383X0571

28. 11. 83 Diario Oficial de las Comunidades Europeas Nº L 332/11

RECOMENDACIÓN DEL CONSEJO

de 26 de octubre de 1983

relativa a las pruebas para la comercialización de especialidades farmacéuticas

(83/571/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea y, en particular, su artículo 235,

Visto el dictamen del Parlamento Europeo [1],

Visto el dictamen del Comité Económico y Social [2],

Considerando que la Directiva 65/65/CEE [3] ha emprendido la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre especialidades farmacéuticas y que las Directivas 75/318/CEE [4] y 75/319/CEE [5] han proseguido dicha aproximación y han desarrollado los principios establecidos en la Directiva 65/65/CEE;

Considerando en particular que la Directiva 75/318/CEE define el marco general para la experimentación de especialidades farmacéuticas, enumera los diversos tipos de pruebas que deben efectuarse y establece los principios que deben seguirse para la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización de tales especialidades;

Considerando que la experiencia ha demostrado que la realización y el contenido de dichas pruebas deben ser objeto de una descripción más precisa que permita una aplicación idéntica de las directivas comunitarias en la realización de las pruebas y en el examen de las solicitudes por las autoridades nacionales;

Considerando que, en consecuencia, son necesarias notas explicativas para prevenir divergencias de apreciación en la aplicación de las normas y protocolos establecidos en la Directiva 75/318/CEE; que tales notas contribuirán a favorecer la libre circulación de las especialidades farmacéuticas;

Considerando que las pruebas dirigidas a evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia de las especialidades farmacéuticas deben ser constantemente adaptadas a la evaluación de los conocimientos científicos y técnicos sin que ello implique sin embargo un despilfarro de los recursos ni una utilización de los animales de laboratorio más allá de lo estrictamente necesario;

Considerando que es por tanto altamente deseable revisar periódicamente, las notas explicativas para tener en cuenta la evolución de la técnica y elaborar de común acuerdo con las autoridades nacionales, nuevas notas explicativas en función de las prioridades que se presenten;

Considerando que tal progreso en la armonización, esencial en el plano comunitario, favorecerá igualmente el reconocimiento, en el plano internacional, de las pruebas de especialidades farmacéuticas efectuadas de conformidad con dichas notas, evitando así la necesidad de repetir las pruebas en productos destinados a la exportación a terceros países;

Considerando que el Comité farmacéutico y el Comité de específicos farmacéuticos han sido consultados sobre las medidas objeto de la presente Recomendación,

RECOMIENDA A LOS ESTADOS MIEMBROS:

1. velar por que los solicitantes de autorizaciones de comercialización de especialidades farmacéuticas respeten, en lo que se refiere a la realización de las pruebas y a la presentación de los resultados, los principios y la metodología de las notas explicativas que figuran en los Anexos;

2. tramitar y evaluar, de conformidad con dichas notas explicativas, las solicitudes de autorización de comercialización.

Hecho en Luxemburgo, el 26 de octubre de 1983.

Por el Consejo

El Presidente

G. MORAITIS

---

(1) DO nº C 287 de 9. 11. 1981, p. 127.
(2) DO nº C 189 de 30. 7. 1981, p. 39.
(3) DO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.
(4) DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.
(5) DO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

ANEXO I

TOXICIDAD POR ADMINISTRACION CONTINUADA

Nota explicativa relativa a la aplicación del número 2 de la letra B de la Segunda Parte del Capítulo 1, del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, para la concesión de la autorización de comercialización de un nuevo medicamento

1. INTRODUCCION

Estas pruebas tendrán por objeto la obtención de información sobre la toxicidad de un producto previsiblemente destinado a ser administrado de forma continuada, con objeto de permitir la evaluación de los riesgos que resulten de su administración terapéutica, teniendo en cuenta los productos de biotransformación.

La duración de dichas pruebas estará en función de la utilización preconizada en seres humanos o de la duración prevista del periodo de administración. Con objeto de poner en correlación la duración de los estudios de toxicidad crónica con la duración prevista del periodo de administración del fármaco a seres humanos se proponen, a título simplemente indicativo, los periodos siguientes:

Duración prevista del tratamiento	*Duración propuesta de los ensayos toxicidad por administración reiterada*
Una o varias administraciones en un solo día	dos semanas
Administración continuada hasta siete días	cuatro semanas
Administración continuada hasta treinta días	tres meses
Administración continuada más de treinta días	seis meses

Cuando el periodo de administración de la substancia a seres humanos se prevea más prolongado, por ejemplo, en los casos en que una administración discontinua repetida frecuentemente se traduzca en un periodo total de exposición al fármaco de un mes o más en el curso de un periodo de un año, o cuando la retención en el organismo de una dosis única del medicamento fuese prolongada, la duración de la prueba de toxicidad crónica será de seis meses.

Si resultase necesario efectuar pruebas de toxicidad de una duración de tres o seis meses, convendrá efectuar una prueba de toxicidad de subaguda de una duración de dos o cuatro semanas con el fin de establecer la gama de dosis apropiadas para el estudio a largo plazo (ver número 2.5).

En efecto, la administración de una dosis demasiado elevada dejaría muy pocos animales vivos al final del estudio de tres meses o más, mientras que la administración de una dosis demasiado débil impediría la aparición de alteraciones tóxicas.

1.1. Especificaciones generales referentes al estudio de toxicidad por administración continuada

En la Segunda Parte del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, referente a las pruebas toxicológicas y farmacológicas, se precisa que dichos experimentos deberán poner de manifiesto, entre otros cosas los umbrales de toxicidad: «Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán por objeto revelar las alteraciones funcionales y/o patológicas subsiguientes a la administración repetida de la substancia activa o de la asociación de substancias 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 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 examinada y su duración habitual será de 3 a 6 meses.»

Como dichos límites sólo podrán ser determinados una vez que hayan sido rebasados, el estudio de toxicidad por administración continuada deberá orientarse a poner de relieve los síntomas de toxicidad. Ello significará que:

1.1.1. Desde el punto de vista del metabolismo y de la farmacocinética del medicamento, será desable que las especies vivas escogidas para los estudios a largo plazo que deban realizarse antes de la comercialización del producto sean tan próximas al ser humano como sea posible, en la gama habitual de animales de laboratorio normalmente utilizados para las pruebas de toxicidad por administración continuada. Si hubiera diferencias significativas en el metabolismo, deberán ser tenidas en cuenta para la evaluación de los resultados.

1.1.2. En la medida en que ello sea conocido y realizable, será deseable que los órganos-objetivo farmacológicos y los efectos farmacológicos del producto en la especie utilizada sean los mismos que los implicados en el efecto terapéutico previsto para el hombre.

1.1.3. Deberán escogerse la dosis, la vía y la frecuencia de administración que favorezcan la acumulación en el organismo animal de una cantidad del producto y de sus metabolitos que baste para poner en evidencia los efectos nocivos secundarios sobre los órganos-objetivo. En la elaboración del protocolo se tendrá en cuenta la farmacocinética del medicamento.

La administración continuada de un medicamento en dosis suficientemente elevadas podrá dar lugar a las siguientes fases principales:

a) acumulación del fármaco en el organismo hasta llegar a un nivel estacionario;

b) adaptación del organismo a la acumulación del medicamento, en lo que concierne a los órganos-objetivo farmacológicos, a las encimas de biotransformación, o a los mecanismos de excreción;

c) en determinados casos, activación de una vía metabólica secundaria como consecuencia de una sobrecarga de la vía metabólica primaria de desintoxicación con la consiguiente posibilidad de formación de un nuevo metabolito tóxico;

d) aparición de síntomas de toxicidad en el órgano-objetivo, que podrán ir desde fallos en las funciones fisiológicas hasta alteraciones patológicas.

