

II

(Actos cuya publicación no es una condición para su aplicabilidad)

COMISIÓN

DIRECTIVA DE LA COMISIÓN

de 19 de julio de 1991

por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos

(91/507/CEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de medicamentos⁽¹⁾, modificada en último lugar por la Directiva 89/341/CEE⁽²⁾,

Vista la Directiva 89/342/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos⁽³⁾ y, en particular, su artículo 5,

Vista la Directiva 89/343/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos⁽⁴⁾ y, en particular, su artículo 7,

Vista la Directiva 89/381/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1989, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre los medicamentos

derivados de la sangre y del plasma humanos⁽⁵⁾ y, en particular, su artículo 6,

Considerando que, tras la adopción de las Directivas 89/342/CEE, 89/343/CEE y 89/381/CEE, es necesario modificar el Anexo de la Directiva 75/318/CEE a fin de establecer requisitos particulares para los ensayos de medicamentos inmunológicos, radiofármacos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos;

Considerando que es, además, necesario adaptar al progreso técnico los requisitos en vigor, recogidos en el Anexo de la Directiva 75/318/CEE, en particular por lo que respecta al carácter especial de los medicamentos que se obtienen mediante los procesos mencionados en la lista A y en el primer guión de la lista B del Anexo de la Directiva 87/22/CEE del Consejo⁽⁶⁾;

Considerando que lo dispuesto en la presente Directiva es conforme con los dictámenes del Comité de adaptación al progreso técnico de las Directivas dirigidas a la supresión de los obstáculos técnicos a los intercambios en el sector de los medicamentos, instituido sobre la base del artículo 2 ter de la Directiva 75/318/CEE,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

El texto del Anexo de la Directiva 75/318/CEE queda sustituido por el texto del Anexo de la presente Directiva.

(1) DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.

(2) DO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 11.

(3) DO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 14.

(4) DO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 16.

(5) DO nº L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.

(6) DO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 38.

Artículo 2

1. Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo dispuesto en la presente Directiva, salvo en el apartado A.3.3. de la segunda parte del Anexo, antes del 1 de enero de 1992; pondrán en vigor las disposiciones necesarias para dar cumplimiento al apartado A.3.3. de la segunda parte del Anexo antes del 1 de enero de 1995. Informarán de ello inmediatamente a la Comisión.

2. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas contendrán una referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de tal referencia en el

momento de su publicación oficial. Los Estados miembros adoptarán las modalidades de dicha referencia.

Artículo 3

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 19 de julio de 1991.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Vicepresidente

ANEXO

INTRODUCCIÓN

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE del Consejo⁽¹⁾ se presentarán en cuatro partes, respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices publicadas por la Comisión en el volumen II ("Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea") de las *Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea*.

Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener en cuenta las directrices comunitarias sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, publicadas por la Comisión en el volumen III de las *Normas sobre medicamentos de uso humano de la Comunidad Europea* y en sus suplementos, *Directrices sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano*.

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo, farmacológico o clínico, incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, a fin de hacer un seguimiento de la evaluación de riesgos y beneficios después de haberse concedido la autorización de comercialización, deberán enviarse a las autoridades competentes todas las modificaciones que se hayan producido en los datos del expediente, toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los informes de farmacovigilancia.

En los apartados generales del presente Anexo aparecen los requisitos para todas las categorías de medicamentos. Además, hay apartados que contienen requisitos específicos adicionales aplicables a los radiofármacos y a los medicamentos biológicos, como las vacunas, los sueros, las toxinas, los alérgenos y los medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos. Los requisitos específicos adicionales para medicamentos biológicos se aplicarán también a los medicamentos obtenidos mediante los procedimientos mencionados en la lista A y en el primer guión de la lista B del Anexo de la Directiva 87/22/CEE.

Los Estados miembros velarán también por que todas las experiencias sobre animales se lleven a cabo de conformidad con la Directiva 86/609/CEE⁽²⁾ del Consejo.

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

(2) DO nº L 358 de 18. 12. 1986, p. 1.

PRIMERA PARTE

RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. Datos administrativos

El medicamento objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre del principio o principios activos, junto con la forma farmacéutica, el modo de administración, la dosificación y la presentación final, incluido el envase.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y domicilio de los fabricantes y los locales implicados en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o los fabricantes del principio o los principios activos) así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número de volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntarán a los datos administrativos copias de la autorización de producción como se exige en el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo (1), la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, copias de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 4 *bis* de la Directiva 65/65/CEE, aprobados por los Estados miembros, y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

B. Resumen de las características del producto

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 4 *bis* de la Directiva 65/65/CEE.

Además, el solicitante deberá proporcionar muestras o maquetas del envase, las etiquetas y los prospectos del medicamento de que se trate.

C. Informes de expertos

De conformidad con el artículo 2 de la Directiva 75/319/CEE, las partes farmacológica, farmacotológica y clínica del expediente completo deberán contener cada una un informe del experto.

El informe del experto consistirá en una evaluación crítica de la calidad del producto y de los estudios realizados en animales y seres humanos, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. Deberá estar redactado de modo que el lector pueda comprender las propiedades, calidad, especificaciones propuestos y métodos de control, seguridad, eficacia, ventajas e inconvenientes del producto.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice al informe del experto, incluyendo, siempre que sea posible, tablas y gráficos. El informe del experto y los resúmenes contendrán referencias cruzadas precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe de experto será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El experto lo firmará y fechará; se adjuntará al informe una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del experto. Se hará constar la relación profesional que guarda el experto con el solicitante.

