre sus márgenes de seguridad en el animal y sus posibles efectos secundarios, sobre los campos de aplicación, sobre las dosis activas y las posibles incompatibilidades;
- f) todos los elementos necesarios para indicar de la mejor manera posible al clínico la utilidad del producto propuesto; se completará la discusión con sugerencias sobre los posibles tratamientos en caso de intoxicación aguda y los posibles efectos secundarios en el hombre;
- g) un resumen y las referencias bibliográficas exactas.

Cada investigador indicará su nombre, dirección, funciones, títulos universitarios y actividades hospitalarias, así como el lugar donde se efectuó el tratamiento. Recogerá igualmente los siguientes datos de cada uno de sus pacientes:

1. La identificación del paciente (por ejemplo, mencionando el número de su historial clínico);
2. los criterios en función de los que se seleccionó al paciente para las pruebas;
3. la edad del paciente;
4. el sexo del paciente;
5. el diagnóstico y el motivo por el que se administró el producto, los antecedentes del enfermo y cualquier otro dato útil sobre otras posibles enfermedades del paciente;
6. la posología y el modo de administración del producto;
7. la frecuencia de la administración y las precauciones adoptadas a lo largo del tratamiento;
8. la duración del tratamiento y del periodo de observación ulterior;
9. detalle de otros medicamentos que se hayan administrado previa o simultáneamente al periodo cubierto por las pruebas;
10. el régimen alimenticio, en su caso;
11. todos los resultados de las pruebas clínicas (tanto positivos como negativos) con mención completa de las observaciones clínicas y de los resultados de las investigaciones clínicas (rayos-X, electroencefalogramas, electrocardiogramas, análisis de laboratorio, pruebas fisiológicas, etc.) necesarias para la valoración de la solicitud. Se indicarán los métodos utilizados y se explicarán las desviaciones observadas (variaciones del método, variaciones entre individuos, efectos de la medicación);
12. todos los datos relativos a los efectos secundarios que se hayan observado nocivos o no, y las medidas tomadas al respecto; la relación causa-efecto habrá de estudiarse con el mismo cuidado que habitualmente se dedica a la identificación de un efecto terapéutico;
13. una conclusión para cada caso particular.

La falta de cualquiera de los datos que se mencionan en los puntos anteriores deberá justificarse debidamente.

Los datos anteriormente mencionados se transmitirán a las autoridades competentes.

Las autoridades podrán renunciar a ellos en su totalidad o en parte si se tratara de una documentación muy voluminosa o si otras razones parecidas así lo justificaran y, siempre y cuando no haya

dudas sobre el buen fundamento del resumen y de las conclusiones a las que se refiere el número 2.

El responsable de la comercialización de la especialidad farmacéutica tomará las medidas oportunas para garantizar que los documentos originales que hayan servido de base a los datos suministrados, así como la codificación que permita establecer la relación entre dichos documentos y los pacientes interesados, se conserven por lo menos cinco años a partir del día de la transmisión del expediente a la autoridad competente.

2. Resumen y conclusiones

1. Las observaciones clínicas y de terapia experimental a que se alude en los números 1 al 13 del apartado 1 deberán resumirse en una síntesis de las pruebas y de sus resultados, indicando especialmente:

- a) el número de los pacientes tratados, distribuidos por sexos;
- b) la selección y la composición por edad de los grupos de pacientes objeto de examen y de pruebas comparativas;
- c) el número de pacientes con los que se hubiesen interrumpido las pruebas antes de su finalización, así como los motivos de su interrupción;
- d) en caso de que las pruebas controladas se hayan llevado a cabo según lo dispuesto anteriormente, si el grupo experimental de control:
 - no ha sido sometido a ninguna terapia,
 - ha recibido un «placebo»,
 - recibió un medicamento de efecto conocido;
- e) la frecuencia de los efectos secundarios observados;
- f) todas las precisiones sobre los sujetos que presenten una especial sensibilidad (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en periodo de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;
- g) una valoración estadística de los resultados, en la medida en que se halle implícita en la programación de las pruebas, así como de la variabilidad.

2. El investigador deberá en último término pronunciarse, en las conclusiones generales de la experimentación, sobre la inocuidad en las condiciones normales de utilización, la tolerancia, el efecto terapéutico del producto, aportando todas las precisiones que resulten útiles sobre las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento, así como, en caso necesario, las precauciones particulares de uso y los signos clínicos de sobredosis.

C. CONSIDERACIONES DE ORDEN GENERAL

1. El clínico deberá en todo caso señalar sus observaciones sobre:
 - a) los posibles fenómenos de habituación, de adicción o de abstinencia;

- b) las interacciones observadas con otros medicamentos que se administren simultáneamente;
 - c) los criterios con arreglo a los cuales se excluyó a determinados pacientes de la prueba.
2. Los datos relativos a toda la combinación de sustancias medicinales deberán ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deberá justificarse en ellos la inocuidad y la eficacia terapéutica de la combinación.

CAPÍTULO III

TRAMITACIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE UNA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

Para tramitar la solicitud presentada en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, las autoridades competentes de los Estados miembros aplicarán los principios siguientes:

1. La valoración de la solicitud de autorización de comercialización se hará teniendo en cuenta las pruebas clínicas o de terapia experimental que versen sobre el efecto terapéutico y la inocuidad del producto en sus condiciones normales de uso, teniendo en cuenta sus indicaciones terapéuticas en seres humanos. Las ventajas terapéuticas deberán superar los riesgos potenciales.
2. No podrán aceptarse como pruebas válidas las declaraciones clínicas sobre el efecto terapéutico y sobre la inocuidad de una especialidad en sus condiciones normales de uso que no se hayan comprobado científicamente.
3. La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.
4. Se pondrá claramente de manifiesto la validez de los datos relativos a la eficacia terapéutica y a la inocuidad de la especialidad en sus condiciones normales de utilización, si dichos datos proceden de varios investigadores competentes que trabajen de forma independiente.
5. Cuando, en relación con determinadas indicaciones terapéuticas, el solicitante pudiese demostrar que no está en condiciones de suministrar datos completos sobre el efecto terapéutico y la inocuidad en las condiciones normales de uso del producto, porque:
 - a) los casos para los que están indicados los productos en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar los informes completos;
 - b) el estado de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar los informes completos;
 - c) principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger estas informaciones,la autorización de comercialización podrá concederse con las siguientes reservas:
 - a) la especialidad de que se trate sólo se expedirá con receta médica, y en caso necesario, solo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, y ocasionalmente en un centro hospitalario;
 - b) el prospecto y cualquier otra información médica indicarán al médico que sobre determinados aspectos, especialmente señalados, todavía falta información sobre la especialidad de que se trate.