La administración del producto en el marco de un estudio de toxicidad por administración reiterada deberá ser suficiente, desde el punto de vista de la dosis y de la duración, para alcanzar la fase final mencionada en la letra d), de forma que puedan evaluarse el tipo de intoxicación engendrado por la administración de una dosis excesiva, y el múltiplo de la dosis terapéutica que produzca tal intoxicación. En la práctica, no todos los medicamentos podrán ser administrados en dosis que puedan producir una intoxicación del órgano-objetivo. En tales casos, deberá demostrarse que ha sido administrada la máxima dosis posible y que el medicamento ha sido absorbido sistemáticamente.

2. ESPECIFICACIONES REFERENTES AL MEDICAMENTO Y A SU ADMINISTRACION

2.1. Calidad del medicamento

En la medida de lo posible, el principio activo deberá presentar el mismo espectro de impurezas que el producto que se vaya a comercializar. Si, en su forma de administración definitiva, el medicamento presentara impurezas significativamente diferentes en cantidad y en calidad de las del lote sometido a prueba, deberán tomarse nuevas disposiciones para verificar su posible toxicidad. Si el medicamento deviera administrarse por vía oral, podrán ser importantes algunas características físicas del mismo, como por ejemplo, la dimensión de las partículas, por consiguiente, en las pruebas de toxicidad por administración continuada deberán precisarse en cada caso las propiedades físicas y la estabilidad de la substancia utilizada. Cada vez que en una prueba de toxicidad por administración continuada se utilice más de un lote de principio activo, convendrá precisarlo e identificar cada lote. El lote o lotes utilizados en los estudios de toxicidad por administración continuada no deberán tener un grado de pureza superior a la de los lotes destinados al producto acabado. Cuando el medicamento se administre mezclado con los alimentos o con el agua de bebida que se de a los animales de experimentación deberá establecerse la estabilidad del mismo en dichos medios.

Cuando se utilice por primera vez un nuevo excipiente deberá ser estudiado con los mismos criterios que si se tratase de una nueva substancia activa.

2.2. Duración de la administración

La duración de estas pruebas estará en función de la duración del uso terapéutico propuesto en seres humanos (número 1).

2.3. **Vía de administración**

Siempre que ello sea técnicamente realizable, el producto se administrará por la vía prevista para el hombre y será deseable que dicha vía permita demostrar su efecto farmacológico, a falta de lo cual deberá considerarse la utilización de otras vías (la administración por inhalación se tratará en el Apéndice). La cantidad de medicamento absorbido a partir del lugar de administración propuesto deberá ser conocida tras estudios farmacocinéticos. Cuando el producto se administre mezclado con los alimentos o con el agua de bebida que se de a los animales de experimentación, el solicitante deberá demostrar que efectivamente se absorbe una cantidad razonable y bien conocida del medicamento ingerido. En estos casos, será necesario además ajustar periódicamente la cantidad de medicamento contenido en los alimentos o en el agua de bebida para realizar las compensaciones necesarias en función del crecimiento y de los cambios del consumo alimentario.

Además de la toxicidad general, la posibilidad de una toxicidad local en el lugar mismo de la aplicación deberá ser objeto de una gran atención, como por ejemplo en los casos de aplicación cutánea, vaginal, endovenosa, intramuscular, rectal, subcutánea, intra-articular, endorraquídea, conjuntival, intranasal y auricular, o cuando el medicamento sea administrado por inhalación.

2.4. **Frecuencia de administración**

Con determinados productos la acumulación en el organismo hasta llegar a un estado estacionario sólo se produce cuando dichos productos son administrados durante siete días a la semana. Normalmente, la administración de medicamentos a los animales se efectuará sobre esta base. Si esto no fuera posible, deberá darse la razón de ello. Cuando la velocidad de eliminación sea lenta, podrá recurrirse a una administración menos frecuente. Por el contrario, una velocidad de eliminación rápida o una intolerancia gástrica podrán obligar a administrar los productos más de una vez al día.

2.5. **Dosis**

El tratamiento deberá incluir:

a) una dosis fuerte, escogida para provocar la toxicidad en el órgano-objetivo siempre que sea posible o, en su defecto, para provocar una toxicidad no específica o para alcanzar el límite impuesto por el volumen de administración.

   En caso de un estudio de toxicidad de una duración de tres o seis meses será necesario determinar dicha dosis a partir de una prueba de toxicidad subaguda de una duración de dos o cuatro semanas, programada y realizada con objeto de determinar la gama de las dosis;

b) una dosis débil, que baste para provocar un efecto farmacodinámico o el efecto terapéutico deseado, o para producir niveles sanguíneos comparables a los que, según las previsiones, deberían producir dichos efectos en el hombre;

c) una dosis intermedia, por ejemplo, la media geométrica entre la dosis fuerte y la dosis débil;

d) uno o varios lotes testigos apropiados; en determinados casos podrá ser necesario un lote testigo positivo.

Sin embargo, las anteriores observaciones no serán aplicables cuando el propio efecto farmacodinámico sea responsable de la toxicidad; un ejemplo de ello es la hipoglucemia provocada por la administración de agentes antidiabéticos.

El experimentador deberá indicar las razonas que le hayan llevado a elegir dichos niveles de dosis.

2.6. **Promedicamentos**

Cuando el producto administrado sea un promedicamento, su transformación en principio activo deberá demostrarse en la especie utilizada en el estudio.

3. ESPECIFICACIONES REFERENTES A LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACION

3.1. **Especies animales: elección y caracterización**

En la medida de lo posible, las especies animales deberán elegirse sobre la base de su similitud con el ser humano desde el punto de vista de la farmacocinética, incluida la biotransformación del producto (número 1.1.1).

El efecto farmacodinámico del producto deberá demostrarse, si fuera posible, en al menos una de las especies, con objeto de proporcionar la información necesaria respecto al margen que exista entre el efecto terapéutico y el efecto tóxico. El investigador deberá justificar la elección de la especie y de su origen. La utilización de animales SPF deberá aumentar normalmente el valor del estudio.

3.2. **Sexo**

Normalmente deberá utilizarse un número igual de animales machos y de animales hembras.

3.3. **Dimensión de los grupos de experimentación**

Al fijar la dimensión de los grupos de experimentación, deberán tomarse en consideración los elementos siguientes:

a) La dimensión de dichos grupos deberá ser suficiente para hacer aparecer todos los efectos toxicológicos importantes debidos al tratamiento.

b) La dimensión de los grupos deberá ser suficiente para permitir el sacrificio de animales en intervalos dados antes del final de la prueba sin que ello interfiera el análisis estadístico final.

c) La dimensión de los grupos deberá ser suficiente para permitir la conservación de un determinado número de animales al término del tratamiento, con objeto de poder determinar la reversibilidad de las alteraciones tóxicas.

d) Para la determinación de la dimensión de los grupos será asimismo importante el poseer unos buenos conocimientos de base sobre las series de variables que deban estudiarse en las especies y razas utilizadas.

Sin embargo, la dimensión de los grupos de control y de tratamiento estará siempre limitada por factores prácticos y financieros, así como por consideraciones humanitarias.

3.4. **Número de especies**

El fin de los estudios de toxicidad por administración continuada será la elaboración de un modelo animal para la administración continuada de la substancia en el hombre. El valor del modelo para su extrapolación en el hombre dependerá en gran medida del parecido cualitativo entre el modelo animal y el hombre; generalmente, dicho parecido constituye una incógnita. Para reducir toto riesgo de error en la extrapolación en relación con los efectos o la ausencia de efectos propios de tal o tal especie, el investigador deberá recurrir al menos a dos especies, una de ellas no perteneciente al orden de los roedores. La elección de las especies deberá ser justificada (ver número 1.1.1).