(1) DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

SEGUNDA PARTE

PRUEBAS QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y BIOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes, y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos 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 pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, con esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la *Farmacopea europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

A. Composición cualitativa y cuantitativa de los componentes

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

1. Composición cualitativa

1.1. Se entenderá por "composición cualitativa" de todos los componentes del medicamento, la designación o descripción:

- del principio o principios activos;
- del componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizadores, espesantes, emulsionantes, correctores del sabor, aromatizantes, etc.;
- los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, supositorios, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados al paciente de otra forma.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, la manera de abrirlo o cerrarlo, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se emplearán para utilizar o administrar el medicamento y que se suministrarán junto con él.

1.2. Cuando se trate de equipos reactivos que deban ser marcados radiactivamente tras el suministro por el fabricante, se considerará que el principio activo es aquella parte de la formulación cuyo propósito es transportar o unirse al radionúclido. Se harán constar los pormenores de la fuente de radionúclidos. Además, se indicará cualquier compuesto esencial para el marcaje radiactivo.

En un generador, tanto los radionúclidos padre como hijo se considerarán principios activos.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en punto 3 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, se entenderá por "terminología usual" que debe ser empleada 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 el encabezamiento de 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, 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 por el indicativo "E" atribuido mediante la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración⁽¹⁾.

(1) DO nº L 11 de 14. 1. 1978, p. 18.

3. *Composición cuantitativa*

- 3.1. Para proporcionar la "composición cuantitativa" de todos los principios activos del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada principio activo.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia.

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa.

Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, si es necesario, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
 - en los medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el número de gotas correspondientes a un miligramo o a un gramo de preparación;
 - cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra presentación farmacéutica que se administre en dosis, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por dosis.
- 3.2. Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.
- 3.3. Si se trata de medicamentos que contienen un principio activo en relación con el cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas en la molécula. En todos los medicamentos autorizados subsiguientemente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para el mismo principio activo.
- 3.4. Los datos cuantitativos de los productos alergénicos se expresarán en unidades de actividad biológica, salvo cuando se trate de productos alergénicos bien definidos, en cuyo caso la concentración podrá expresarse en masa/unidad de volumen.
- 3.5. El requisito de expresar el contenido en principios activos en términos de masa de las fracciones activas, como se ha indicado en el punto 3.3 *supra*, no es obligatorio para los radiofármacos. Cuando se trate de radionúclidos, la radiactividad se expresará en bequerelios, fijando la fecha y, si fuera necesario, la hora, haciendo referencia al huso horario. Deberá indicarse el tipo de radiación.

4. *Desarrollo farmacéutico*

- 4.1. Se explicará la elección de la composición, los constituyentes y el recipiente, así como la función prevista de los excipientes en el producto acabado. Esta explicación se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. Deberá indicarse la sobredosificación en la fabricación y se dará una justificación de ello.
- 4.2. En el caso de radiofármacos, deberá incluirse una reseña sobre la pureza química o radioquímica y su relación con la biodistribución.

B. *Descripción del método de preparación*

1. La descripción del método de preparación que, conforme a lo establecido en el punto 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 una alteración de los componentes;
- en caso de fabricación en serie, información completa sobre las medidas adoptadas 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 del excipiente de 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; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación;

- la indicación de aquellas fases del proceso de fabricación en las que se hayan efectuado todas 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 del producto acabado;
 - estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o sea de importancia decisiva para el producto;
 - en el caso de productos estériles, los pormenores de los procedimientos asépticos o los procesos de esterilización que se empleen.
2. En el caso de los equipos reactivos radiofarmacéuticos (kits), en la descripción del método de preparación deberán figurar también datos sobre la fabricación del equipo y sobre el tratamiento final recomendado para producir el medicamento radiactivo.
- En el caso de los radionúclidos, se comentarán las reacciones nucleares que intervengan.

C. Control de los materiales de partida

1. A los efectos del presente apartado, se entenderá por "materiales de partida" todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase, tal y como se establece en el punto 1 del apartado A.

En el caso de:

- un principio activo que no esté descrito en la *Farmacopea europea* ni en la farmacopea de un Estado miembro, o de
- un principio activo descrito en la *Farmacopea europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

que haya sido fabricado por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicho principio proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito frente al solicitante a garantizar la homogeneidad de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos en apoyo de esta solicitud de modificación.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en aplicación de los puntos 7 y 8 del apartado segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de los principios activos, relacionados con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Los datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1.1. *Materiales de partida inscritos en las farmacopeas*

Las monografías de la *Farmacopea europea* serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

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

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el punto 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 sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando un material de partida incluido en la *Farmacopea europea* o en la de algún Estado miembro haya sido preparado siguiendo un método que pudiera dejar impurezas que no se controlen en la monografía de la farmacopea de que se trate, deberán señalarse dichas impurezas, con indicación de su límite máximo admisible, y deberá proponerse un método de prueba apropiado.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán ser declaradas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan otras pruebas además de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

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

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. La persona responsable de la comercialización del producto suministrará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores acerca de la pretendida insuficiencia y de las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no esté descrito en la *Farmacopea europea* ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país: en estos casos, el solicitante presentará una copia de la monografía, acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción.

