

RICHTLINIE DES RATES

vom 22. Dezember 1986

zur Änderung der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten

(87/19/EWG)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, insbesondere auf Artikel 100,

auf Vorschlag der Kommission ⁽¹⁾,

nach Stellungnahme des Europäischen Parlaments ⁽²⁾,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽³⁾,

in Erwägung nachstehender Gründe :

Die Versuche mit Arzneispezialitäten müssen regelmäßig dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepaßt werden, um einen optimalen allgemeinen Gesundheitsschutz in der Gemeinschaft sicherzustellen.

Um diesen optimalen Gesundheitsschutz zu erreichen, dürfen die für die pharmazeutische Forschung aufgewendeten Mittel nicht für Versuche vergeudet werden, die veraltet oder Wiederholungen aufgrund unterschiedlicher Einschätzung des wissenschaftlichen und technischen Wissensstandes in den einzelnen Mitgliedstaaten sind.

Aus ethischen Gründen sollten die bestehenden Methoden, sobald es der wissenschaftliche und technische Fortschritt erlaubt, durch solche ersetzt werden, bei denen möglichst wenig Labortiere verwendet werden.

Daher ist es wichtig, daß ein Verfahren eingeführt wird, um die Anforderungen, die im Anhang der Richtlinie 75/318/EWG ⁽⁴⁾, in der Fassung der Richtlinie 83/570/EWG ⁽⁵⁾, an Versuche mit Arzneimitteln gestellt werden, rasch an den technischen Fortschritt anzupassen ; dies muß in enger Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten und der Kommission in einem Ausschuß für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten an den technischen Fortschritt erfolgen.

Die Anforderungen an Versuche mit Arzneimitteln müssen auch unter Berücksichtigung der Weiterentwicklung der Versuchsmethoden und der von der Gemein-

schaft oder im internationalen Arzneimittelhandel anerkannten Grundsätze der Guten Laborpraxis rasch nach demselben Verfahren überprüft werden können —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN :

Artikel 1

Die Richtlinie 75/318/EWG wird wie folgt geändert :

1. Folgende Artikel werden eingefügt :

„Artikel 2a

Änderungen, die erforderlich werden, um den Anhang an den technischen Fortschritt anzupassen, werden nach dem Verfahren des Artikels 2c vorgenommen.

Gegebenenfalls schlägt die Kommission dem Rat eine Revision des Verfahrens nach Artikel 2c vor, bei der die Modalitäten der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse entsprechend ihrer Festlegung berücksichtigt werden.

Artikel 2b

(1) Es wird ein Ausschuß für die Anpassung der Richtlinien zur Beseitigung der technischen Handelshemmnisse auf dem Gebiet der Arzneispezialitäten an „Ausschuß“ technischen Fortschritt eingesetzt, im folgenden ‘Ausschuß’ genannt, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und in dem ein Vertreter der Kommission den Vorsitz führt.

(2) Der Ausschuß gibt sich eine Geschäftsordnung.

Artikel 2c

(1) Wird auf das Verfahren dieses Artikels Bezug genommen, so befaßt der Vorsitzende des Ausschusses diesen von sich aus oder auf Antrag des Vertreters eines Mitgliedstaats.

(2) Der Vertreter der Kommission unterbreitet dem Ausschuß einen Entwurf der zu treffenden Maßnahmen. Der Ausschuß nimmt zu diesem Entwurf innerhalb einer Frist, die der Vorsitzende entsprechend der Dringlichkeit der Frage festsetzen kann, Stellung. Die Stellungnahme kommt mit qualifizierter Mehrheit zustande, wobei die Stimmen der Mitgliedstaaten nach Artikel 148 Absatz 2 des Vertrages gewogen werden. Der Vorsitzende nimmt an der Abstimmung nicht teil.

⁽¹⁾ ABl. Nr. C 293 vom 5. 11. 1984, S. 4.

⁽²⁾ ABl. Nr. C 36 vom 17. 2. 1986, S. 152.

⁽³⁾ ABl. Nr. C 160 vom 1. 7. 1985, S. 18.

⁽⁴⁾ ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 1.

⁽⁵⁾ ABl. Nr. L 332 vom 28. 11. 1983, S. 1.