4. CONDICIONES DE ESTABULACION DE LOS ANIMALES

Las condiciones de estabulación de los animales deberán ser de alta calidad y se controlarán las condiciones ambientales; su dieta deberá tener una composición constante y perfectamente conocida a lo largo de todo el tratamiento. Las medidas tomadas para conseguir dichas condiciones deberán ser descritas en el informe.

5. OBSERVACIONES

5.1. **Datos de control y datos previos al tratamiento**

Para los pequeños mamíferos será necesario disponer de datos de control de la colonia relativos a todas las variables morfológicas, bioquímicas y fisiológicas. En el caso de los animales de mayor tamaño, deberán obtenerse datos previos al tratamiento de los animales utilizados para el estudio.

5.2. **Controles durante el estudio**

5.2.1. *Control general*

Se efectuará un control general a lo largo de todo el estudio que deberá abarcar los puntos siguientes: consumo de alimentos, peso del cuerpo, hematología, química clínica, análisis de orina, oftalmología, electrocardiograma y comportamiento general. La selección de las técnicas empleadas y la elección de otras pruebas deberán hacerse en función del nivel de los conocimientos científicos en el momento de las pruebas y de la especie animal utilizada. En el caso de los roedores, si se requirieran el electrocardiograma, el examen oftalmológico u otros exámenes específicos, bastará que los mismos se efectúen sobre un número limitado de animales a cada nivel de dosis.

5.2.2. *Frecuencias de los controles*

La frecuencia de los controles, al margen de la fase anterior al tratamiento y del control final, deberá estar en función de las manifestaciones de toxicidad, así como de la farmacocinética del medicamento.

Las pruebas (incluida la recogida de muestras sanguíneas) realizadas durante los controles deberán afectar asimismo a los animales de control, pero no a los animales de experimentación con objeto de que la interpretación final de los resultados de la prueba de toxicidad no pueda ser afectada por ello.

5.2.3. *Consumo de alimentos*

Cuando los productos sean administrados en la comida deberá dedicarse una atención particular al efecto del producto en el consumo de alimentos. Convendrá asimismo tener en cuenta los consiguientes efectos en relación con la ingestión del medicamento.

5.3. **Control final**

Las observaciones finales deberán ser todo lo completas que sea posible. Se deberá practicar una autopsia a todos los animales. Deberá efectuarse la histopatología en todos los órganos y tejidos enumerados en el Apéndice de los animales pertenecientes al grupo de dosis alta y al grupo de control. En los roedores, el examen de los grupos que hayan recibido las dosis más débiles podrá limitarse a los órganos y a los tejidos que presenten alteraciones patológicas en la autopsia. Para las otras especies, cuando se utilicen pocos animales, la histopatología de los tejidos enumerados deberá ser practicada en todos los animales de todas las dosis.

Si los órganos no hubieran sido sometidos a un examen microscópico, deberán prepararse inclusiones de cera o cortes y conservares durante un periodo de cinco años a partir de la fecha de comercialización, a efectos de un posible examen. Las particularidades encontradas en la distribución del medicamento podrán necesitar estudios histopatológicos complementarios.

6. INTERFERENCIA INMUNOLOGICA

El considerable desarrollo de la inmunología y el reconocimiento de su importancia han obligado a prestar atención a la interferencia de los medicamentos con el sistema inmunológico, incluso si dicha interferencia no depende de su actividad prevista. Tal interferencia puede ocasionar efectos secundarios indeseables (interferencia con infecciones, carcinoma). Por tanto, será particularmente importante, al término del estudio de toxicidad, someter el bazo, el timo y determinados ganglios linfáticos a un examen macroscópico y microscópico. Dichos exámenes deberán poner en evidencia todos los efectos de los medicamentos en el sistema inmunitario e indicar por tanto si es necesario proceder a pruebas complementarias.

Habida cuenta de los continuos progresos de los conocimientos en esta materia, las pruebas realizadas para verificar los efectos inmunológicos de un medicamento deberán tener en cuenta el estado de desarrollo de los conocimientos científicos en el momento considerado.

7. CONCLUSIONES

El investigador deberá presentar las oportunas conclusiones de estos estudios.

Apéndice A

Lista de los tejidos que deberán ser sometidos a un examen histológico en el marco de un estudio de toxicidad por administración reiterada

— Lesiones macroscópicas

— Masas de tejidos o tumores (incluidos los ganglios regionales linfáticos)

— Frotis sanguíneo (en caso de anemia, de hipertrofia del timo, de linfadenopatía)

— Ganglios linfáticos

— Glándulas mamarias

— Glándulas salivares

— Esternón, fémur o vértebras (incluida la médula ósea)

— Hipófisis

— Timo

— Tráquea

— Pulmones

— Corazón

— Tiroides

— Esófago

— Estómago

— Intestino delgado (método «swiss roll»)

— Colon

— Hígado

— Vesícula biliar

— Páncreas

— Bazo

— Riñones

— Suprarrenales

— Vejiga

— Próstata

— Testículos

— Ovarios

— Utero

— Encéfalo (secciones horizontales a tres niveles)

— Ojos

— Médula espinal

Apéndice B

Realización de las pruebas de toxicidad por inhalación

1. PREFACIO

Los medicamentos destinados a ser administrados a seres humanos por inhalación podrán hallarse en aerosoles que contengan la sustancia activa en estado líquido o sólido, o bien podrán ser vapores o gases. Estos últimos productos serán utilizados en forma de anastésicos por inhalación, mientras que los aerosoles en general contendrán un medicamento en forma de partículas suspendidas en un gas propulsor que, en principio, deberá ser biológicamente inactivo.

Las pruebas de toxicidad realizadas por inhalación serán necesarias cuando:

a) la farmacocinética de una sustancia administrada por inhalación pueda diferir cualitativa o cuantitativamente de aquella correspondiente a otras vías de administración:

o bien

b) cuando el medicamento y el gas propulsor puedan interactuar en el organismo,

o

c) cuando el producto inhalado pueda ejercer un efecto local en las vías respiratorias a corto plazo, (efecto en la función ciliar u otros signos de irritación local), o a largo plazo (enfisema, bronquitis, afección maligna).

Los aerosoles se utilizarán para la administración de medicamentos que tengan por objeto (i) conseguir un efecto local en el sistema respiratorio, (ii) conseguir efectos sistemáticos utilizando la mucosa de las vías respiratorias para la absorción del compuesto activo, o (iii) evitar la alteración de los medicamentos en el tracto gastro-intestinal.

En determinados casos, los estudios toxicológicos del medicamento podrán haber sido realizados recurriendo a otras vías de administración, de manera que un estudio toxicológico muy completo que interese a otras vías de administración podrá haber sido realizado ya en el momento en que se emprendan los estudios de inhalación. En otros casos, por ejemplo, cuando se trate de componentes que ejerzan una acción local, como los agentes mucolíticos, el estudio toxicológico que utilice otras vías de administración podrá no tener objeto o tener una utilidad muy relativa. Todo programa de estudio toxicológico por inhalación deberá tener en cuenta los datos toxicológicos o farmacológicos ya existentes sobre el producto de que se trate.

2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Los datos sobre las propiedades físicoquímicas de la substancia activa deberán proveerse del mismo modo que para cualquier otro estudio toxicológico. Otras informaciones que se deberán proporcionar afectan a las características del aerosol, en particular a la distribución de la dimensión de las partículas o de las gotitas de la substancia activa y las características físicoquímicas de la substancia o de las substancias utilizadas como gas propulsor.

El propulsor utilizado en dicho estudios deberá ser el mismo que el que esté previsto para el producto final. En caso de utilización de un nuevo propulsor, éste deberá estudiarse como si se tratase de una nueva substancia activa.