1.2. *Materiales de partida no inscritos 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 cumplirá los requisitos del punto 2 de la letra A, se completará con sinónimos comerciales o científicos;
- b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la *Farmacopea Europea*, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar; estas explicaciones deberán ir acompañadas de una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando los productos 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;
- c) los medios de identificación, que podrán describirse en forma de técnicas completas que se siguen para la obtención del producto, y en forma de pruebas que deban efectuarse rutinariamente;
- d) los controles de pureza se describirán en función del conjunto de impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de medicamentos que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos;
- e) en lo que atañe a los productos complejos de origen vegetal o animal o humano, deberá distinguirse el caso en que acciones farmacológicas múltiples exijan un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de ensayo;
- f) cuando se utilicen materias de origen animal o humano, se describirán las medidas para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos;
- g) por lo que respecta a los radionúclidos, se indicará la naturaleza del radionúclido, la identidad del isótopo, las impurezas probables, el portador, el uso y la actividad específica;
- h) cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.

1.3. *Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad*

Las informaciones que figuran a continuación, referentes a los principios activos inscritos o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de los principios activos, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

- forma cristalina y coeficientes de solubilidad,
- dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización,
- estado de hidratación,
- coeficiente de separación aceite/agua⁽¹⁾.

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

(1) Las autoridades competentes podrán solicitar también los valores pK/pH si estiman que esta información es indispensable.

2. Los requisitos del presente punto se aplicaran a los medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alérgicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos.

A efectos del presente punto, se entenderá por material de partida toda sustancia empleada en la fabricación del medicamento, incluidos los componentes del medicamento y, cuando sea necesario, de su envase, como se indica en el punto 1 de la letra A *supra*, al igual que los materiales básicos tales como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal así como diseños celulares biotecnológicos. Se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y homogeneidad de los lotes del producto acabado.

- 2.1. Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.
- 2.2. Los materiales de siembra, los bancos de células, las mezclas de suero o plasma sin elaborar y demás materias de origen biológico así como, siempre que sea posible, los materiales básicos de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes adventicios potencialmente patógenos, solamente se utilizará el material si el tratamiento posterior garantiza su eliminación o inactivación, extremo que deberá demostrarse.

- 2.3. Siempre que sea posible, la producción de vacunas deberá basarse en un sistema de lotes de siembra y de bancos de células establecidos; para los sueros, se emplearán lotes definidos de materiales de partida.

En el caso de vacunas bacterianas y víricas, las características del agente infeccioso deberán demostrarse en los materiales de siembra. Además, para las vacunas vivas, si no es suficiente la prueba de la estabilidad de las características de atenuación del material de siembra, deberán demostrarse, en la fase de producción, las características de atenuación del o de los agentes infecciosos.

- 2.4. En el caso de productos alérgicos, se describirán las especificaciones y los métodos de control de los materiales básicos. La descripción deberá incluir datos referentes a la recogida, el tratamiento previo y el almacenamiento.
- 2.5. Cuando se trate de medicamentos derivados de la sangre y del plasma humanos, deberán describirse y documentarse el origen y los criterios de recogida, transporte y almacenamiento de los materiales básicos.

Deberán emplearse mezclas definidas de materiales básicos.

3. En el caso de radiofármacos, las materias irradiadas se incluyen entre los materiales de partida.

D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación

1. Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en los puntos 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 hayan 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 comprobar la adecuación de la especialidad farmacéutica a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de los principios activos (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que los principios 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 el caso de que el producto se defina principalmente por su proceso de preparación.

2. Cuando se trate de medicamentos biológicos tales como vacunas, sueros, toxinas, alérgenos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la OMS (*Requisitos para sustancias biológicas*) servirán de directrices para todos los controles de las fases de producción que no estén especificados en la *Farmacopea europea* o, en su defecto, en la farmacopea nacional de un Estado miembro.

En el caso de vacunas inactivadas o detoxificadas, la eficacia de la inactivación o de detoxificación se verificará durante cada ciclo de producción, a menos que este control dependa de una prueba para la que se dispone de pocos animales susceptibles. En esta situación, la prueba se llevará a cabo hasta que se hayan establecido la coherencia de la producción y la correlación con controles adecuados efectuados durante el proceso y se hayan compensado posteriormente mediante los controles apropiados durante el proceso.

3. En el caso de productos alergénicos modificados o adsorbidos, los productos alergénicos se caracterizarán cualitativa y cuantitativamente en una fase intermedia, lo más tarde posible dentro del proceso de fabricación.

E. Pruebas de control del producto final

1. A efectos de control del producto acabado, se entenderá por lote de un producto acabado el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidos a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continuo, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinados.

En la solicitud de autorización de comercialización figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática sobre cada lote de productos acabados. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán los límites de entrega.

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización en cumplimiento de lo dispuesto en los puntos 7 y 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, deberán incluirse especialmente aquéllos que se refieren a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la entrega. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las monografías sobre las formas farmacéuticas, los sueros inmunes, las vacunas y los preparados radiofarmacéuticos de la *Farmacopea europea* o, en su defecto, la farmacopea de un Estado miembro, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, alérgenos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos que no estén especificados en la *Farmacopea europea* o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones en los Requisitos de la OMS (*Requisitos para sustancias biológicas*) sobre sustancias biológicas.

Si se emplean métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la *Farmacopea europea* o, en su defecto, la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá aportarse la demostración de que, en caso de someterlo a pruebas conforme a estas monografías, el producto acabado cumpliría los requisitos de dicha farmacopea para la forma farmacéutica de que se trate.

