

## DIRECTIVA DEL CONSEJO

de 22 de diciembre de 1986

por la que se modifica la Directiva 75/318/CEE 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

(87/19/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

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

Vista la propuesta de la Comisión<sup>(1)</sup>,

Visto el dictamen del Parlamento Europeo<sup>(2)</sup>,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social<sup>(3)</sup>,

Considerando que las pruebas de las especialidades farmacéuticas deben adaptarse de forma regular a la evolución del progreso científico y técnico, con el fin de asegurar un nivel óptimo de protección de la salud pública en la Comunidad;

Considerando que, para conseguir dicho nivel óptimo de protección de la salud, los recursos consagrados a la investigación farmacéutica no deben malgastarse en pruebas obsoletas o repetitivas por el hecho de las divergencias entre los Estados miembros en la apreciación del estado de los conocimientos científicos y técnicos;

Considerando que es conveniente, por razones éticas, reemplazar los métodos existentes, desde el momento en que lo permitan los progresos científicos y técnicos, por métodos que utilicen el mínimo posible de animales de laboratorio;

Considerando, por consiguiente, que es importante establecer un procedimiento rápido de adaptación al progreso técnico de las exigencias en el materia de pruebas de los medicamentos que figuran en el Anexo de la Directiva 75/318/CEE<sup>(4)</sup>, modificada por la Directiva 83/570/CEE<sup>(5)</sup>, asegurando a la vez una cooperación estrecha entre los Estados miembros y la Comisión en el seno de un « Comité para la adaptación al progreso técnico de las directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de las especialidades farmacéuticas »;

Considerando que las exigencias en materia de pruebas de los medicamentos también deben tener la posibilidad de revisarse rápidamente según el mismo procedimiento, en función de la evolución de los métodos de ensayo y de las

prácticas correctas de laboratorio reconocidas por la Comunidad o en los intercambios internacionales de medicamentos,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

*Artículo 1*

La Directiva 75/318/CEE será modificada como sigue:

1) Se insertarán los artículos siguientes:

*« Artículo 2 bis*

Las modificaciones que sean necesarias para adaptar el Anexo al progreso técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento del artículo 2 *quater*.

En su caso, la Comisión propondrá al Consejo una revisión del procedimiento del artículo 2 *quater* en función de la fijación de las modalidades del ejercicio de las competencias de ejecución conferidas a la Comisión.

*Artículo 2 ter*

1. Se creará un comité para la adaptación al progreso técnico de las directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de las especialidades farmacéuticas, denominado en lo sucesivo « Comité », que estará compuesto por representantes de los Estados miembros y presidido por un representante de la Comisión.

2. El Comité establecerá su reglamento interno.

*Artículo 2 quater*

1. En el caso en que se haga referencia al procedimiento definido en el presente artículo, la cuestión será sometida al Comité por su presidente, bien por su propia iniciativa o bien a instancia del representante de un Estado miembro.

2. El representante de la Comisión someterá al Comité un proyecto de las medidas que se deban adoptar. El Comité emitirá su dictamen sobre dicho proyecto en un plazo que el presidente podrá fijar en función de la urgencia de la cuestión de que se trate. Se pronunciará por mayoría cualificada, ponderándose los votos de los Estados miembros con arreglo al apartado 2 del artículo 148 del Tratado. El presidente no participará en la votación.

<sup>(1)</sup> DO nº C 293 de 5. 11. 1984, p. 4.

<sup>(2)</sup> DO nº C 36 de 17. 2. 1986, p. 152.

<sup>(3)</sup> DO nº C 160 de 1. 7. 1985, p. 18.

<sup>(4)</sup> DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.

<sup>(5)</sup> DO nº L 332 de 28. 11. 1983, p. 1.