3. PROGRAMA DE ADMINISTRACION

3.1. **Administración**

El método de administración dependerá de la naturaleza de la substancia y de la utilización prevista en el hombre. En el transcurso de los estudios de toxicidad aguda, convendrá administrar la substancia directamente en las vías respiratorias por medio de un tubo nasotraqueal o por traqueotomía. Así, la cantidad administrada podrá ser determinada directamente.

En el caso de estudios con exposición de larga duración, será necesario, por regla general, utilizar cámaras de exposición «sólo cabeza» o «sólo nariz», o máscaras de inhalación. En caso de exposición del cuerpo entero, el depósito de substancias en la piel, en partes vellosas o en las vías respiratorias superiores, así

como las cantidades ingurgitadas, deberán ser tomades en consideración para fijar la dosis de substancia que deba administrarse.

Convendrá demostrar que el método de administración permite a la substancia alcanzar el lugar deseado.

3.2. **Nivel de administración**

En los estudios de administración única y continuada deberán utilizarse normalmente tres niveles de dosis y uno o varios grupos de control, según el caso. Se podrán obtener niveles de exposición diferentes modificando la concentración de la substancia inhalada o variando la duración de la exposición. Para la selección del nivel de dosis, deberán aplicarse, e la medida de lo posible, los mismos principios que los que hayan sido utilizados para los estudios de toxicidad por otras vías de administración.

Deberán indicarse las razones que hayan presidido la elección de los diferentes niveles de dosis.

3.3. **Duración del estudio**

Para determinar la duración del estudio deberá tenerse en cuenta, al menos en cierta medida, la exposición a la que deba ser sometido el ser humano.

4. FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

El cuadro metabólico del medicamento administrado por inhalación podrá diferir del cuadro observado cuando se hayan escogido otras vías de administración. El investigador deberá determinar si existen diferencias farmacocinéticas o metabólicas importantes para la interpretación de los estudios toxicológicos realizados por vía de inhalación.

Si se produjera una biotransformación en el propio pulmón, deberá tomarse en consideración la posibilidad de una inducción encimática de este proceso.

5. ANIMALES

Los animales de experimentación utilizados en dichos estudios no deberán estar afectados por infecciones pulmonares y presentar una baja incidencia de otras enfermedades pulmonares.

El número de animales que deba utilizarse en cada grupo deberá fijarse teniendo en cuenta las necesidades del análisis estadístico, la duración del experimento y el número de observaciones, mediciones y sacrificios que deban realizarse durante los periodos de exposición. Entre las especies que se utilicen para todos los estudios por administración reiterada, se escogerá al menos una especie de roedores y otra de no roedores.

6. OBSERVACIONES

Los controles intermedios y los estudios finales deberán realizarse de la manera indicada para los otros estudios de toxicidad. Convendrá conceder una especial atención a todos los efectos locales. Si el medicamento debiera ser administrado de manera continuada, podrán resultar necesarios estudios especiales de la función ciliar y de la microflora.

Examen final

Al término del estudio, todos los animales serán sometidos a una autopsia, y se realizará el examen de sus tejidos como en los otros estudios toxicológicos.

En los estudios de administración por inhalación deberán pesarse los pulmones de todos los animales, y deberán someterse a examen histopatológico muestras de tejidos del aparato respiratorio y del correspondiente tejido linfático, tomadas los niveles de exposición.

7. PRESENTACION DE LOS RESULSTADOS Y CONCLUSIONES

Los resultados deberán ser presentados de la misma manera que en los otros estudios de toxicología y el investigador deberá presentar las oportunas conclusiones del estudio que haya efectuado.

ANEXO II

ESTUDIOS DE LA FUNCION REPRODUCTORA

Nota explicativa relativa a la aplicación de las letras C y D del Capítulo I de la Segunda Parte del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, para la concesión de la autorización de comercialización de un nuevo medicamento

GENERALIDADES

El estudio de los efectos sobre la función reproductora se efectuará en todo nuevo medicamento con objeto de poner de manifiesto posibles efectos sobre el apareamiento o que pudieran entrañar la pérdida de feto, anomalías fetales o alteraciones posteriores de la progenia, como:

i) modificación de la fertilidad o parto de crías anormales debidos a alteraciones de los gametos masculinos y/o femeninos,
ii) interferencia en el desarrollo del óvulo fecundado, en las fases de preimplantación y de implantación,
iii) efectos tóxicos en el embrión,
iv) efectos tóxicos en el feto,
v) modificaciones de la fisiología materna que impliquen efectos secundarios en el embrión o el feto,
vi) efectos en el crecimiento uterino o placentario, o en el desarrollo,
vii) interferencia en el parto,
viii) efectos en el desarrollo postparto, en la lactancia de la progenia y en la lactancia materna,
ix) efectos tardíos en la progenia.

RECOMENDACIONES ESPECIFICAS

En la interpretación de estas notas explicativas conviene tener presente que no se trata de criterios rígidos ni de principios de aplicación universal. Su interpretación, por tanto, deberá ser flexible y adaptada a la utilización propuesta del medicamento. Será necesario justificar la elección de los estudios.

1. ELECCION DE LAS ESPECIES

Los estudios de embriotoxicidad serán efectuados normalmente en dos especies de mamíferos, una de ellas no perteneciente al orden de los roedores. Los estudios de fertilidad y perinatalidad serán efectuados al menos en una especie. Si se supiera que el metabolismo de un medicamento en una especie determinada se parece a su metabolismo en el hombre, será deseable utilizar dicha especie. Será deseable que una de las especies escogidas sea la misma que la escogida para los estudios de toxicidad a largo plazo. Podrán ser útiles estudios en una tercera especie si los resultados obtenidos en las dos especies inicialmente escogidas fuesen contradictorios. Convendrá precisar las especies y las razas utilizadas en dichos estudios.

2. ADMINISTRACION

El medicamento será administrado normalmente a tres niveles posológicos. La dosis máxima deberá permitir habitualmente poner de manifiesto una cierta toxicidad en la madre, por ejemplo, und disminución de peso. La dosis mínima deberá ser suficiente para producir un efecto farmacodinámico parecido al efecto terapéutico buscado o para asegurar niveles sanguíneos comparables a los que sean necesarios para producir el efecto (esta recomendación no se aplicará si el efecto farmacodinámico fuese en sí mismo causa de toxicidad). La dosis intermedia será la media geométrica de las dosis máxima y mínima.

La administración se hará por la vía o vías previstas para la administración clínica.

Los programas de estudio de los efectos de los medicamentos en la función reproductora implicarán en principio:

a) estudios de embriotoxicidad; la administración se hará en dos especies, una de ellas no perteneciente al orden de los roedores, durante toda la duración de la embriogénesis (organogénesis);

b) un estudio de fertilidad (al menos en una especie); se empezará con la administración a animales machos y hembras con la suficiente antelación al apareamiento para que todos los efectos del medicamento en la gametogénesis puedan ser descubiertos. Los animales tratados podrán ser apareados con parejas tratadas, pero en caso de resultado positivo en lo que concierne a un defecto de reproducción, el estudio deberá comenzarse nuevamente con ayuda de animales tratados apareados con parejas no tratadas. Tras el apareamiento, las hembras tratadas continuarán siendo tratadas durante toda la gestación.

   La mitad de las hembras serán sacrificadas durante la gestación preferentemente unos días antes de la fecha prevista del parto, y los fetos serán extraídos por cesárea y examinados. A las hembras restantes se les dejará parir normalmente y criar a sus crías;

c) estudios perinatales, al menos en una especie; el tratamiento deberá cubrir todo el período de gestación que se extiende desde el final de la organogénesis hasta el parto y el período de lactancia hasta el destente.