1.1. Caracteres generales del producto acabado

Determinados controles de las características generales de un producto figurarán siempre entre las pruebas del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, las pruebas físicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos, las características físicas, como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir las normas y los límites de tolerancia de cada uno de estos caracteres, haciendo referencia a cada caso particular.

Las condiciones de las pruebas, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la *Farmacopea europea* o en la farmacopea nacional de los Estados miembros o cuando los métodos previstos por las citadas farmacopeas no sean aplicables.

Además, las fórmulas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y la velocidad de disolución del principio o los principios activos; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo estiman necesario.

1.2. Identificación y determinación del principio o principios activos

La identificación y la determinación del principio o principios activos se efectuarán bien sobre una muestra representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de unidades analizadas aisladamente.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido de principio activo en el producto acabado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de fabricación.

Basándose en las pruebas de estabilidad, el fabricante deberá proponer y justificar límites de tolerancia máximos aceptables del contenido de principio activo en el producto acabado, válidos hasta la fecha de caducidad propuesta para el producto.

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, requiera 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 del medicamento, después de que éste haya sido comercializado.

Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatoria una prueba biológica *in vitro* o *in vivo*. Siempre que sea posible, en este prueba deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permita calcular los límites de confianza. Cuando estas pruebas no puedan realizarse sobre el producto acabado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, en un momento lo más avanzado posible del proceso de fabricación.

Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en la letra B se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza 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 y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización, dosificación o ambas cosas, si ha lugar, de los productos de degradación.

1.3. *Identificación y dosificación de los componentes del excipiente*

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir verificar que figuran en la relación anexa a la Directiva 78/25/CEE.

Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior los agentes conservantes, y a una prueba límite superior cualquier otro constituyente del excipiente que pueda ejercer una actividad desfavorable en las funciones orgánicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si pudiera actuar sobre la biodisponibilidad de una sustancia activa, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.

1.4. *Pruebas de seguridad*

Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de seguridad, por ejemplo, de esterilidad, endotoxinas bacterianas, pirógenos y tolerancia local en animales, en todos aquellos casos en que dichas pruebas deban efectuarse periódicamente para comprobar la calidad del producto.

2. Para todos los controles de medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alérgicos o medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, que no estén especificados en la *Farmacopea europea* o, en su defecto, en la farmacopea de un Estado miembro, servirán como directrices los procedimientos y los criterios de admisibilidad publicados como recomendaciones de la OMS (*Requisitos para sustancias biológicas*).

3. En el caso de radiofármacos, se describirá la pureza radionucleídica, la pureza radioquímica y la actividad específica. Para el contenido de radiactividad, la desviación del valor indicado en la etiqueta no deberá ser superior a $\pm 10\%$.

Para los generadores se requiere información detallada sobre las pruebas de radionúclidos padre e hijo. En el caso de eluidos del generador deben realizarse pruebas de radionúclidos madre y de los demás componentes del generador.

En el caso de equipos reactivos (kits), las especificaciones del producto acabado incluyan pruebas de la eficacia de los productos tras el marcado radiactivo. Deberán efectuarse controles apropiados de pureza radioquímica y radionucleídica del producto marcado radiactivamente. Se identificarán y dosificarán todos los materiales esenciales para el marcado radiactivo.

F. Pruebas de estabilidad

1. Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización de acuerdo con los puntos 6 y 7 del segundo párrafo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes:
 - Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el periodo de validez, las condiciones recomendadas para la conservación y las especificaciones al final del periodo de validez que propone el solicitante.
 - Cuando un producto acabado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización y los procedimientos analíticos.
 - Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis, justificando el periodo de validez propuesto en las condiciones de conservación que se recomiendan, así como las especificaciones del producto acabado al final de su periodo de validez en dichas condiciones recomendadas de conservación.
 - Deberá indicarse el nivel máximo aceptable de los productos de degradación al final del plazo de validez.
 - Se presentará un estudio sobre la interacción del producto y del recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.
2. Cuando, en el caso de medicamentos biológicos, tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alérgicos y medicamentos derivados de la sangre y el plasma humanos, no puedan realizarse pruebas de estabilidad sobre el producto acabado, será admisible efectuar, en una fase intermedia de la producción, lo más avanzada posible dentro del proceso de fabricación, pruebas indicadoras de la estabilidad. Además, debe haber una evaluación de la estabilidad del producto acabado, utilizando otras pruebas secundarias.
3. Si se trata de radiofármacos, la información sobre la estabilidad se indicará para los generadores, los equipos reactivos (kits) y los productos marcados radiactivamente. Deberá documentarse la estabilidad durante el uso de los radiofármacos en viales multidosis.

TERCERA PARTE

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS

I. Introducción

1. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización conforme a lo dispuesto en el punto 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán por que las pruebas de seguridad se realicen de conformidad con los principios de las buenas prácticas de laboratorio que establecen las Directivas 87/18/CEE (*) y 88/320/CEE (†) del Consejo.

Las pruebas toxicológicas y farmacológicas deberán poner de manifiesto:

- a) la toxicidad potencial del producto y los efectos peligrosos o no deseables que pudieran producirse en seres humanos en las condiciones de uso propuestas, valorándose estos efectos en función del proceso patológico de que se trate;
- b) sus propiedades farmacológicas, en relación cualitativa y cuantitativa con el uso indicado en seres humanos. Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados.

Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico del producto.