3. a) La Comisión adoptará las medidas previstas cuando éstas se atengan al dictamen del Comité.
- b) Cuando las medidas previstas no se atengan al dictamen del Comité, o si no hubiere recibido el dictamen, la Comisión someterá al Consejo sin demora una propuesta relativa a las medidas que se deban adoptar. El Consejo decidirá por mayoría cualificada.
- c) Si, transcurrido un plazo de tres meses desde el sometimiento de la cuestión al Consejo, éste no hubiere decidido, la Comisión adoptará las medidas propuestas » ;
- 2) La primera parte del Anexo « Pruebas físico-químicas, biológicas o microbiológicas de las especialidades farmacéuticas » se modificará como sigue :
- a) En el punto A se añade el siguiente apartado :
- « 4. La elección de la composición, de los constituyentes y del recipiente deberá explicarse y justificarse con datos científicos relativos al desarrollo galénico. Deberán indicarse la sobredosificación de fabricación y su justificación » ;
- b) En el punto B se añade el quinto guión siguiente :
- « — estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o cuando presente un interés particular teniendo en cuenta el producto » ;
- c) En el apartado 2 del punto C se sustituye el suapartado b) por :
- « b) La descripción de la sustancia, conforme a la que es habitual para la redacción de una monografía de la farmacopea europea, se acompañará de todas las justificaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar ; ésta deberá ir acompañada de una descripción adecuada del método de síntesis. Con relación a los productos que no puedan definirse más que por su método de preparación, éste deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar un producto constante en cuanto a su composición y a sus efectos ; » ;
- 3) La segunda parte del Anexo « Pruebas toxicológicas y farmacológicas » se modificará como sigue :
- a) Se inserta el párrafo siguiente, después del párrafo preliminar :
- « Los Estados miembros velarán por que las pruebas de seguridad se realicen de acuerdo con los principios de prácticas correctas de laboratorio reconocidos por el Derecho comunitario en el campo de

las pruebas de sustancias peligrosas o, a falta de ellos, con los recomendados por la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico » ;

- b) En el punto B del Capítulo primero, el apartado 1 se sustituye por el apartado siguiente :

#### « 1. Toxicidad por administración única

Una prueba de toxicidad aguda implica un estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que pueden derivarse de una administración única de la sustancia o sustancias activas contenidas en la especialidad farmacéutica en las proporciones y en el estado físico-químico en que están presentes en el producto mismo.

La prueba de toxicidad aguda deberá efectuarse con dos o más especies de mamíferos de cepa conocida, excepto cuando se pueda justificar la utilización de una sola especie. Normalmente, deberán utilizarse al menos dos vías de administración, una idéntica o similar a la prevista para su uso en el hombre y otra que garantice la absorción sistémica de la sustancia.

Dicho estudio deberá referirse a los signos observados, especialmente los fenómenos locales. El período de observación de los animales de experimentación será determinado por el experto de manera que sea suficiente para demostrar el empeoramiento o la curación de los tejidos o de los órganos ; dicho período será generalmente de 14 días y no inferior a 7 días, pero sin exponer a los animales a sufrimientos prolongados. Deberá realizarse la autopsia de los animales que mueran durante el período de observación, así como de los animales supervivientes al final del período de observación. Deberá preverse el examen histopatológico para todos los órganos que muestren modificaciones macroscópicas en la autopsia. Deberá obtenerse un máximo de información a partir de los animales utilizados en el estudio. Los ensayos de toxicidad por administración única deberán efectuarse de manera que se pongan de manifiesto los signos de toxicidad aguda y que se determinen las condiciones de la muerte en la medida más extensa posible. Deberá efectuarse la evaluación cuantitativa de la dosis letal aproximada en las especies adecuadas y deberán obtenerse informaciones sobre la relación dosis-efecto ; sin embargo, no se exigirá gran precisión.

Dichos estudios podrán dar indicaciones sobre los efectos probables de una sobredosificación aguda en el hombre y podrán ser útiles para el diseño de los estudios de toxicidad por administración continuada en las especies animales adecuadas.

En caso de asociación de sustancias activas, el estudio deberá efectuarse de forma que se compruebe si hay o no aumento de la toxicidad o aparición de efectos tóxicos nuevos ».

*Artículo 2*

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva antes del 1 de julio de 1987. Informarán de ello inmediatamente a la Comisión.

*Artículo 3*

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 22 de diciembre de 1986.

*Por el Consejo*

*El Presidente*

G. SHAW