3. NUMERO DE ANIMALES

Para cada nivel de dosis se utilizará un número de animales suficiente para permitir una válida interpretación de los resultados. Salvo para los primates, los efectivos mínimos propuestos para cada nivel de dosis serán los siguientes:

a) estudios de embriotoxicidad: veinte hembras preñadas para los roedores, doce hembras preñadas para las otras especies;

b) estudios de fertilidad: veinticuatro hembras y veinticuatro machos;

c) estudios perinatales: doce hembras preñadas.

En caso de utilización de una tercera especie, se propondrá que el número de animales tratados y el número de animales testigos sean escogidos de tal manera que del estudio se pueda sacar una conclusión perfectamente clara.

4. ESTABULACION Y REGIMEN ALIMENTICIO

Deberán especificarse todas las condiciones relativas a la estabulación, enjaulado y régimen alimenticio (incluidos los aditivos) de los animales.

5. FARMACOCINETICA

En la realización de los estudios de reproducción convendrá tener en cuenta la farmacocinética del medicamento en la hembra embarazada. Deberá determinarse el grado de exposición del feto al medicamento, en la medida en que ello sea técnicamente posible.

6. EVALUACIONES

a) Los fetos llevados por hembras tratadas durante la embriogénesis serán examinados tras el sacrificio de las madres y la extracción de los fetos por cesárea. Se tomará nota del número de cuerpos amarillos, de puntos de implantación (puntos de implantación visibles y puntos de implantación determinados por método específico, como por ejemplo, el método de Salewsky), de resorciones, así como el peso y el sexo de cada feto. Se examinará cada feto desde el punto de vista de las anomalías externas y se efectuará asimismo un adecuado examen del esqueleto y/o de las vísceras en todos los fetos. Cada vez que se observen anomalías evidentes se procederá a efectuar exámenes complementarios apropiados. Los niveles de resorción anormalmente elevados merecerán una particular atención, pues podrían indicar la necesidad de estudios complementarios en busca de efectos teratógenos en la fases precoces de la gestación.

b) En el estudio de fertilidad, los fetos de las hembras sacrificadas durante la gestación, serán extraídos por cesárea y se tomará nota del número de cuerpos amarillos, de lugares de implantación, de resorción, así como el peso y el sexo de cada feto. En cada uno de los fetos se buscarán anomalías del esqueleto y/o de las vísceras.

En las hembras tratadas durante el estudio de fertilidad a las que se haya dejado parir y criar su camada hasta el destete, se guardará un número suficiente de crías con vistas a que puedan alcanzar la madurez, de manera que se pueda proceder a exámenes ulteriores. Se evaluarán los efectos tardíos del medicamento en la progenie en términos de anomalías de audición, de visión y de comportamiento. Se determinará la capacidad de reproducción de la progenie permitiendo al menos que un macho y una hembra de cada camada de los animales tratados se reproduzcan y den origen a una camada (no está previsto el apareamiento entre hermano y hermana).

c) Las hembras tratadas durante los períodos anterior y posterior al parto deberán parir espontáneamente. La progenie será examinada en el momento del destete.

Todos los animales sacrificados al final de la lactancia serán sometidos a una autopsia completa. En determinados casos, se mantendrá con vida a una parte de la progenie hasta la madurez a fin de evaluar su capacidad de reproducción y de determinar los efectos tardíos del medicamento en términos de anomalías del comportamiento, de la audición y de la visión.

7. CONCLUSIONES

El investigador deberá sacar conclusiones generales del resultado de estos estudios indicando:

a) que no hay evidencia de que el medicamento tenga efectos nocivos en la función reproductora,

o

b) que hay evidencia de que el medicamento tiene efectos nocivos en la función reproductora que deberán ser especificados,

o

c) que los datos no permiten sacar conclusiones.

Si se hubieran omitido determinados estudios, el investigador deberá justificar dicha omisión.

Apéndice

Duración de la gametogénesis

En los estudios sobre los roedores, el tratamiento del macho deberá durar al menos sesenta días y el de la hembra al menos catorce días, antes del apareamiento. Al principio del tratamiento, los animales deberán tener unos catorce días de edad. En el estado actual de los conocimientos científicos, dichas cifras son considerades aceptables.

ANEXO III

PODER CANCERIGENO

Nota explicativa relativa a la aplicación de la letra E de la Segunda Parte del Capítulo I del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, para la concesión de la autorización de comercialización de un nuevo medicamento

La prueba más evidente de que un compuesto químico presenta un riesgo carcinógeno para el hombre es de orden epidemiológico, aunque la mayor parte de los productos reconocidos como carcinógenos en el hombre lo sean tambien para los animales de laboratorio. No está demostrado que todas las substancias carcinógenas para el animal lo sean también para el hombre, pero es difícil afirmar que un compuesto no es carcinógeno para el hombre cuando su carcinogenidad haya sido demostrada en pruebas con animales.

La extrapolación al hombre es un proceso difícil, a veces arbitrario; lo ideal sería analizar los mecanismos implicados en el aumento de la frecuencia de los tumores experimentales y determinar si tales mecanismos, implicando vías bioquímicas específicas y conduciendo a la formación del verdadero carcinógeno, pudieran ser aplicados al hombre. Los criterios en los que se basa la extrapolación pueden variar según el agente considerado, el uso que se proyecte hacer de él, la dosis y el modo de administración, por una parte, y las especies, las localizaciones, la frecuencia de los tumores y la dosis experimental requierda, por otra.

La probabilidad de un riesgo carcinógeno en el hombre aumenta cuando hay una fuerte producción de tumores malignos en un tejido determinado en el momento en que se administra al animal de laboratorio la substancia de que se trata por la vía que será utilizada en el hombre y en una dosis igual o más débil que la que determina la toxicidad mínima. Sin embargo, como no hay prueba convincente de la existencia de un umbral, el aumento del número de tumores benignos o de tumores malignos como consecuencia de dosis más fuertes o la reducción del período de latencia, deberá interpretarse como elementos de un posible riesgo para el hombre. En tales circunstancias, el agente carcinógeno será considerado generalmente menos activo y el riesgo podrá ser más fácilmente cotejado con las ventajas asociadas al empleo terapéutico de dicho compuesto.

1. NECESIDAD DE ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD

Los estudios de carcinogenicidad serán necesarios generalmente en los casos siguientes:

a) cuando el medicamento sea susceptible de ser administrado regularmente al paciente durante un período substancial de su vida (de forma continua durante un mínimo de seis meses, o de modo frecuente y discontinuo, de manera que la exposición total sea la misma)

o

b) cuando la estructura química de la substancia haga sospechar un efecto carcinógeno potencial

o

c) cuando una substancia pueda provocar dudas en razón:

i) de determinados aspectos particulares de su actividad biológica (por ejemplo, pertenencia a una clase terapéutica de la que varios miembros hayan producido resultados carcinógenos positivos),

ii) de las modalidades de su toxicidad o de su acumulación a largo plazo (del medicamento o de los metabolítos) puestas de manifiesto en estudios anteriores,

iii) de los resultados de las pruebas de mutagenicidad y/o de carcinogenicidad a corto plazo.

Las pruebas de carcinogenicidad no se considerarán necesarias cuando la substancia de que se trate sea utilizada sólo en enfermos cuay esperanza de vida sea más breve que el tiempo necesario para que la sustancia manifieste su carcinogenicidad en el hombre. Si las circunstancias cambiaran y un medicamento de esta última categoría fuese utilizado para tratar afecciones menos graves, las pruebas de carcinogenicidad resultarán necesarias. Las substancias insolubles que no sean absorbidas podrán no necesitar estudios formales de carcinogenicidad.