2. Cuando se trate de medicamentos de uso tópico, deberá estudiarse la absorción, teniendo también en cuenta la posible aplicación del producto sobre piel lesionada y la absorción a través de otras superficies pertinentes. Sólo si se comprueba que la absorción sistémica en estas condiciones es despreciable podrán omitirse las pruebas de toxicidad por administración reiterada y de toxicidad fetal, así como el estudio de la función reproductora.

Sin embargo, si las pruebas clínicas demuestran la existencia de absorción sistémica, deberán practicarse pruebas de toxicidad en animales incluyendo, cuando sea necesario, pruebas de toxicidad fetal.

En todos los casos, 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 la letra E de la sección II de la presente parte.

3. En el caso de medicamentos biológicos tales como vacunas, sueros, toxinas, productos alérgicos y medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, puede ser necesario adaptar los requisitos de la presente parte para algunos productos determinados; por esta razón, el solicitante deberá justificar el programa de las pruebas.

Al fijar el programa de las pruebas, deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- todas las pruebas que requieran la administración reiterada del producto se diseñarán de modo que tengan en consideración la posible inducción de anticuerpos e interferencia por parte de éstos;
- deberá preverse un estudio de la función reproductora, de la toxicidad embrionaria, fetal y perinatal, del potencial mutágeno así como del potencial carcinógeno. Cuando los efectos sean atribuibles a componentes distintos del principio o los principios activos, el estudio podrá sustituirse por la validación de la eliminación de aquéllos.

4. En el caso de radiofármacos, se estima que la toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. En diagnóstico, esto es consecuencia del uso de radiofármacos; en terapia, es la propiedad deseada. Por tanto, la evaluación de la seguridad y eficacia de los radiofármacos tendrá en cuenta los requisitos de los medicamentos y los aspectos de la dosimetría de la radiación. Deberá documentarse la exposición a las radiaciones de órganos y tejidos. Las estimaciones de las dosis de radiación absorbida se calcularán con arreglo a un sistema especificado, reconocido internacionalmente mediante una determinada vía de administración.
5. Se deberá investigar la toxicología y la farmacocinética de un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico.

(*) DO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

(†) DO nº L 145 de 11. 6. 1988, p. 35.

6. Cuando se dé la posibilidad de una degradación significativa durante el almacenamiento del medicamento, deberá tomarse en consideración la toxicología de los productos de la degradación.

II. Realización de las pruebas

A. Toxicidad

1. Toxicidad por dosis única

Una prueba de toxicidad aguda es un estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos que pueden derivarse de una administración única de la sustancia o sustancias activas contenidas en las proporciones y en el estado fisicoquímico en que están presentes en el producto en su presentación efectiva.

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 exposición sistémica a la sustancia.

Dicho estudio deberá abarcar a los signos observados, incluyendo las reacciones locales. El periodo de observación de los animales de experimentación será determinado por el experto de manera que sea suficiente para demostrar el daño o la recuperación de los tejidos o los órganos; dicho periodo será generalmente de catorce días y no inferior a siete días, pero sin exponer a los animales a sufrimientos prolongados. Deberá realizarse la autopsia de los animales que mueran durante el periodo de observación, así como de los animales supervivientes al final del periodo. Deberá preverse el examen histopatológico de todos los órganos que muestren modificaciones macroscópicas en la autopsia. Se procurará obtener la máxima 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 de lo 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 un alto nivel de precisión.

Estos estudios podrán dar indicaciones sobre los efectos probables de una sobredosis aguda en el hombre y serán útiles para el diseño de los estudios de toxicidad por administración repetida 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.

2. Toxicidad por administración continuada (toxicidad "subaguda" y "crónica")

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales 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 corto plazo, de una duración de dos o 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 los medicamentos 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 juzga conveniente llevar a cabo experimentos de duración superior o inferior a las anteriormente indicadas, deberá justificar debidamente dicha conveniencia.

El investigador deberá además justificar las dosis que elija.

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. Deberá indicarse claramente la forma y frecuencia de administración.

Convendrá elegir la dosis máxima 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 todos los casos en que 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.

B. *Estudio 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.

C. *Toxicidad embrionaria, fetal y perinatal*

Este estudio consistirá en el examen de los fenómenos tóxicos y, especialmente, los efectos teratogénos 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 de predicción limitado en lo que toca a la extrapolación de los resultados a la especie humana, se cree que permitirán obtener información importante cuando los resultados muestren efectos tales como reabsorciones y otras anomalías.

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

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizarán normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales deberá no ser un roedor. Los estudios peri y posnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Cuando se sepa que el metabolismo de un medicamento en una determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

Los detalles del experimento (número de animales, cantidades administradas, momento de administración y criterios para la valoración de los resultados) dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud y del nivel de significación estadística que deban alcanzar los resultados.

D. *Potencial mutágeno*

El estudio del potencial mutágeno tendrá por objeto revelar los cambios ocasionados por una sustancia en el material genético de individuos o de células que tengan por efecto hacer diferentes a los sucesores, de manera permanente y hereditaria, de sus predecesores. Dicho estudio será obligatorio para cualquier sustancia nueva.

El número y los tipos de resultados, así como los criterios de evaluación, se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

E. *Potencial cancerígeno*

Se exigirá habitualmente efectuar pruebas dirigidas a revelar efectos cancerígenos:

- a) en los productos que presenten una estrecha analogía química con compuestos reconocidos como cancerígenos o cocancerígenos;
- b) en los productos que, durante el estudio toxicológico a largo plazo, hayan provocado manifestaciones sospechosas;
- c) en los productos que hayan dado resultados sospechosos en las pruebas del poder mutágeno o en otras pruebas a corto plazo de cancerogénesis.