- (3) a) Die Kommission erläßt die in Aussicht genommenen Maßnahmen, wenn sie der Stellungnahme des Ausschusses entsprechen.
- b) Entsprechen die in Aussicht genommenen Maßnahmen nicht der Stellungnahme oder ist keine Stellungnahme ergangen, so schlägt die Kommission dem Rat unverzüglich die zu treffenden Maßnahmen vor. Der Rat beschließt mit qualifizierter Mehrheit.
- c) Hat der Rat nach Ablauf einer Frist von drei Monaten, nachdem ihm der Vorschlag übermittelt worden ist, keine Maßnahme beschlossen, so erläßt die Kommission die vorgeschlagenen Maßnahmen."
2. Der erste Teil des Anhangs „Physikalisch-chemische, biologische oder mikrobiologische Versuche mit Arzneispezialitäten" wird wie folgt geändert :
- a) Unter Buchstabe A wird folgende Nummer eingefügt :
- „4. Es müssen Aussagen über die Wahl der Zusammensetzung, der Bestandteile und der Behältnisse gemacht werden, die durch Ergebnisse aus der galenischen Entwicklung zu begründen sind. Wirkstoffzuschläge sowie deren Berechtigung sind darzulegen."
- b) Unter Buchstabe B wird folgender fünfte Gedankenstrich eingefügt :
- „— die experimentellen Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens, sofern ein unübliches Herstellungsverfahren angewendet wird oder das Herstellungsverfahren kritisch für das Produkt ist."
- c) Unter Buchstabe C Nummer 2 erhält der Buchstabe b) folgende Fassung :
- „b) der Beschreibung des Stoffes, die derjenigen einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs entsprechen muß, sind alle notwendigen Begründungen, vor allem gegebenenfalls hinsichtlich der Molekülstruktur, beizufügen ; in diesem Fall sind außerdem geeignete Angaben über den Syntheseweg anzufügen. Bei Erzeugnissen, die nur durch ihre Zubereitungsweise definiert werden können, ist letztere so genau zu präzisieren, daß ein Erzeugnis mit gleichbleibender Zusammensetzung und Wirkung gekennzeichnet wird."
3. Der zweite Teil des Anhangs „Versuche toxikologischer und pharmakologischer Art" wird wie folgt geändert :
- a) Nach dem einleitenden Absatz wird folgender Absatz eingefügt :
- „Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, daß die Sicherheitsversuche in Übereinstimmung mit den vom Gemeinschaftsrecht auf dem Gebiet der Versuche mit gefährlichen Stoffen anerkannten

Grundsätzen der Guten Laborpraxis oder, in Ermangelung solcher, nach den von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung empfohlenen Grundsätzen durchgeführt werden."

- b) In Kapitel I Buchstabe B erhält Nummer 1 folgende Fassung :

„1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung

Eine Prüfung der akuten Toxizität beinhaltet eine qualitative und quantitative Prüfung der toxischen Wirkungen nach einmaliger Verabreichung des oder der wirksamen Bestandteile in dem Mischungsverhältnis und physikalisch-chemischen Zustand, in dem sie in der Arzneispezialität enthalten sind.

Die Prüfung der akuten Toxizität muß an zwei oder mehr Arten von Säugetieren bekannten Stammes durchgeführt werden, außer wenn die Verwendung einer einzigen Art begründet werden kann. Normalerweise sollen mindestens zwei Verabreichungswege angewandt werden, wovon einer dem beim Menschen vorgesehenen gleich oder ähnlich sein soll, während der andere die systemische Absorption des Stoffes garantieren soll.

Die bei der Prüfung beobachteten Symptome sind einschließlich der lokalen Wirkungen zu beschreiben. Der Versuchsleiter bestimmt die Dauer der Beobachtungszeit am Tier, die geeignet ist, um Gewebe- oder Organschäden bzw. Besserungen feststellen zu können — diese Zeit beträgt in der Regel 14, jedoch nicht weniger als 7 Tage —, ohne daß die Tiere übermäßig leiden müssen. Bei allen Tieren, die während des Beobachtungszeitraums verenden, wie auch bei den Tieren, die bis zum Ende der Beobachtungszeit überleben, sollte eine Autopsie vorgenommen werden. Histopathologische Untersuchungen sollten für alle Organe in Betracht gezogen werden, die bei der Autopsie makroskopische Veränderungen aufweisen. Mit den bei der Prüfung verwendeten Tieren sollte ein Höchstmaß an Informationen erzielt werden. Die Prüfungen der Toxizität bei einmaliger Verabreichung sollten so durchgeführt werden, daß Anzeichen akuter Toxizität auftreten und die Todesart — soweit möglich — festgestellt werden kann. Bei geeigneten Tierarten sollte eine quantitative Beurteilung der approximativen letalen Dosis vorgenommen werden, und es sollten Informationen über die Dosis-Wirkung-Beziehung erzielt werden, doch ist ein hohes Genauigkeitsniveau hier nicht erforderlich.

Diese Prüfungen können Hinweise auf die wahrscheinlichen Auswirkungen einer akuten Überdosis beim Menschen erbringen und im Hinblick auf die Gestaltung von Toxizitätsprüfungen, bei denen wiederholte Dosierung bei geeigneten Tierarten erforderlich ist, von Nutzen sein.

Bei einer Wirkstoffkombination ist die Prüfung so durchzuführen, daß festgestellt werden kann, ob eine Verstärkung der Toxizität oder neue toxische Wirkungen auftreten."

Artikel 2

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um dieser Richtlinie vor dem 1. Juli 1987 nachzukommen. Sie setzen die Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.

Artikel 3

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Brüssel am 22. Dezember 1986.

Im Namen des Rates

Der Präsident

G. SHAW