2. ELECCION DE LAS ESPECIES Y DE LAS RAZAS

Los estudios de carcinogénesis, cuando sean necesarios, deberán ser realizados normalmente en dos especies. El comportamiento metabólico del medicamento deberá ser conocido en las especies utilizadas y, preferentemente, deberá presentar parecidos con su metabolismo en el hombre. Se tendrán en cuenta las reacciones conocidas de las especies y de las razas a productos químicos similares. Se evitará utilizar especies y razas que presenten normalmente una alta recuencia de aparición de tumores espontáneos. Los investigadores escogerán especies y razas sensibles a uno o varios carcinógenos. No será necesario efectuar sistemáticamente controles positivos, pero se anotará la frecuencia de tumores espontáneos de las razas utilizadas.

3. TRATAMIENTO

a) *Vía y frecuencia de administración*

En la medida de lo posible, la administración deberá hacerse por la vía prevista en terapéutica humana. En caso de necesidad se proporcionará la prueba de absorción del producto. Normalmente, la frecuencia de administración será diaria.

b) *Niveles de dosis*

Normalmente, las pruebas de carcinogenicidad deberán efectuarse a tres niveles posológicos. La dosis máxima deberá provocar un efecto tóxico mínimo, por ejemplo una pérdida de peso del 10%, o un defecto de crecimiento, o un efecto tóxico mínimo en el órgano-objetivo. El efecto tóxico en un órgano-objetivo será demostrado por una perturbación de las funciones psicológicas normales y finalmente por alteraciones patológicas. La dosis mínima deberá ser del orden de dos a tres veces la dosis terapéutica humana máxima o la dosis que produzca un efecto farmacológico en los animales. La dosis intermedia será la media geométrica entre la dosis máxima y la dosis mínima.

Podrán darse excepciones a estos principios, por ejemplo, cuando la dosis tóxica del producto sea muy superior a la dosis terapéutica; en dichos casos, y en la medida en que esto sea técnicamente realizable, la dosis máxima podrá fijarse en cien veces la dosis terapéutica humana.

4. ASPECTOS PRACTICOS

Los animales deberán gozar inicialmente de buena salud y conservarse en dicho estado a lo largo de todo el estudio. Será indispensable para ello óptimos niveles de estabulación. Se tomarán precauciones especiales cuando se prueben carcinógenos inhalables o volátiles.

La calidad farmacéutica del lote o lotes utilizados deberá ser claramente especificada.

a) *Edad de los animales al comienzo del estudio*

Los estudios de carcinogenicidad deberán empezar en cuanto sea posible tras el destete, es decir, en cuanto los animales estén habituados a us régimen alimenticio y a su entorno.

b) *Duración de los estudios*

Actualmente, se recomienda hacer estudios durante veinticuatro meses en la rata y dieciocho meses en el ratón y el hámster. Cuando la tasa de supervivencia sea elevada se estará en condiciones de prolongar los estudios a treinta meses en la rata y a veinticuatro meses en el ratón, e incluso durante toda la vida de los animales, es decir, hasta una tasa de supervivencia del 20% de los animales testigos.

c) *Número de animales por grupo*

Para las pruebas de rutina con el ratón, la rata y el hámster se aconseja utilizar cincuenta animales de cada sexo por grupo tratado, y dos grupos de control de cincuenta animales de cada sexo, a los que se administrará el excipiente sólo por la misma vía (en la mayor parte de los casos, el medicamento se mezclará con la comida).

d) *Régimen alimenticio*

Los alimentos para animales que se encuentran en el comercio son variables; deberán tomarse medidas para conseguir un régimen tan uniforme como sea posible durante toda la duración del estudio de carcinogenicidad. Deberá facilitarse la composición completa del régimen.

5. CONTROLES COMPLEMENTARIOS

Los estudios de carcinogenicidad deberán programarse con objeto de obtener un máximo de informaciones de los animales de experimentación, sin que ninguna investigación efectuada con el fin de recoger informaciones toxicológicas suplementarias deba comprometer el objetivo principal, que consiste en la evaluación del potencial carcinógeno del medicamento. Los datos sobre la absorción, la distribución y el metabolismo del producto, así como la cuestión de su posible acumulación o de su efecto inductor encimático deberán obtenerse en otros estudios de toxicidad.

6. ESQUEMA ESTADISTICO DEL ESTUDIO

Será necesario escoger un plan experimental apropiado y en particular:

i) las jaulas que contengan a los animales en tratamiento y a los de control deberán ser repartidas en el animalario de tal forma que se eviten alteraciones de los resultados imputables a factores ambientales;

ii) los animales serán repartidos al azar en las unidades experimentales (por ejemplo, las jaulas) y deberá describirse claramente el método utilizado para efectuar dicha distribución al azar;

iii) si por razones prácticas imputables a la utilización de un número elevado de animales se decidiera escalonar el comienzo del estudio, será deseable que todos los grupos estén representados en cada comienzo de estudio por igual número de animales; cuando esto ocurra, deberá mencionarse el momento en que comience el estudio de los diferentes grupos de animales.

7. EXAMENES QUE DEBERAN PRACTICARSE AL TERMINO DE LA PRUEBA

7.1. Autopsia

Se deberá proceder a la autopsia completa de todos los animales muertos en el curso del experimento o sacrificados en razón de un mal estado general.

Al final de la prueba, todos los animales supervivientes deberán ser sacrificados, y cada uno de ellos deberá ser sometido a una autopsia completa. Los efectos tóxicos comprobados en el curso de pruebas anteriores podrán indicar aquellos puntos que deberán ser objeto de investigaciones particulares. Análisis hematológicos y bioquímicos podrán facilitar la interpretación de las lesiones observadas.

7.2. Histopatología

7.2.1. *Detección de la carcinogenicidad*

i) Se procederá a efectuar un examen microscópico de todos los tejidos y órganos enumerados en la lista y tomados de todos los animales tratados con dosis fuerte y de todos los animales de control, así como

ii) de los tejidos de cualquier animal, de cualquier grupo, en el que se hayan descubierto en la autopsia lesiones macroscópicas, cualesquiera que éstas sean.

Si los resultados obtenidos en la letra i) indicaran que se hubieran formado tumores en uno o varios órganos o tejidos, convendrá examinar,

iii) los tejidos y órganos tratados con dosis media o débil, incluso si resultaran normales desde el punto de vista macroscópico.

Todos los tejidos enumerados de todos los animales muertos o sacrificados en el curso del estudio deberán ser sometidos a un examen macroscópico.

7.2.2. *Detección de la toxicidad*

Los efectos tóxicos descubiertos en el curso de pruebas anteriores podrán revelar asepctos particulares que deban estudiarse.

Para la interpretación de todas las lesiones observadas podrán ser útiles análisis hematológicos y bioquímicos. Se deberá conceder una particular atención al lugar de administración del medicamento, si fuera administrado por una vía que no sea la oral.

8. PRINCIPIOS QUE REGIRAN LA EXPOSICION DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD

8.1. Definiciones

Un neoplasma maligno es un neoplasma constituido por una población de células anormales que invade los tejidos cercanos, caracterizada por una multiplicación anárquica y generalmente muy rápida, así como por otros caracteres morfológicos y funcionales peor definidos.

Un neoplasma maligno es un neoplasma que invade los tejidos cercanos y desarrolla metástasis. De una manera general, se considera que un tumor es benigno o maligno sobre la base de sus características histopatológicas y en la correlación establecida por el pataólogo entre tales características y el comportamiento biológico observado en experiencias anteriores en tumores que presentaban características comparables.

Para describir los tumores, se utilizará la terminología histopatológica convencional anteniéndose a clasificaciónes bien definidas (Organización Mundial de la Salud, por ejemplo).