Tales pruebas podrán exigirse igualmente para aquellas sustancias que entren en la composición de medicamentos que puedan ser administrados regularmente a lo largo de un periodo prolongado de la vida del paciente.

Las modalidades de las pruebas se determinarán teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud.

F. *Farmacodinámica*

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

Este estudio deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

En primer lugar, se describirán de manera adecuada las acciones en que se basan 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. En el caso de que se presente un producto que posea un coeficiente terapéutico superior, deberá demostrarse la diferencia y que es estadísticamente significativa.

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 los sistemas fisiológicos, y este examen deberá ser tanto más profundo cuanto más se aproximen las dosis que puedan provocar efectos secundarios a aquellos 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 el investigador demostrar su validez. 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 resulten de una administración reiterada 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 el uso clínico.

En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por fin justificar científicamente la combinación de sustancias, se exige que el investigador compruebe si los efectos esperados de la combinación pueden demostrarse en animales y que investigue, como mínimo, 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 y la excreción de la sustancia.

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

Los datos referentes a la distribución y eliminación (es decir, la biotransformación y la excreción) serán necesarios en todos los casos en que dichos datos resulten indispensables para determinar las dosis administrables a seres humanos, así como en los productos quimioterapéuticos (antibióticos, etc.) y en las sustancias cuyo uso se base en efectos no farmacodinámicos (por ejemplo, numerosos agentes de diagnóstico, etc.).

Para las sustancias farmacológicamente activas, es necesario el estudio farmacocinético.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario exigir las investigaciones farmacocinéticas cuando las pruebas toxicológicas y la experimentación clínica justifiquen su omisión.

H. *Tolerancia local*

El objetivo de los estudios de tolerancia local es determinar si los medicamentos (tanto los principios activos como los excipientes) se toleran en los lugares del cuerpo que pueden entrar en contacto con el producto como consecuencia de su administración durante el uso clínico. El procedimiento de prueba debe ser tal que todo efecto mecánico de la administración, o las acciones puramente fisicoquímicas del producto, puedan distinguirse de los efectos toxicológicos o farmacodinámicos.

CUARTA PARTE

DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

Los datos y documentos que deberán adjuntarse a la solicitud de autorización, según lo dispuesto en el punto 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE, se presentarán de conformidad con lo dispuesto a continuación.

Por ensayo clínico se entenderá todo estudio sistemático de medicamentos en sujetos humanos, en voluntarios sanos o enfermos, cuyo fin sea descubrir o verificar los efectos y/o determinar cualquier reacción adversa a los productos que se investigan, y/o estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción para determinar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

La valoración de la solicitud de autorización de comercialización se basará en los ensayos clínicos, incluidos los ensayos farmacológicos clínicos, destinados a determinar la eficacia y la seguridad del producto en sus condiciones normales de uso, tomando en consideración sus indicaciones terapéuticas en seres humanos. Las ventajas terapéuticas deberán superar los riesgos potenciales.

A. Requisitos generales

Los datos clínicos que se suministren en cumplimiento de lo dispuesto en el punto 8 del párrafo segundo 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 preceptivo que se comuniquen los resultados de todos los ensayos clínicos que se hayan realizado, tanto favorables como desfavorables.

Los ensayos clínicos deberán ir siempre precedidos de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales, efectuadas con arreglo a lo dispuesto en la tercera parte del presente Anexo. El investigador deberá conocer las conclusiones de los exámenes farmacológico y toxicológico y, por tanto, el solicitante deberá proporcionarle, como mínimo, el manual de investigador, que consistirá en toda la información pertinente conocida antes del inicio de un ensayo clínico, e incluirá datos químicos, farmacéuticos y biológicos, datos toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto; a petición del investigador se deberán suministrar los informes farmacológicos y toxicológicos completos. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles antes del inicio del ensayo para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos.

B. Realización de los ensayos**1. Buenas prácticas clínicas**

- 1.1. Todas las fases de la investigación clínica, incluidos los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia, se diseñarán y llevarán a cabo siguiendo las buenas prácticas clínicas, y los informes se elaborarán según estos mismos principios.
- 1.2. Todos los ensayos clínicos deberán realizarse de conformidad con los principios éticos establecidos en la actual revisión de la Declaración de Helsinki. En principio, deberá obtenerse y documentarse el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, consentimiento que éstos deberán dar voluntariamente.

El promotor o el investigador remitirán el protocolo del ensayo, los procedimientos (incluido el diseño estadístico) y la documentación al comité de ética pertinente para que éste emita su dictamen. Los ensayos no deberán iniciarse hasta que no se haya recibido por escrito el dictamen de este comité.

- 1.3. La organización, realización, recopilación de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos se regirá por procedimientos normalizados de trabajo, previamente establecidos.
- 1.4. En el caso de radiofármacos, los ensayos clínicos se llevarán a cabo bajo la responsabilidad de un doctor en medicina autorizado a utilizar radionúclidos para fines médicos.

2. Archivo

El responsable de la comercialización del medicamento se ocupará de que se archiven los documentos.