8.2. Presentación de los resultados

Convendrá en primer lugar resumir por separado los resultados obtenidos en cada uno de los grupos de tratamiento y de los grupos testigo, ditinguiendo los sexos e indicando:

1) el número de animales examinados, así como los resultados de los exámenes individuales macro y microscópicos;

2) el número (y el porcentaje) de animales que presentan tumores precisando en cada caso el tipo y el tejido atacado y, en la medida de lo posible, distinguiendo entre tumores benignos y tumores malignos;

3) en el caso de animales que presenten uno o varios tumores del mismo tipo, la frecuencia de distribución del número total de tumores descubiertos en el animal y del número total de tumores malignos en el animal; si los tumores no pudieran ser contados, se utilizará un método de evaluación de la multiplicidad de los tumores;

4) la fecha de la muerte de cada uno de los animales;

5) la fecha de formación de toda masa de tejidos (descubierta por palpación), su desarrollo y, en su caso, su histopatología.

9. ANALISIS DE LOS DATOS

El método de análisis y las pruebas de importancias estadística utilizadas deberán ser las apropiadas para el tipo de datos y para el esquema experimental de base. Los métodos estadísticos utilizados serán expuestos claramente.

Los resultados se expresarán de la siguiente forma:

i) número total de animales atacados por tumores,

ii) número total de tumores,

iii) número total de tumores que afecten a un tejido determinado,

iv) número total de tumores considerados malignos,

v) período de latencia antes de la aparición de tumores (se utilizarán métodos actuariales).

El análisis versará sobre:

a) la evaluación de la existencia de un efecto cualquiera de la substancia estudiada, tal como resulte de la comparación entre la respuesta de los tres grupos de tratamiento, considerados como un conjunto, y la de los grupos de control, considerados igualmente en su conjunto;

b) la evaluación para cada efecto comprobado de la existencia de una relación efecto-dosis tal como pudiera aparecer en la comparación de las respuestas de los grupos tratados con dosis débil, media y fuerte.

Será aconsejable consultar a un especialista en estadística para evaluar la influencia de otros factores, tales como la muerte de los animales de resultas de otras afecciones y el sacrificio prematuro de los animales por la detección clínica de tumores. Las pruebas especiales de significación estadística que haya que utilizar para establecer la prueba de un efecto o la existencia de una relación efecto-dosis se omiten intencionadamente. Los datos experimentales podrán requerir un método de análisis diferente de una experiencia a otra.

Se considerará que la substancia estudiada puede aumentar el riesgo de transformación neoplástica si una de la respuestas anteriores fuera aumentada materialmente (o si el tiempo de latencia fuera substancialmente disminuido). Se considerará que el compuesto actúa con mayor eficacia en los animales si varias de las respuestas citadas fueran modificadas y si hubiera una prueba tanto de la presencia del efecto como de una respuesta efecto-dosis. Un aumento de la frecuencia de aparición de tumores en los animales tratados en comparación con los animales de control deberá ser tomado en consideración cualquiera que fuera el mecanismo supuesto o demostrado para el desarrollo de dichos tumores, pero cualquier circunstancia particular deberá ser identificada y anotada. Podrá tratarse, por ejemplo, de mecanismos característicos de una especie (griseofulvina y metabolismo de las profirinas en los ratones), de una fuerte estimulación de las glándulas endocrinas (particularmente en el perro) o bien incluso del desarrollo de caracteres particulares en las especies objeto de las pruebas (cálculos vesicales en la rata).

Diferentes circunstancias pueden llevar a:

i) un aumento de la frecuencia o una reducción del plazo de aparición de los tumores malignos,

ii) un aumento de la frecuencia de los tumores benignos,

iii) la inducción de tumores localizada en el lugar de inyección.

10. UTILIZACION DE LAS PRUEBAS DE CARCINOGENESIS A CORTO PLAZO

Convendrá someter los nuevos productos a pruebas de mutagenicidad. Sin embargo, las técnicas disponibles para determinar el poder mutágeno o cancerígeno de las substancias químicas mediante pruebas a corto plazo no pueden substituir a las pruebas clásicas de carcinogénesis en animales para determinar el potencial carcinógeno de un medicamento. Incluso la obtención de resultados positivos en pruebas a corto plazo implicará siempre la necesidad de efectuar estudios convencionales de carcinogénesis si el desarrollo del medicamento tuviera que ser proseguido. Los estudios que den resultados negativos no dispensarán de realizar los estudios clásicos cuando estos últimos estén indicados por las razones expuestas en el apartado 1 anterior.

11. CONCLUSIONES

Corresponderá al experimentador el sacar las conclusiones de dichos estudios.

Apéndice

Lista de los tejidos que deberán ser sometidos a examen histológico en las pruebas de carcinogenicidad

— Lesiones macroscópicas

— Masas de tejidos o tumores (incluidos los ganglios regionales linfáticos)

— Frotis sanguíneo (en caso de anemia, de hipertrofia del timo, de linfadenopatía)

— Ganglios linfáticos

— Glándulas mamarias

— Glándulas salivares

— Esternón, fémur o vértebras (incluida la médula ósea)

— Hipófisis

— Timo

— Tráquea

— Pulmones

— Corazón

— Tiroides

— Esófago

— Estómago

— Intestino delgado (método «swiss roll»)

— Colon

— Hígado

— Vesícula biliar

— Páncreas

— Bazo

— Riñones

— Suprarrenales

— Vejiga

— Próstata

— Testículos

— Ovarios

— Utero

— Encéfalo (secciones horizontales a tres niveles)

— Ojos

— Médula espinal

ANEXO IV

ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA Y DEL METABOLISMO EN LOS ANIMALES DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA SEGURIDAD

Nota explicativa relativa a la aplicación de las letras F y G del Capítulo I de la Segunda Parte del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, para la concesión de la autorización de comercialización de un nuevo medicamento

1. INTRODUCCION

La presente nota concierne a la evolución en el tiempo de la absorción, de la distribución, de la excreción y del metabolismo de nuevos medicamentos desde el punto de vista de su seguridad. Dichos datos son esenciales en numerosas fases de evaluación de un medicamento, por ejemplo para:

a) determinar los niveles del medicamento y de sus metabolitos, así como su cinética en la sangre, en los líquidos biológicos y en los órganos;

b) obtener informaciones sobre la relación entre la toxicidad en el órgano-objetivo y la concentración del medicamento en la sangre, en los líquidos orgánicos y en los órganos;

c) evaluar la posibilidad de inducción encimática y de acumulación del medicamento en caso de administración repetida;

d) seleccionar, en la medida de lo posible, las especies animales que deban utilizarse en el marco de los estudios toxicológicos sobre la base de la semejanza de su farmacocinética con la del hombre, y determinar la aplicabilidad de los resultados de dichos estudios toxicológicos al hombre.

2. CARACTERISTICAS DEL MEDICAMENTO

Deberá proporcionarse información detallada sobre las propiedades físicas y químicas del medicamento, así como sobre la estabilidad del preparado.

En caso de utilización de un medicamento marcado, deberán indicarse la posición del marcaje en la molécula y la actividad específica de la substancia. Convendrá tener en cuenta, en la elección de la posición del marcaje, su metabolismo probable.

3. METODOS

Los datos referentes a los niveles del medicamento y de sus metabolitos en la sangre, en los líquidos biológicos, en los órganos y en las excreciones podrán obtenerse por métodos físicos, químicos o biológicos, El investigador deberá justificar detalladamente los métodos empleados, su validez y su reproductibilidad, incluida su especificidad, su precisión y su exactitud (el estudio de la evolución en el tiempo de los efectos farmacodinámicos podrá proporcionar útiles informaciones suplementarias).

En caso de utilización de medicamentos marcados, deberá tenerse presente que el trazador medido en los líquidos biológicos puede no corresponder al del medicamento no modificado, y que puede incluir metabolitos o derivados de conjugación marcados. No deberá ignorarse la posibilidad de un intercambio isotópico con los compuestos endógenos.

4. ESPECIES

Por regla general, las especies animales utilizadas en dichos estudios serán las que se empleen corrientemente en el laboratorio para los estudios farmacológicos y toxicológicos. Si fueran seleccionadas otras especies, convendrá indicar la razón de dicha selección.

Un estudio preliminar de la cinética y del metabolismo del medicamento en un pequeño número de pacientes humanos podrá proporcionar información útil para la elección de la especie animal que deba utilizarse para los estudios de toxicidad por administración continuada.

5. ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO

En la medida de lo posible, las dosis y las vías de administración deberán tener en cuenta el uso clínico previsto para el medicamento. Una de las vías de administración seleccionadas deberá garantizar la absorción del medicamento, si ello correspondiera al uso que se espera hacer de él en el hombre.

6. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

Deberán proporcionarse informaciones sobre los puntos siguientes:

i) absorción (fracción absorbida y velocidad),

ii) distribución en los principales órganos y tejidos y evolución en el tiempo en los líquidos biológicos,

iii) período de actividad en la sangre, en el plasma y en el suero,

iv) fijación protéica en el plasma,

v) caracterización del perfil metabólico en los excreta y, si ello fuera realizable, identificación de los principales metabolitos,

vi) vía y evolución en el tiempo de la eliminación del medicamento y de sus metabolitos,

vii) si la excreción biliar fuera la vía de eliminación más importante, deberá investigarse la posibilidad de un ciclo enterohepático,

viii) deberá intentarse un balance cualitativo de la dosis administrada,

ix) deberá investigarse la posibilidad de una inducción encimática. Si se descubriera que tal inducción se produce, se examinará su importancia en función de la utilización prevista del medicamento.

7. CONCLUSIONES

De estas pruebas se sacarán las conclusiones apropriadas, teniendo en cuenta los objetivos indicados en el número 1.

ANEXO V

ASOCIACIONES FIJAS DE MEDICAMENTOS

Nota explicativa relativa a la aplicación del número 2 de la letra C de la Tercera Parte del Capítulo II del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, para la concesión de la autorización de comercialización de un nuevo medicamento

1. JUSTIFICACION

Los solicitantes estarán obligados a justificar la asociación particular de principios activos que sea propuesta. Tales medicamentos sólo serán aceptados si la asociación propuesta se funda en principios terapéuticos válidos.

Convendrá evaluar las ventajas potenciales de cualquier asociación fija en relación a sus inconvenientes en el plano clínico, para determinar si cumple las exigencias de las normas y protocolos en materia de eficacia y seguridad.

Las ventajas potenciales de las asociaciones fijas incluyen:

1) la mejora de la relación efectos terapéuticos/tóxicos, por ejemplo, como consecuencia del reforzamiento del efecto terapéutico;

2) la simplificación de la terapia, que conduce a una mejor aceptación por parte del paciente.

Los inconvenientes de las asociaciones medicamentosas específicas incluyen:

1) el hecho de que, aún respondiendo a las necesidades del paciente medio, la asociación es pocas veces formulada de la manera que mejor corresponde a las necesidades individuales;

2) la acumulación de reacciones adversas.

En principio, las asociaciones podrán no ser consideradas racionales si el período de actividad biológica y/o la duración de su acción difirieran de forma significativa. Sin embargo, este principio no se aplicará necesariamente cuando se pruebe que la asociación es clínicamente válida a pesar de las diferencias existentes en dicho ámbito (por ejemplo, si un componente estuviera destinado a facilitar la absorción del otro o si los distintos componentes estuvieran destinados a producir sus efectos sucesivamente).

La inclusión de una substancia para contrarrestar el efecto adverso de uno de los otros componentes podrá ser considerada justificada, a condición de que la reacción adversa aparezca comúnmente.

La inclusión de un componente destinado a provocar efectos secundarios desagradables, como medio de prevenir los abusos, no es deseable.

Las substancias que tengan una gama posológica crítica o un índice terapéutico débil no aptas generalmente para su inclusión en asociaciones fijas de medicamentos.

2. INDICACIONES

Las indicaciones pretendidas para la asociación de medicamentos deberán ser tales que la presencia de cada componente esté justificada para cada una de las indicaciones. La preparación deberá estar formulada de forma que la cantidad y la proporción de cada uno de sus componentes sean apropiadas a todos los usos recomendados.

Es evidente que, una «indicación» deberá corresponder a un estado patológico, a trastornos funcionales, a un síndrome o a una entidad patológica muy claros. Los diferentes componentes de una asociación podrán tener por objeto la atenuación simultánea de los diferentes síntomas del estado de que se trate, pero cada síntoma individual no deberá ser considerado una indicación en lo que concierne a la asociación fija, dado que también pudiera estar presente en el caso de otras afecciones y que para el tratamiento de este único síntoma los otros componentes pueden no tener utilidad alguna.

3. SEGURIDAD Y EFICACIA

Es posible distinguir entre la extensión de los estudios exigidos para las asociaciones específicas que sean muy parecidas a asociaciones ya utilizadas corrientemente, a condición de que estén sostenidas por una documentación completa y fiable, y la aquellos estudios exigidos para las asociaciones que sean esencialmente nuevas (porque los medicamentos de que se trate no sean asociados habitualmente, porque la composición cuantitativa sea inhabitual o porque uno de los componentes sea enteramente nuevo).

Por regla general, los estudios de seguridad de las asociaciones de medicamentos deberán hacerse en animales (con las mismas proporciones de principios activos que en las asociaciones de que se trata). Dichos estudios no serán exigidos cuando todos los componentes hayan sido utilizados frecuentemente y de manera segura en el hombre, durante un período prolongado, en asociaciones idénticas o muy similares, y cuando exista sobre estas últimas una documentación válida.

La eficacia y la seguridad de una asociación fija de medicamentos, deberán haber sido estudiadas en el hombre. En los casos de asociaciones conocidas, podrán aceptarse datos bibliográficos muy fundados. toda nueva asociación deberá ser sometida a pruebas clínicas para definir el papel desempeñado por cada uno de sus componentes en el conjunto.

4. INTERACCIONES

La posibilidad de interacción entre los componentes deberá ser prevista siempre. Cuando una interacción farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica parezca posible, el solicitante deberá proporcionar datos que prueben que dicha interacción no se produce, o que está bien definida y es conocida.

5. EFECTOS NEGATIVOS

Cuando haya motivos para creer que una asociación fija de medicamentos pueda ser más nociva que útil o que pueda producir efectos negativos más frecuentes que si cada uno de sus componentes fuese administrado individualmente, el solicitante deberá proporcionar la prueba de que ello no ocurre en el uso terapéutico o que las ventajas de la asociación (por ejemplo, una eficacia acrecentada), prevalecen sobre los inconvenientes citados.

6. POSOLOGIA

La asociación de medicamentos deberá ser segura y eficaz en toda la gama de las dosis recomendadas.

7. PREPARADOS FARMACEUTICOS PRESENTADOS CONJUNTAMENTE EN UN MISMO ENVASE

Los principios aplicables a las asociaciones de medicamentos lo son también a la evaluación de los preparados que contengan diferentes productos medicinales presentados conjuntamente en un mismo envase y destinados a una administración simultánea o sucesiva.

8. COMBINACIONES Y COMPLEJOS QUIMICOS

A los efectos de las presentes disposiciones las substancias de este tipo que se disocien antes de la absorción en dos o varios componentes activos, podrán ser consideradas como asociaciones fijas de dichas substancias más que como entidades químicas.