- a) El investigador se ocupará de que los códigos de identificación del paciente se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

- b) Los expedientes de los pacientes y los demás datos originales deberán conservarse durante el máximo plazo que permita el hospital, la institución o la consulta privada.
- c) El promotor o propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:
 - el protocolo, incluidos la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores del producto de investigación, el medicamento usado como referencia y/o el placebo que se empleen;
 - los procedimientos normalizados de trabajo;
 - todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos;
 - el manual del investigador;
 - el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto;
 - el informe final;
 - el(los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él(ellos).
- d) El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

Deberá documentarse todo cambio que se produzca en la posesión de los datos.

Todos los datos y documentos deberán ponerse a disposición de las autoridades competentes, si éstas así lo solicitan.

C. Presentación de los resultados

1. Los datos sobre cada ensayo clínico deberán estar suficientemente detallados para permitir un juicio objetivo, y contendrán, en particular:
 - el protocolo, incluyendo la justificación, los objetivos, el diseño estadístico y la metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúa y gestiona así como los pormenores del producto de investigación que se emplee;
 - el(los) certificado(s) de auditoría, cuando se disponga de él(ellos);
 - la lista de investigadores; cada investigador deberá indicar su nombre, domicilio, cargo, titulación y obligaciones clínicas, hacer constar dónde se llevó a cabo el ensayo y reunir la información relativa a cada uno de los pacientes, incluyendo los impresos para el historial de cada sujeto;
 - el informe final, firmado por el investigador y para ensayos multicéntricos por todos los investigadores o por el investigador responsable de la coordinación.
2. Los anteriores datos sobre los ensayos clínicos se remitirán a las autoridades competentes. No obstante, el solicitante podrá omitir parte de esta información con el consentimiento de dichas autoridades. A petición de éstas, deberá enviar sin demora la documentación completa.
3. Se resumirán las observaciones clínicas de cada ensayo, indicando:
 - a) el número de los pacientes tratados, distribuidos por sexo;
 - b) la selección y la distribución por edad de los grupos de pacientes en los grupos experimental y control;
 - c) el número de pacientes que hayan sido retirados prematuramente de los ensayos, así como los motivos para ello;
 - d) en caso de que se hayan llevado a cabo ensayos controlados según lo dispuesto anteriormente, si el grupo control:
 - no ha sido sometido a ninguna terapia,
 - ha recibido un placebo,
 - ha recibido otro medicamento de efecto conocido,
 - ha recibido un tratamiento no medicamentoso;
 - 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 período de menstruación) o cuyo estado fisiológico o patológico exija una especial consideración;
 - g) parámetros o criterios para evaluar la eficacia, así como los resultados referentes a estos parámetros;
 - h) una evaluación estadística de los resultados, en la medida en que se requiera por el diseño de los ensayos y las variables implicadas.

4. El investigador deberá pronunciarse, en sus conclusiones de la experimentación, sobre la seguridad del producto en las condiciones normales de utilización, su tolerancia y su eficacia, 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 sobredosificación. Cuando informe sobre los resultados de un estudio multicéntrico, el investigador principal deberá expresar, en sus conclusiones, su opinión sobre la seguridad y eficacia del producto que es objeto del estudio en nombre de todos los centros.
5. Además, el investigador 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 del ensayo ;
 - d) toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el periodo de seguimiento.
6. Los datos relativos a una nueva asociación de sustancias medicamentosas deberán ser idénticos a los que se exigen en el caso de medicamentos nuevos, y deberán justificar la seguridad y la eficacia terapéutica de la combinación.
7. Será obligatorio justificar la ausencia parcial o total de datos. Si se producen resultados imprevistos a lo largo de los ensayos, deberán realizarse y documentarse ensayos preclínicos, toxicológicos y farmacológicos adicionales.
 Si el medicamento está destinado a ser administrado de forma prolongada, habrá que suministrar datos sobre toda modificación de la acción farmacológica tras una administración reiterada, así como sobre la determinación de una dosificación a largo plazo.

D. Farmacología clínica

1. *Farmacodinámica*

Deberá demostrarse la acción farmacodinámica correlacionada con la eficacia, incluyendo :

- la relación dosis-respuesta y su curso temporal,
- la justificación de la posología y las condiciones de administración,
- cuando sea posible, el modo de acción.

Se describirá la acción farmacodinámica no relacionada con la eficacia.

La demostración de efectos farmacodinámicos en seres humanos no bastará por sí misma para establecer conclusiones en cuanto a un posible efecto terapéutico.

2. *Farmacocinética*

Se describirán las siguientes características farmacocinéticas :

- absorción (velocidad y magnitud),
- distribución,
- metabolismo,
- excreción.

Deberán describirse los aspectos significativos desde el punto de vista clínico, incluyendo la implicación de los datos cinéticos para el régimen de dosificación, especialmente para los pacientes de riesgo, y las diferencias entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios preclínicos.

3. *Interacciones*

Cuando el medicamento vaya a administrarse, de forma habitual, simultáneamente con otros medicamentos, deberán proporcionarse datos sobre los ensayos que se hayan efectuado de administración conjunta, para descubrir posibles modificaciones de la acción farmacológica.

Si existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre la sustancia y otros medicamentos o sustancias tales como el alcohol, la cafeína, el tabaco o la nicotina, cuya ingestión simultánea resulta probable, o si dichas interacciones resultan verosímiles, éstas deberán describirse y comentarse, especialmente desde el punto de vista de la importancia clínica y de la relación con la declaración de las interacciones médicas en el resumen de las características del producto que debe presentarse con arreglo al punto 5.6 del artículo 4 *bis* de la Directiva 65/65/CEE.

E. Biodisponibilidad/bioequivalencia

Deberá realizarse una evaluación de la biodisponibilidad siempre que sea necesario, por ejemplo cuando la dosis terapéutica sea cercana a la dosis tóxica o cuando las pruebas anteriores hayan revelado anomalías que puedan estar relacionadas con propiedades farmacocinéticas, como la absorción variable.

Además, deberá evaluarse la biodisponibilidad cuando sea necesario para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos a los que se refieren los incisos i), ii) e iii) del punto 8 del párrafo segundo del artículo 4 de la Directiva 65/65/CEE.

F. Eficacia y seguridad clínicas

1. En general, los ensayos clínicos se efectuarán bajo la forma de ensayos clínicos controlados, aleatorizados siempre que posible; cualquier otro diseño deberá justificarse. El tratamiento control de los ensayos variará según los casos y dependerá también de consideraciones éticas. En este sentido, en ocasiones puede resultar más conveniente comparar la eficacia de un nuevo medicamento con el efecto de un medicamento conocido, cuyo valor terapéutico esté bien establecido, y no con el efecto de un placebo.

En la medida de lo posible, y muy especialmente cuando se trate de ensayos en los que no pueda medirse objetivamente el efecto del producto, se tomarán medidas para evitar un sesgo, incluyendo métodos de aleatorización y métodos ciegos.

2. El protocolo del ensayo deberá incluir una descripción pormenorizada de los métodos estadísticos a los que se recurra, del número de pacientes y las razones por las que se incluyen (con el cálculo del poder estadístico del ensayo), el nivel de significación que se use y una descripción de la unidad estadística. Deben documentarse las medidas que se adopten para evitar el sesgo, en particular los métodos de aleatorización. La inclusión de un gran número de pacientes a lo largo de un ensayo no deberá considerarse en ningún caso como sustituto válido de un ensayo controlado bien ejecutado.
3. No podrán aceptarse como pruebas válidas las declaraciones clínicas sobre la eficacia o la seguridad de un medicamento en condiciones normales de uso que no se hayan comprobado científicamente.
4. El valor de los datos relativos a la eficacia y a la seguridad del medicamento en condiciones normales de utilización aumentará considerablemente si dichos datos proceden de varios investigadores competentes que trabajan de forma independiente.
5. Para las vacunas y sueros, el estado inmunológico y la edad de la población incluida en el ensayo y la epidemiología local tienen una importancia decisiva; deberán controlarse a lo largo del ensayo y describirse con todo detalle.

En el caso de vacunas vivas atenuadas, los ensayos clínicos se diseñarán de modo que revelen la posibilidad de transmisión del agente inmunizante de un sujeto vacunado a otro no vacunado. Cuando sea posible la transmisión, deberá estudiarse la estabilidad genotípica y fenotípica del agente inmunizante.

Los estudios de control para vacunas y productos alergénicos incluirán pruebas inmunológicas adecuadas y en su caso la determinación de anticuerpos.

6. En el informe de experto, deberá comentarse la pertinencia de los distintos ensayos para la determinación de la seguridad y la validez de los métodos de evaluación.
7. Se señalarán uno por uno y se comentarán todos los acontecimientos adversos, incluidos los valores de laboratorio anormales y, en particular:
 - cuando se trate de una experiencia globalmente adversa,
 - y en función de la naturaleza, gravedad y causalidad de los efectos.
8. Será preceptiva una evaluación crítica de la seguridad relativa, teniendo en cuenta las reacciones adversas, en relación con los siguientes aspectos:
 - la enfermedad que es objeto del tratamiento,
 - otros enfoques terapéuticos,
 - características particulares en subgrupos de pacientes,
 - datos preclínicos de toxicología y farmacología.
9. Deberán darse recomendaciones en cuanto a las condiciones de uso, con el fin de reducir la incidencia de reacciones adversas.

G. Documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

Cuando, en relación con determinadas indicaciones terapéuticas, el solicitante pueda demostrar que no está en condiciones de administrar datos completos sobre la calidad, eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, porque:

- 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;

- el estado de desarrollo de la ciencia no permite proporcionar los informes completos ;
- principios de deontología médica comúnmente admitidos prohíben recoger esta información,

la autorización de comercialización podrá concederse con las siguientes reservas :

- a) el solicitante concluirá, dentro de un plazo especificado por la autoridad competente, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo ;
- b) la especialidad de que se trate sólo se expedirá con receta médica y, en caso necesario, sólo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, de ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada ;
- c) el prospecto y cualquier otra información médica indicarán al médico que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre la especialidad en cuestión.

H. Experiencia posterior a la comercialización

1. Si el medicamento ya está autorizado en otros países, deberá proporcionarse información sobre reacciones adversas al producto en cuestión y a medicamentos que contengan los mismos principios activos, a ser posible en relación con la tasa de utilización. Se incluirá información procedente de estudios a escala mundial referentes a la seguridad del medicamento.

En este sentido, se entiende por reacción adversa una reacción perjudicial y no deseada que se produce a dosis que se emplean normalmente en el hombre a efectos de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar la función fisiológica.
 2. En el caso de vacunas ya autorizadas en otros países, habrá que presentar información sobre la vigilancia de sujetos vacunados para evaluar la prevalencia de la enfermedad en cuestión en comparación con sujetos no vacunados, siempre que se disponga de dicha información.
 3. Cuando se trate de productos alergénicos, se describirá la respuesta en los períodos de exposición incrementada al antígeno.
-